本藥限由醫師使用 衛部菌疫輸字第000958號

Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL **仟臺∖克臺♂隨槌**赵∜益

💳 益伏注射劑5毫克/毫升

Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL

or intravenous infusion

uoisrifui suonəverifui log 益伏注射劑 5 毫克/毫升

警告:免疫相關不良反應

For intravenous infusion

可能涉及任何器官系統;然而‧最常見的嚴重免疫相關不良反應為腸炎 (enterocolitis)、肝炎、皮膚炎(包括毒性表皮溶解症)、神經病變及內分泌病變。 這些免疫相關的反應大部份最初在YERVOY治療期間就會出現,但也有少部份會

如果發生嚴重的免疫相關反應·請永久停用YERVOY·並開始使用全身性高劑量 皮質類固醇治療[參閱用法用量(2.31 開始治療前及每次給藥前應評估病人是否出現腸炎、皮膚炎、神經病變或內分

泌病變的徵象及症狀,並進行臨床生化評估(包括肝功能檢驗、促腎上腺皮質激 素 (ACTH) 濃度、甲狀腺功能檢驗)[參閱警語與注意事項(5.1、5.2、5.3、5.4、

1 適應症和用途

1.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

• 適用於治療成人和小兒(12歲及以上)之無法切除或轉移性黑色素瘤。 • 併用nivolumab適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。

併用nivolumab適用於治療中度/重度風險(intermediate/poor risk)先前未曾接 受治療的晚期腎細胞癌病人。 1.3 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌 併用nivolumab適用於接受fluoropyrimidine、oxaliplatin和irinotecan治療後

疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性 大陽直陽癌(CRC)成人病人[參閱臨床試驗(14.3)] 本適應症係依據客觀反應率獲得加速核准・此適應症仍須執行確認性試驗以證明 其臨床效益。

併用 nivolumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 病 人·本適應症係依據客觀反應率(objective response rate)及反應持續時間 (duration of response)·獲得加速核准 [參閱臨床試驗 (14.4)]。此適應症仍須 執行確認性試驗(confirmatory trial)以證明其臨床效益。

1.5 轉移性或復發性非小細胞肺癌

- 併用 nivolumab 適用於帶有PD-L1(≥1%)且不具EGFR或ALK腫瘤基因異常的 成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療[參閱臨床試驗
- 併用 nivolumab 及2個週期含鉑化學治療適用於不具EGFR或ALK腫瘤基因異 常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療[參閱臨床

併用 nivolumab 適用於無法切除之惡性肋膜間皮瘤成人病人的第一線治療。

2.2 建議劑量 YERVOY 單一療法的建議劑量列於表 1。

	2200	座点	7.+ 1 = 1 = 1
表 1	: YERVC	Y 單一療法的建	議劑量
	O . —	/// / A H J / L HJ& / L J =	27377-124 -

適應证	建議的 YERVOY 劑量	冶療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	每 3 週 3 毫克/公斤 (靜脈輸注 90 分鐘)	最多4劑

YERVOY 併用其他治療藥物的建議劑量列於表 2。各種治療藥物併用 YERVOY

的建議劑量資訊.請適時參閱個別的處方資訊。

表 2:YERVOY 併用其他治療藥物的建議劑量				
適應症	建議的 YERVOY 劑量	治療持續時間		
無法切除或轉移 性黑色素瘤	3毫克/公斤·每 3週一次· 連續靜脈輸注90分鐘·併用 nivolumab 1毫克/公斤·連續靜 脈輸注 30 分鐘 (同一天靜脈輸注)	完成4次劑量的併用治療後,		
晚期腎細胞癌	1 毫克/公斤·每 3 週一次·併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (同一天靜脈輸注 30 分鐘)	併用 nivolumab 4 劑。 完成4次劑量的併用治療後,給 予 nivolumab 單一療法,直直 到疾病惡化或出現無法接受之毒 性為止。		
錯配修復缺陷	1 毫克/公斤·每 3 週一次·併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (同一天靜脈注射 30 分鐘)	完成 4 次劑量的併用治療後·約予 nivolumab 單一療法·直至疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。		
肝細胞癌	每 3 週 3 毫克/公斤 併用 nivolumab 1 毫克/公斤	併用 nivolumab 4 劑。 完成 4 次劑量的併用治療後.		

適應症 建議的 YERVOY 劑量 治療持續時間 毎 5 週 1 毫兒/公斤 毎 2 週併用 nivolumab 3 毫克/ 化、無法耐受毒性.或是病人未 帶有 PD-L1 的轉 移性或復發性非 (靜脈輸注 30 分鐘 併用 nivolumab 直到疾病惡 每6週1毫克/公尺 轉移性或復發性 (靜脈輸注 30 分鐘) 發生疾病惡化達 2 年為止 |非小細胞肺癌 並依病理組織學分類進行含鉑雙 依病理組織學分類進行含 (靜脈輸注 30 分鐘) 發生疾病惡化達 2 年為止。

2.3 針對不良反應的建議劑量調整方式 建議不需調降 YERVOY 的劑量。通常對於重度 (第 3 級) 免疫相關不良反應, YERVOY 延後給藥。有生命危險的 (第 4 級) 免疫相關不良反應、需要全身性免 疫抑制治療的復發性重度 (第 3 級) 免疫相關反應、上一次 YERVOY 用藥後持續 12 週以上的持續中度 (2 級) 或重度 (3 級) 反應,或在開始使用類固醇後 12 週 为,無法將皮質類固醇劑量降為 10 毫克以下 prednisone 或等效劑量藥物者, 永久停用 YERVOY。針對需要不同於這些一般準則處置的不良反應,YERVOY

所需的劑量調整列於表 3。 當 YERVOY 併用 nivolumab 時,應視毒性同時延後或永久停用 YERVOY 和

iivoiumab °		
長3:針對不良反應的	建議劑量調整方式	
不良反應	嚴重度*	YERVOY 劑量調整
免疫	相關不良反應 [參閱警語及注意事	項 (5.1)]
注阻火/ 临窗	第 2 級	延後給藥。
結腸炎/腹瀉	第3或4級	永久停用
	AST 或 ALT 高於 ULN 的 3 至 5 倍	
	或	延後給藥 ^a
肝炎 ^b	總膽紅素高於 ULN 的 1.5 至 3 倍	
11 ×	AST 或 ALT 高於 ULN 的 5 倍	
	或	永久停用
	總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	
脫落性或大疱性皮膚病	第2級	延後給藥到專科醫師評估
JU/A 11.34.77/10 11.24/16/16/16	第 3 或 4 級	永久停用
为分泌病變	第2、3或4級	如果臨床不穩定則延後
腦下垂體炎 ^d	第 2、3 或 4 級	延後給藥 ^e
非感染性肺炎	第 2 級	延後給藥 ^a
Pneumonitis)	第3或4級	永久停用
野炎伴隨賢功能障礙	第2或3級血中肌酸酐升高	延後給藥 ^a
3火件随身切船焊城	第4級血中肌酸酐升高	永久停用
神經毒性 ^c	第 2 級	延後給藥 ^a
	第3或4級	永久停用
	第 2 級	延後給藥 ^a
UNIX.	第3或4級	永久停用
	第2、3、4級接受局部治療後・2	
眼部	週內病況無法改善至第1級.或	永久停用
	需要全身性治療	
其他不良反應		
輸注反應 <i>[警語及注意</i>	第1或2級	中斷輸注或減緩輸注速率

	-1 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1- 1	5 7 115 7 15	59. 生光没怕例和肠火。59. 生时间5
部	第2、3、4級接受局部治療後·2 週內病況無法改善至第1級·或 需要全身性治療		關結腸炎而導致病人永久停用或劑腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇物)·持續時間中位數為 15 天 (範
他不良反應			因結腸炎而延後使用 YERVOY 或
注反應 <i>[警語及注意</i>	第1或2級	中斷輸注或減緩輸注速率	受其他治療;2位結腸炎復發。
項 (5.2)]	第3或4級	永久停用	免疫相關肝炎

ALT=丙胺酸轉胺酶;AST=天門冬胺酸轉胺酶;ULN=正常值上限 *依據美國國家癌症研究院《不良事件常用術語標準》第4.0版 (NCI CTCAE v4)進行分級。 當皮質類固醇逐漸調降後,病人已完全或部分緩解 (第0至1級),可恢復YERVOY用藥。

AST/ALT 回到基期時恢復 YERVOY 用藥。 若由於神經毒性而產生腦炎或呼吸功能不全的表徵,無論等級如何,均應永久停用 d 腫塊效應的表徵,包含頭痛、畏光或視野減小 急性症狀緩解後·恢復 YERVOY 用藥。

顯變色(注射液可能帶有淺黃色) · 或含有半透明至白色之非晶形顆粒以外的微 紅素升高)的現象 粒異物時・請將小藥瓶丟棄。

• 製備輸注液之前,先將小藥瓶在室溫下放置約5分鐘。

• 抽取所需之YERVOY量·注入靜脈輸注袋中。 · 以0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)稀釋·配製成最終濃度範 圍為1毫克/毫升至2毫克/毫升。將稀釋溶液輕輕地以上下翻轉的方式混合均

· 製備完成後 · 此稀釋溶液應於(冷藏狀態2°C至8°C(36°F至46°F))或20°C至 25°C(68°F至77°F)室溫下儲存,製備至輸注的間隔時間勿超過24小時。 · 請將部分使用過或空的YERVOY藥瓶丟棄。

不可用同一輸注管路同時輸注其他藥物。

2.4 製備與投予方式

• 透過具有管路內過濾器(無菌、無熱原、低蛋白質吸附率)的靜脈輸注管線投予

併用nivolumab時,需先輸注nivolumab,接著在同一天輸注YERVOY。每次輸 療;3位肝炎復發。 注應使用個別的輸注袋和過濾器。

[同一天靜脈輸注 30 分鐘] 疾病惡化或出現無法接受之毒性 注射液:50毫克/10毫升(5毫克/毫升),澄清至略呈毛玻璃般半透明 森症候群以及毒性表皮溶解症 (TEN)。外用潤膚霜及/或外用皮質類固醇可能足以治療 第1型糖尿病: (opalescent)、無色至淺黃色溶液·單劑瓶裝。

5 警語與注意事項

4 禁忌症

5.1 嚴重和致命的免疫相關不良反應

每 3 週併用 nivolumab 360 毫克 化、無法耐受毒性,或是病人未 的免疫相關不良反應,可能未包含所有可能重度和致命的免疫相關不良反應。 免疫相關不良反應可能很嚴重或致命,可能發生在任何器官系統或組織中。開始 使用 YERVOY 後,免疫相關不良反應可能隨時發生。雖然免疫相關不良反應通 │常在治療時發生,但也可能在 YERVOY 停藥後出現。

1 毫克/公斤·每 6 週一次·每 3 併用 nivolumab 直到疾病惡│ │早期識別及處置對於確保安全使用 YERVOY 非常重要。監測可能是潛在免疫相 ││ YERVOY可能會導致嚴重和致死的免疫相關不良反應。這些免疫相關反應 思性助膜間皮瘤 週併用 nivolumab 360 毫克 化、無法耐受毒性,或是病人未 關不良反應之臨床表現的表徵和症狀。在基期和每次用藥前評估臨床生化數據, 包含肝臟酵素、肌酸酐、促腎上腺皮質素 (ACTH) 濃度和甲狀腺功能。及時進行 0.5% 及 2.0%。 醫療處置,包含適當的專科諮詢。

> 視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY *[參閱用法用量 (2.3)]。*通常,如果需要 中斷或停用 YERVOY‧應進行全身性皮質類固醇治療 (每天 prednisone 1 到 2 毫克/公斤或等效劑量藥物),直至達到第1級以下。在改善至第1級或以下後, 開始逐漸調降皮質類固醇的劑量,並且應以至少 1 個月的時間持續逐漸調降劑 量。對於免疫相關不良反應不受皮質類固醇治療控制的病人,可以考慮使用其他 YERVOY 3毫克/公斤併用Nivolumab 全身性免疫抑制劑。視需要以荷爾蒙補充療法治療内分泌異常。 免疫相關的腹瀉或結腸炎

的免疫相關腹瀉/結腸炎病人,曾發生巨細胞病毒 (CMV) 感染/再活化。針對皮 療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量藥物),持續時間中位數為 8 天 (範圍: | 甲狀腺機能亢進 質類固醇治療無效的腹瀉/結腸炎案例·應考慮反覆進行感染診斷檢查·以排除 $1 \, {
m 2}\, 15 \, {
m 7})$ 。65% 病人症狀完全緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab | 接受 YERVOY 或 nivolumab | 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab | 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab | 表5彙整試驗CA209-067中各治療組中發生率至少10%的不良反應事件。 其他病因。皮質類固醇治療無效的免疫相關結腸炎如果已排除其他因素、考慮將 的 3 位病人中、有 2 位在症狀改善後接受其他治療;沒有病人皮疹復發。 其他免疫抑制劑加入皮質類固醇療法·或者取代皮質類固醇療法。

YERVOY 3 毫克/公斤單一療法 接受 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法的病人中·有 12% (62/511) 發生免疫相關 接受 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法的病人中·有 4% (21/511) 發生第 2-5 級免疫相 7/2/1 毫克/公斤併用 Nivolumab 腹瀉/結腸炎.包含第 3-5 級 (7%) 和第 2 級 (5%)。因腹瀉/結腸炎而導致病人永 📗 關內分泌異常。 久停用或延後使用至少一劑 YFRVOY 治療的比例,分別為43%及02%。 7.4% (46/62) 的免疫相關腹瀉/結腸炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。5 位 腦下垂體功能低下,某些病人同時出現其他內分泌病變,例如腎上腺功能不足、性腺 3 級 (1.4%) 和第 2 級 (2.6%)。因非感染性肺炎而導致病人永久停用 YERVOY 併 6 不良反應 病人需要併用另一種免疫抑制劑與皮質類固醇。62 位病人中,76% 腹瀉/結腸 📗 功能低下、甲狀腺功能低下。這9位病人中,有6人因為嚴重內分泌病變而住院。 炎症狀緩解,一位病人因腹瀉/結腸炎而延後使用一或多劑 YERVOY,症狀改善 12 位病人 (2.3%) 發生中度 (第 2 級) 內分泌異常,包含甲狀腺功能低下、腎上腺功能 1.5% |後無病人接受其他治療

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的 法·包括腎上腺激素(n=10)及甲狀腺素(n=13)。 病人中·有 9% (60/666) 發生免疫相關腹瀉/結腸炎·包含第 3 級 (4.4%) 和 | YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab |第 2 級 (3.7%)。因腹瀉/結腸炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 │ *腦下垂體炎*

nivolumab 治療的比例 · 分別為 3.2% 及 2.7% 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中,全身性皮質類固醇的使用 📗 關的急性症狀,例如頭痛、畏光或視野減小。腦下垂體炎可能造成腦下垂體功能低 📗 接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤(每2 週一次) 的 是鑑定免疫相關腹瀉/結腸炎所需的診斷標準之一。因此,100% (60/60) 的免疫 📗下。視臨床需要補充荷爾蒙。視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY [參閱用法用量 📗 非小細胞肺癌病人中,9% (50/576) 發生免疫相關肺炎,包含第 4 級 (0.5%)、第 3 級 📗 相關腹瀉/結陽炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 23% 的病人需要併用另 (2.3)]。 一種免疫抑制劑與皮質類固醇。60 位病人中,95% 腹瀉/結腸炎症狀緩解,在 │ 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 │ 持續時間中位數為 1.5 個月 (範圍:5 天至 25+ 個月)。因免疫相關肺炎而導致永久停 │ CA209-214、CA209-227 及 CA209-743 中,1362 位病人接受 因腹瀉/結腸炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 18 位病人中·有 16 位在 │ 中·有 4.4% (29/666) 發生腦下垂體炎·包含第 4 級 (0.3%)、第 3 級 (2.4%) 和第 2 │ 用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 5%·暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab │ 症狀改善後接受其他治療:10 位腹瀉/結腸炎復發。

同醇治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量藥 │ ○ 發。 (範圍:9 天至 1.1 個月)。80% 病人症狀完全緩解。在 ││*腎上腺功能低下*

YERVOY 3 毫克/公斤單一藥物治療

炎·包含第 3-5 級 (1.6%) 和第 2 級 (2.5%)。因肝炎而導致病人永久停用或延後使用 人接受荷爾蒙替代療法。 至少一劑 YERVOY 治療的比例 · 分別為 0.4% 及 0%。

一種免疫抑制劑與皮質類固醇。21 位病人中.86% 肝炎症狀緩解。 YERVOY 3 毫克/公斤與Vemurafenib合併投予 YERVOY 併用 vemurafenib 的安全性及療效尚未確立 [參閱適應症及用途 (1)]。在一

項劑量探索試驗中·10名同時接受YERVOY (3毫克/公斤)與vemurafenib (960毫克每 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 免疫相關腎炎伴隨腎功能不全 • 給藥前應先目視檢查是否有微粒異物及變色的現象。若注射液呈混濁狀、明 日 2 次或720毫克每日2次)治療的病人有6名出現第3級轉胺酶升高(合併或未合併總膽

接受YERVOY 1毫克/公斤併用nivolumab 治療的腎細胞癌或轉移性結直腸癌病人中 7% (48/666)發生免疫相關肝炎‧包含第4級 (1.2%)、第3級 (4.9%) 及第2級 (0.4%)。 因免疫相關肝炎而導致病人永久停用YERVOY和nivolumab的比例為3.6%·暫停使用 進復發。

YERVOY併用nivolumab的病人比例則為2.6%。 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中·全身性皮質類固醇的使用是鑑 定免疫相關肝炎所需的診斷標準之一。因此,100% (48/48) 的免疫相關肝炎病人需 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 相關腎炎伴隨腎功能障礙病人需使用全身性皮質類固醇治療。27 位病人中,67% 腎 使用全身性皮質類固醇治療。約 19% 的病人需要併用另一種免疫抑制劑與皮質類固 醇。48 位病人中.88% 肝炎症狀緩解.在因肝炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 17 位病人中·有 14 位在症狀改善後接受其他治療; 10 位肝炎復發。

接受 YERVOY 3 臺克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中,有 20% (10/ 發生免疫相關肝炎。發生時間中位數為 1.3 個月 (範圍:22 天至 4.1 個月)。因免疫相 • 每次給藥後,使用0.9%氯化鈉注射液(USP)或5%葡萄糖注射液(USP)沖洗靜脈 關肝炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為 6.1% 及 12%。70% 發生肝炎的 甲狀腺炎: 病人接受高劑量皮質類固醇治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量藥物) 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 障礙。 持續時間中位數為 14 天 (範圍:3 天至 34 個月)。70% 病人症狀完全緩解。在因肝炎 中,有 2.7% (22/666) 發生甲狀腺炎,包含第 3 級 (4.5%) 和第 2 級 (2.2%)。因甲狀 心血管:血管病變、心肌炎、心包膜炎、顳動脈炎、血管炎

> 免疫相關皮膚不良反應 YERVOY 可能引起免疫相關的皮疹或皮膚炎,包含大疱性和脫落性皮膚炎、史蒂芬強 整度至中度的非大疱性/脱落性皮疹。視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY [參閱用] 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 肌肉骨骼及結締組織:關節炎、肌炎、風濕性多發性肌痛症、多肌炎、橫紋肌溶解症

法用量 (2.3)]。

YERVOY 3 毫克/公斤單一療法

接受 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法的病人中·有 15% (76/511) 發生免疫相關皮疹· 包含第 3-5 級 (2.5%) 和第 2 級 (12%)。因皮疹而導致病人永久停用或延後使用至少 醇治療。15 位病人中,27% 糖尿病症狀緩解,在因糖尿病而延後使用 YERVOY 或 5.2 輸注相關反應

一劑 YERVOY 治療的比例,分別為 0.2% 及 1.4% ERVOY 是一種完全的人類單株抗體·可阻斷 CTLA-4 途徑誘導的 T 細胞抑制訊 43% (33/76) 的免疫相關皮疹病人需使用全身性皮質類固醇治療。76 位病人中·71% 86。 號·進而消除對免疫反應的抑制作用·並可能誘發免疫相關不良反應。以下列出 皮疹症狀緩解·在因皮疹而延後使用 YERVOY 的 7 位病人中·有 3 位在症狀改善後 VERVOY 3毫克/公斤併用Nivolumab

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 | 生腦下垂體炎。發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍:3 至 4.3 個月)。因腦下垂體炎而 | 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中,有 8% (4/49) 發生輸注反應。以 | C型肝炎檢驗結果陽性、或患有HIV的病人。 中·有 16% (108/666) 發生免疫相關皮疹·包含第 3 級 (3.5%) 和第 2 級 (4.2%)。因 以 導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腦下垂體炎的病人接受高劑量皮質類固醇 以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 治療 以 試驗族群的特性為:65%為男性、年齡中位數為61歲、97%為白人、基期ECOG體能 以 於至少 \geq 2%病人的最常見嚴重不良反應為腹瀉、發燒、肺炎(pneumonia)、非感 皮疹而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例·分別為 | 治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量藥物)·持續 6 天。

發生免疫相關皮疹。發生時間中位數為 15 天 (範圍:6 天至 3.1 個月)。因免疫相關皮 📗 發生甲狀腺功能低下或甲狀腺炎造成之甲狀腺功能低下。發生時間中位數為 3.3 個月 📗 依據作用機轉及動物研究發現,懷孕女性使用YERVOY,可能對胎兒造成傷害。動物 📗 增加(4.8%和1.3%)、AST增加(4.5%和0.6%)及肺炎(1.9%和0.3%)。Nivolumab併用 YERVOY 可能會導致免疫相關的腹瀉/結腸炎,可能致命。皮質類固醇治療無效 疹而導致病人暫停治療的比例為 6%。12% 發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治 (範圍:1.4至16.2個月)。46% 病人症狀完全緩解。

免疫相關內分泌病變 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法

9 位病人 (1.8%) 發生重度至有生命危險的內分泌異常 (第 3-4 級)。這9位病人皆出現 病人中,有 3.9% (26/666) 發生免疫相關非感染性肺炎(pneumonitis),包含第 訊,取得適用於合併使用治療的其他風險相關資料。

不全、腦下垂體功能低下、甲狀腺機能亢進及庫欣氏症候群。 21位出現中度至危及性命內分泌病變的病人中,有17人需要接受長期荷爾蒙補充療 定免疫相關非感染性肺炎所需的診斷標準之一。因此,100% (26/26) 的免疫相關非

YERVOY 可能會導致免疫相關的腦下垂體炎。腦下垂體炎可能伴隨出現腫塊效應相 │ 位非感染性肺炎復發

級 (0.9%)。因腦下垂體炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab │ 的比例則為 3.6% :暫停治療的比例分別為 4.1% 及 4.1%。60% 發生結 │ │ nivolumab 的 14 位病人中,有 11 位在症狀改善後接受其他治療;2 位腦下垂體炎復 │ │ 非小細胞肺癌病人以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 │ │ 無法切除或轉移性黑色素瘤

因腎上腺功能不全而導致病人永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的比例為 1.2%·暫 | YERVOY 3毫克/公斤併用Nivolumab 接受 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法的病人中,有 4.1% (21/511) 發生免疫相關肝 | 停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 2.1%。約 94% 腎上腺功能不全的病 | 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中,有 10% (5/49)

發生免疫相關非感染性肺炎。發生時間中位數為 8.3 個月 (範圍:1.2 至 17.5 個月)。 94% (45/48) 的腎上腺功能不全病人需使用全身性皮質類固醇治療。48 位病人 | 因免疫相關肺炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為 6.1% 及 4.1%。所有 | 29% (6/21) 的免疫相關肝炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。沒有病人需要併用另 中·29% 腎上腺功能低下症狀緩解·在因腎上線功能不全而延後使用 YERVOY 或 發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑

中·有 12% (80/666) 發生甲狀腺機能亢進·包含第 3 級 (0.6%) 和第 2 級 (4.5%)。 *YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab* 延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療。約 19% 的病人接受了甲狀腺合成抑制劑 中,有 4.1% (27/666) 發生免疫相關腎炎伴隨腎功能障礙,包含第 4 級 (0.6%)、第 治療。20% (16/80) 的甲狀腺機能亢進病人需使用全身性皮質類固醇治療。80 位病 📗 3 級 (1.1%) 和第 2 級 (2.2%)。因腎炎伴隨腎功能障礙而導致病人永久停用 YERVOY 人中·85% 甲狀腺機能亢進症狀緩解·在因甲狀腺機能亢進而延後使用 YERVOY 或 | 併用 nivolumab 的比例為 1.2%·暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 nivolumab 的 15 位病人中·有 11 位在症狀改善後接受其他治療; 3 位甲狀腺機能亢 1.8%

因甲狀腺功能低下而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的 │ 病人中·有 10 位在症狀改善後接受其他治療; 4 位腎炎復發。 比例·分別為 0.2% 及 1.4%。約 82% 的病人接受了甲狀腺素補充治療。7% (9/122) ☐ 其他免疫相關不良反應

5 位病人中, 有 5 位在症狀改善後接受其他治療;沒有病人甲狀腺炎復發。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中,全身性皮質類固醇的使用是鑑 🖊 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中,有 18% (9/49) 🖊 5.3 接受 YERVOY 治療後進行異體造血幹細胞移植的併發症 皮質類固醇治療。108 位病人中・75% 皮疹症狀緩解・在因皮疹而延後使用 YERVOY | 素功能不全而導致病人暫停治療的比例為 4.1%。一名發生腎上腺素功能不全的病人 | 致命・或是發生嚴重的移植物對抗宿主疾病 (GVHD)。儘管在 CTLA-4 受體阻斷抗體 | 併用YERVOY治療組的發生比例高於nivolumab治療組。 |或 nivolumab 的 13 位病人中·有 11 位在症狀改善後接受其他治療;5 位皮疹復 ┃ 接受高劑量皮質類固醇治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量藥物)·持續 ┃ 與異體造血幹細胞移植之間介入治療·也可能發生這些併發症 1.2 個月。22% 病人症狀完全緩解。

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中·有 35% (17/49) | 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中·有 22% (11/49) | 5.4 胚胎-胎兒毒性

隊生甲狀腺機能亢進。發生時間中位數為 1.4 個月 (範圍:1.4 至 2.8 個月)。80% 病 │ 造成風險。建議有生育能力的女性在接受YERVOY期間,以及最後一劑治療後3個月, 人症狀完全緩解

用 nivolumab 的比例為 1.8%·暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 | 下列具臨床意義的不良反應在本仿單的其他段落說明。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中·全身性皮質類固醇的使用是鑑 感染性肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 8% 的病人需要併用另一種免疫抑 制劑與皮質類固醇。26 位病人中。92% 肺炎症狀緩解。在因非感染性肺炎而延後使 因為不同的臨床試驗是在迥然不同的條件下進行。所以在一種藥品的臨床試驗中 用 YERVOY 或 nivolumab 的 10 位病人中·有 10 位在症狀改善後接受其他治療;4

(3.5%)、第 2 級 (4.0%) 的免疫相關非感染性肺炎。4 位 (0.7%) 病人死於肺炎、肺炎 | 驗 CA184-029 中 471 位病人、接受 YERVOY 10 毫克/公斤單一療法; 試驗

度·近似於僅以 YERVOY 併用 nivolumab。 nivolumab 的 2 位病人中,有 2 位在症狀改善後接 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人 器性皮膚炎、熱溶性皮膚炎、薬物疹、紅斑、剝落性皮疹、紅斑性皮疹、全身

nivolumab 的 14 位病人中·有 11 位在症狀改善後接受其他治療;2 位腎上線功能不 │ │ 量藥物)·持續時間中位數為 23 天 (範圍:12 天至 1.4 個月)。60% 病人症狀完全緩 │ | 症狀改善後接受其他治療;1 位非感染性肺炎復發。

沒有病人因甲狀腺機能亢進而停用 YERVOY。因甲狀腺機能亢進而導致 2.3% 的病人 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中,全身性皮質類固醇的使用是鑑 定免疫相關腎炎伴隨腎功能障礙所需的診斷標準之一。因此 · 100% (27/27) 的免疫 中·有 18% (122/666) 發生甲狀腺功能低下·包含第 3 級 (0.6%) 和第 2 級 (11%)。 🏻 🌣 伴隨腎功能障礙症狀緩解·在因腎炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 12 位

的甲狀腺功能低下病人需使用全身性皮質類固醇治療。122 位病人中,27% 甲狀腺功 | 在 YERVOY 單一療法或與 nivolumab 併用治療的臨床試驗中,除另有說明外,發生 |能低下症狀緩解·在因甲狀腺功能低下而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 9 位病 │ │ 下列具有臨床意義之免疫相關不良反應的病人比例 <1%·包含部分最後致死個案: →神經系統:自體免疫神經病變 (2%)、腦膜炎、腦炎,脊髓炎及髓鞘脫失、肌無力症候 群/重症肌無力、格林-巴利症候群(Guillain Barré syndrome)、神經麻痺、運動功能

0.2% 及 0.8%。18% (4/22) 的甲狀腺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。22 位病 能與視網膜剝離相關。若葡萄膜炎合併發生其他免疫相關不良反應,考量到在 驗,試驗對象為937名先前未曾接受治療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人: 人中·64% 甲狀腺炎症狀緩解·在因甲狀腺炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 | 接受 YERVOY 治療的病人曾經發現疑似原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada-like | syndrome) · 可能需要用全身性皮質類固醇治療以降低永久失明的風險。

胃陽道:十二指腸炎、胃炎、胰臟炎 (1.3%)

| 中·有 2.7% (15/666) 發生糖尿病·包含第 4 級 (0.6%)、第 3 級 (0.3%) 和第 2 級 | ↓ 其他 (血液學/免疫學):再生不良性貧血、結膜炎、血球減少 (2.5%)、嗜酸性白血球 | ◆ YERVOY 3毫克/公斤·每3週一次·持續最多4次劑量(YERVOY治療組; | 晚期腎細胞癌 (0.9%)。因糖尿病而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療 │ 增多 (2.1%)、多形性紅斑、組織細胞壞死性淋巴腺炎 (Kikuchi 氏淋巴腺炎)、過敏性 │ n=311)。 │的比例.分別為 0.5% 及 0.5%。7% (1/15) 的糖尿病病人需使用全身性皮質類固 ││ 血管炎、腦膜炎、神經感覺性聽力減退、乾癬、類肉瘤病、全身性發炎反應症候群 │ Nivolumab∰無YERVOY治療組為2.8個月(範圍:1天 │ 腎細胞癌病人的試驗CA209-214 *[參閱臨床試驗 (14.2)]* 中進行評估。病人接受

量 (2.3)]。 接受 YERVOY 3 毫克/公斤或 10 毫克/公斤單一療法治療黑色素瘤的病人 過6個月·32%病人接受nivolumab治療超過1年。 中·有 2.9% (28/982) 發生輸注反應。接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治 | 試驗 CA209-067排除自體免疫疾病,需要全身性皮質類固醇治療(>10毫克 | 1天至超過21.4個月)。在此試驗中·57%病人接受治療的時間大於6個月·38% 接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中,有 4% (2/49) 發 | 療腎細胞癌或大腸直腸癌的病人中,有 5% (33/666) 發生輸注反應。接受 YERVOY 3 | prednisone/天或等效藥物)或試驗開始前14天內需要其他免疫抑制藥物、B型肝炎或 | 的病人接受治療的時間大於1年。

密切追蹤病人是否出現 GVHD 的跡象·並立即介入治療 [參閱不良反應 (6.3)]。 進行

異體造血幹細胞移植後,應考量 YERVOY 治療的效益與風險。

採取有效的避孕措施*[參閱用於特殊族群(8.1、8.3)]。*

YERVOY經核准併用nivolumab治療晚期腎細胞癌、MSI-H或dMMR轉移性結直 接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的 | 腸癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌及惡性肋膜間皮瘤,參閱nivolumab完整處方資

• 嚴重和致命的免疫相關不良反應 [參閱警告及注意事項 (5.1)]。 輸注反應[參閱警語及注意事項(5.2)]。

所觀察到的不良反應發生率,不能直接與其他臨床試驗中另一種藥物之不良反應 發生率進行比較,也可能無法反映臨床實務中所觀察到的不良反應發生率。 「警語及注意事項」一章中敘述的資料·說明 MDX010-20 試驗中 511 位 病人接受 YERVOY 3 毫克/公斤單一療法 (或併用試驗 qp100 胜肽疫苗);試

YERVOY 1 毫克/公斤併用nivolumab 3 毫克/公斤治療;試驗 CA209-040 中· 49 位病人接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤治療;試驗 治療的比例·分別為 1.2% 及 2.1%。約 72% 腦下垂體炎病人接受荷爾蒙補充療法 100% 的肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療·之後逐漸調整皮質類固醇劑 CA209-9LA (一項開放標記、多中心的隨機分配試驗,評估先前未曾治療、未帶

(每 3 週一次) 及 2 個療程的含鉑雙重化療·其免疫相關非感染性肺炎的發生率及嚴重 YERVOY的安全性已於試驗MDX010-20中評估·對象是643 位患有無法切除或 a 張倦為一總稱包括無力和疲倦。

轉移性黑色素瘤且過去曾接受過治療的病人 [參閱臨床試驗(14.1)]。 中·有7% (48/666) 發生腎上腺功能不全·包含第 4 級 (0.3%)、第 3 級 (2.5%) 和第 公斤 (每 2週一次)·其免疫相關非感染性肺炎的發生率及嚴重度·近似那些發生於非 | 疫抑制的病人。病人以靜脈輸注方式接受 YERVOY 3 毫克/公斤共 4 劑·包含 | gp100 胜肽疫苗單一療法 (n=132)。病人的治療次數中位數為 4 劑 (範圍:1 至

> 此試驗族群特性為:年齡中位數57歲(範圍:19至90),59% 為男性,94% 為白 人·56% 治療前美東癌症臨床研究合作組織(ECOG)日常體能狀態為O。

治療組間差異在所有級別 >5%·第 3-5 級 >1%·且發生率≥5%的特定不 病人·且發生率高於YERVOY治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡

良反應						
不良反應	YERVOY 3毫克/公斤 n=131		1 3 亭 百 / 小 斤 伍 田		gp100 n=132	
	所有等級 (%)	第3至5級 (%)	所有等級 (%)	第3至5級 (%)	所有等級 (%)	第3至5級 (%)
全身性與給藥 部位症狀						
疲倦	41	7	34	5	31	3
胃腸						
腹瀉	32	5	37	4	20	1
結腸炎	8	5	5	3	2	0
皮膚						
搔癢	31	0	21	<1	11	0
皮疹	29	2	25	2	8	0

先前未接受治療的轉移性黑色素瘤

用YERVOY治療組; n=313);

<u>大利木接受治療的特別に赤色を通</u> YERVOY併用nivolumab或nivolumab作為單一藥物治療的安全性已在試驗 。 毎項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數: 。 毎項檢測發生率乃依據可同時提供基期和至少一次試驗期間實驗室測量值的病人人數: • Nivolumab 1毫克/公斤併用YERVOY 3毫克/公斤·每3週一次·持續4次劑 其他臨床經驗

量·接著以nivolumab 3毫克/公斤作為單一藥物·每2週一次(Nivolumab併

• Nivolumab 3毫克/公斤·每2週一次(Nivolumab治療組; n=313); 或

M1c分期疾病;36%基期時LDH升高、4%曾有腦部轉移,及22%曾接受術後輔助性 結腸炎

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中,全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關皮疹所需的診斷標準之一。因此,100% (108/108) 的病人需使用全身性质 發生腎上腺功能不全。發生時間中位數為 2.8 個月 (範圍:1.4 至 8 個月)。因腎上腺素性原子性病 (72%和44%)皆為nivolumab 的病人中,全身性皮質類固醇的使用是鑑定的 (73%和37%)、導致永久停用的不良反應(43%和量的 (43%和量的 (4 Nivolumab併用YERVOY治療組和nivolumab治療組最常見(≥10%)的嚴重不良反應 │ 及食慾降低。表7彙整CA209-214中的不良反應。

分別為腹瀉(13%和2.6%)、結腸炎(10%和1.6%)及發熱(10%和0.6%)。最常見導致停 表 7: YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 >15% 病人的不良反應 (CA209-用nivolumab及YERVOY兩種藥物(nivolumab併用YERVOY治療組)和nivolumab藥 物(nivolumab治療組)的不良反應分別為腹瀉(8%和1.9%)、結腸炎(8%和0.6%)、ALT 📗 生殖研究中,懷孕食蟹猴從器官發生期開始時接受ipilimumab直到生產,曾導致高發││YERVOY治療組最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、皮疹、腹瀉、噁心、發熱、嘔吐及│ 生率的流產、死胎、早產(出生體重相對較輕)、新生兒高死亡率·並且都具劑量相關 │ │ 呼吸困難。Nivolumab治療組最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、皮疹、腹瀉和噁心。

表5:發生在≥10%接受nivolumab併用YERVOY治療組或nivolumab治療組的 病人,日發生率高於VFR//OV治療组的不良反應(组問差異為>5% [所有等

			音療組的个	艮反應(組配	司差異為≥5	% [所有等	
級]或≥2%	[第34級])	(試驗CA20	09-067)				
		病人比例(%)					
不良反應	+YEF	umab RVOY 313)		umab 313)		VOY 311)	
	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級	
全身性異常與給 藥部位的症狀							
疲倦。	59	6	53	1.9	50	3.9	
经熱	37	1.6	14	0	17	0.6	
皮膚與皮下組織 異常							
皮疹b	53	5	40	1.6	42	3.9	
胃腸異常							
腹瀉	52	11	31	3.8	46	8	
噁心	40	3.5	28	0.6	29	1.9	
皿口土	28	3.5	17	1.0	16	1.6	
呼吸道、胸腔及 縱膈腔異常							
呼吸困難	20	2.2	12	1.3	13	0.6	

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

b 皮疹為一總稱包括膿皰疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡 少於10%的其他臨床重要不良反應:

胃腸異常:口腔炎、腸道穿孔 皮膚與皮下組織異常:白斑症 肌肉骨骼及結締組織異常:肌肉病變、修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、脊

神經系統異常:神經炎、腓骨神經麻痺 解。在因非感染性肺炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 2 位病人中,有 2 位在 │ 表4:在試驗 MDX010-20 中,接受 YERVOY 的病人與 gp100 胜肽疫苗相比, │ 表6:發生在≥20%接受nivolumab併用YERVOY或nivolumab單一藥物治療的

6的特定个	:个││							
	化,組間差異≥5% [所有等級]或≥2% [第3-4級]) (試驗CA209-067)							
					病人比	例(%) ^a		
00 32		實驗室檢測異常		umab+ RVOY nivolumab		YERVOY		
			所有等級	第3-4級	所有等級	第3-4級	所有等級	第3-
第3至5級		化學檢測						
(%)		ALT增加	53	15	23	3.0	28	2.
		AST增加	47	13	27	3.7	27	1.
3		低血鈉症	42	9	20	3.3	25	7
3		脂肪酶增加	41	20	29	9	23	7
1		鹼性磷酸酶增加	40	6	24	2.0	22	2.
0		低血鈣症	29	1.1	13	0.7	21	0.
		澱粉酶增加	25	9.1	15	1.9	14	1.
0		肌酸酐增加	23	2.7	16	0.3	16	1.
0		血液學						
		貧血	50	2.7	39	2.6	40	6
		淋巴球減少症	35	4.8	39	43	27	3

nivolumab併用YERVOY (範圍: 241至297); nivolumab (範圍: 260至306); YERVOY (範圍:253至304)。

在使用YERVOY劑量範圍為0.3-10毫克/公斤的臨床試驗中,也有發生下列不良 升高 ≧ULN的病人比例低於sunitinib組(分別為31%及61%)。 反應的報告(未另外註明即表示發生率低於1%):蕁麻疹(2%)、大腸潰瘍、食道 炎、急性呼吸窘迫症候群、腎衰竭、以及輸注反應。

YERVOY 與 Nivolumab併用時的安全性在收錄1082位先前未接受治療的晚期 至18.8個月)而在nivolumab治療組為6.6個月(範圍:1天至17.3個月)。在nivolumab \mid 每3週輸注一次YERVOY 1毫克/公斤併用nivolumab 3毫克/公斤,持續給予4劑 nivolumab 的 3 位病人中,有 2 位在症狀改善後接受其他治療;沒有病人糖尿病復 YERVOY 可能發生嚴重的輸注反應。病人出現嚴重或危及生命的輸注反應時,應停用 併用YERVOY治療組,有39%病人接受 1 後,接續以每2週一次nivolumab 3毫克/公斤單一用藥(n=547)或接續以每天口 YERVOY。病人出現輕度或中度輸注反應時,請中斷輸注或減緩輸注速率 [參閱用法用 | nivolumab治療超過1年。在nivolumab治療組,有53%病人接受nivolumab治療超 | 服一次sunitinib 50 毫克持續4週,接著停用2週,此6週為一個療程(n=535)。 以YERVOY併用nivolumab治療的病人的持續治療時間中位數為7.9個月(範圍:

的惡性肋膜間皮瘤病人中·12% (37/300) 出現輸注反應;其中 1.7% (5/300) 以免疫 📗 狀態0 (73%)或1 (27%)、93%為有美國癌症聯合委員會(AJCC)第四期疾病、58%罹患 📗 染性肺炎(pneumonitis)、腦下垂體炎、急性腎損傷、呼吸困難、腎功能不全及

接受YERVOY併用nivolumab治療的病人發生嚴重不良反應的比例為59%.發生

接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中,因不良反應而停止試驗治療的比

疹、腹瀉、肌肉骨骼疼痛、搔癢、噁心、咳嗽、發燒、關節痛、嘔吐、呼吸困難

YERVOY 1 毫克/公斤併

不良反應	用 Nivolumab n=547		Sunitinib n=535	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身性及注射部位症狀				
疲倦 ^a	58	8	69	13
發燒	25	0.7	17	0.6
水腫 ^b	16	0.5	17	0.6
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^c	39	3.7	25	1.1
搔癢/全身性搔癢	33	0.5	11	0
胃腸道				
腹瀉	38	4.6	58	6
噁心	30	2.0	43	1.5
喧吐	20	0.9	28	2.1
腹痛	19	1.6	24	1.9
便秘	17	0.4	18	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^d	37	4.0	40	2.6
關節痛	23	1.3	16	0
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽/痰咳	28	0.2	25	0.4
呼吸困難/運動性呼吸困難	20	2.4	21	2.1
代謝及營養				
食慾不振	21	1.8	29	0.9
神經系統				
頭痛	19	0.9	23	0.9
內分泌				
甲狀腺功能低下	18	0.4	27	0.2

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級

包含周邊水腫、周邊腫脹 包括形容為痤瘡型、水泡性及剝落性的皮膚炎、藥物疹、形容為剝落性、紅斑狀、囊泡 性、全身性、斑疹性、斑丘疹、丘疹、搔癢性、膿皰性的皮疹、固定藥物疹。

表8彙整試驗CA209-214中的實驗室檢測異常。

表8:CA209-214 中接受 YERVOY 併用 Nivolumab 的病人自基期以來惡化的 實驗室檢驗異常 (>15%

₫ 包含背痛、骨痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎疼

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumaba 第1-4級 第3-4級 第1-4級 第3-4級 化學檢測 脂肪酶增加 肌酸酐增加 ALT 增加 澱粉酶增加 低血鈉症 鹼性磷酸酶增加 高血鉀症 0.4 低血鎂症

a 各檢測發生率是根據且有基期檢測及至少一次試驗中可取得的實驗室檢測值病人數來計 算: nivolumab + YERVOY組(範圍: 490至538位病人)及sunitinib組(範圍: 485至523位

此外·YERVOY併用nivolumab組中·基期TSH檢測值 ≤ULN、治療中產生TSH

MSI-H或dMMR轉移性大腸直腸癌

YERVOY併用nivolumab的安全性曾在試驗CA209-142 [參閱臨床試驗 (14.3)] 的一個單臂世代進行評估。在試驗CA209-142中·119位先前曾接受治療、是 有MSI-H或dMMR 轉移性大陽盲陽癌病人,接受YERVOY併用nivolumab進行 治療。在試驗CA209-142的另一個單臂世代中,74位轉移性大腸直腸癌病人則 接受nivolumab單一藥物治療。兩個群組的所有病人均曾因為轉移性疾病而接 受含fluorouracil的化療。在YERVOY加上nivolumab群組中,69%病人曾接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療,29%曾接受抗EGFR抗體治

在每個21天療程的第1天·YERVOY加上nivolumab群組病人接受4劑的YERVOY 1毫克/公斤與nivolumab 3毫克/公斤·接著接受每2週一劑nivolumab 3毫克/公 斤,直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。在nivolumab單一藥物治療群組 中的病人·接受每2週一劑nivolumab 3毫克/公斤·直到疾病惡化或出現無法接

YERVOY治療持續時間中位數為2.1個月。以YERVOY併用nivolumab治療的病 62至71人 人中・47%發生嚴重不良反應。通報發生於 ≧2%病人的最常見嚴重不良反應 肝細胞癌 為結腸炎/腹瀉、肝臟事件、腹痛、急性腎損傷、發燒及脫水。YERVOY併用 CA209-040試驗針對49名患有肝細胞癌且Child-Pugh肝硬化分級為A之病人 痛、腹痛、搔癢、噁心、皮疹、食慾減低及嘔吐。 表9彙整試驗CA209-142的不良反應。

YERVOY + Nivolumab

表9:發生於≥10%病人的不良反應(CA209-142)

不良反應	MMR 世代	
	所有等級 (%)	119) 第3-4級 (%)
全身性與給藥部位狀況	11173 TMX (70)	755 TIVA (70)
疲倦。	49	6
發燒	36	0
水腫 ^b	7	0
胃腸		
腹瀉	45	3.4
腹痛 ^c	30	5
噁心	26	0.8
嘔吐	20	1.7
便秘	15	0
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 ^d	36	3.4
關節痛	14	0.8
皮膚及皮下組織		
搔癢	28	1.7
皮疹 ^e	25	4.2
皮膚乾燥	11	0
感染與寄生蟲感染		
上呼吸道感染 ^f	9	0
代謝與營養		
食慾不振	20	1.7
呼吸道、胸腔與縱隔		
咳嗽	19	0.8
呼吸困難	13	1.7
神經系統		
頭痛	17	1.7
頭暈	11	0
內分泌		
高血糖	6	1
甲狀腺功能低下	14	0.8
甲狀腺功能亢進	12	0
各項檢查		
體重減輕	10	0
精神性		
失眠	13	0.8
依據NCI CTCAE第四版進行毒物	性分級。	

表10:發生在≥10%病人自	a基期°以來惡	化的實際	驗室檢測	則值
表10 歸納了 CA209-142	中的實驗室檢	驗異常	0	

實驗室檢測值異常	YERVOY 併用 Nivolumab MSI-H/dMMR 世室檢測值異常 (n=119)				
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)			
血液學					
貧血	42	9			
血小板減少	26	0.9			
淋巴球減少症	25	6			
嗜中性白血球減少	18	0			
化學檢測					
AST增加	40	12			
脂肪酶增加	39	12			
澱粉酶增加	36	3.4			
ALT增加	33	12			

		YERVOY 併用 Nivolum	
/ 艮	實驗室檢測值異常	`	119)
		所有等級 (%)	第3-4級 (%)
Ţ	鹼性磷酸酶增加	28	5
J	低血鈉症	26	5
きら	肌酸酐增加	25	3.6
Z' 'ム	高血鉀症	23	0.9
7	膽紅素增加	21	5
γ	低血鎂症	18	0
`\	低血鈣症	16	0
ì	低血鉀症	15	1.8
妾	a 各檢測發生率是根據且有其期		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

計算。數據可取得的病人數在nivolumab + YERVOY組為87至114人,nivolumab組則為

nivolumab世代最常見的不良反應(≧20%)為疲倦、腹瀉、發燒、肌肉骨骼疼┃┃評估了 YERVOY 3 毫克/公斤併用nivolumab 1毫克/公斤的安全性。共49名病人 隨機分配接受每3週一次共4次劑量的併用療法為‧隨後接受 nivolumab 240 毫 克單一藥物,每2週一次,直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。 YERVOY併用nivolumab 期間·YERVOY 與nivolumab 的劑量中位數皆為4.0; 49名病人中·有33名 (67%)接受 YERVOY併用 nivolumab 的全部 4 劑預定劑 量。整個治療期間,YERVOY治療持續時間中位數為 2.10 個月,nivolumab 則 為5.09個月。59%病人發生嚴重(serious)不良反應,29% 病人因發生不良反應

> 發生於>4%病人的嚴重不良反應為發燒、貧血、腹瀉、AST增加、腎上腺功能不 全、腹水、食道靜脈曲張出血、低血鈉症、血中膽紅素增加及肺炎。

停止治療・65% 病人延後治療。

	疲倦 [°]	49	6	最常見的不良反應 (發生)	於≥20%病人) 為皮疹、搔癢	、肌肉骨骼疼痛、腹瀉
	發燒	36	0		燒、腹痛、頭痛、體重減輕	
	水腫 ^b	7	0	噁心。		
	胃腸			表 11及 12分別彙整不良原	豆應及實驗室檢測值異常。	
	腹瀉	45	3.4	表 11:發生在>10%病人	的不良反應 - CA209-040(YERVOY 併用 Nivolun
	腹痛 ^c	30	5		YERVOY與	Nivolumab
	噁心	26	0.8	不良反應		=49)
	1區 1土	20	1.7		所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
	便秘	15	0	皮膚及皮下組織		. ,
	肌肉骨骼與結締組織			皮疹	53	8
	肌肉骨骼疼痛 ^d	36	3.4	搔癢	53	4
	關節痛	14	0.8	肌肉骨骼及結締組織		
	皮膚及皮下組織			肌肉骨骼疼痛	41	2
	搔癢	28	1.7	關節痛	10	0
	皮疹 ^e	25	4.2	胃腸道		
	皮膚乾燥	11	0	腹瀉	39	4
	感染與寄生蟲感染			腹痛	22	6
	上呼吸道感染 ^f	9	0	噁心	20	0
	代謝與營養			腹水	14	6
	食慾不振	20	1.7	便秘	14	0
	呼吸道、胸腔與縱隔			口乾	12	0
	咳嗽	19	0.8	消化不良	12	2
	呼吸困難	13	1.7	嘔吐	12	2
	神經系統			□陀炎	10	0
	頭痛	17	1.7	呼吸道、胸腔及縱隔	10	
	頭暈	11	0	· 吃嗽	37	0
	內分泌			呼吸困難	14	0
	高血糖	6	1	肺炎	10	2
	甲狀腺功能低下	14	0.8	代謝及營養	10	
	甲狀腺功能亢進	12	0	食慾降低	35	2
	各項檢查			一般注意事項	33	2
	體重減輕	10	0		27	2
	精神性			が ・ ・ ・	27	0
	失眠	13	0.8	不適(malaise)	18	2
	依據NCI CTCAE第四版進行毒	_		水腫 水腫	16	2
	* 包含虚弱。	1273 1112			14	2
	^b 包含周邊水腫及周邊腫脹。			受冷 (単元) (10	0
	· 包括上腹部疼痛、下腹部疼痛				10	U
	^d 包括背痛、四肢疼痛、肌痛 [。] 包括皮膚炎、痤瘡型皮膚炎、		炼、 中体及全色性的	頭痛	22	0
	· 包括反廣火、極温空反廣火 · 包括鼻咽炎及鼻炎。	、淫猖空反属火以及心谷饲斑丘	76、风形风土牙注的56%。	頭暈	20	0
		·發生於<10%以YERVOY》	台療的病人的其他臨床重要	1 1 1 1	20	U
		夏死性肌炎(0.8%)及葡萄膜炎		内分泌	20	0
	表10 歸納了 CA209-142 日		` '	甲狀腺功能低下	20	0
	表10:發生在≥10%病人自	I基期°以來惡化的實驗室檢済	則值異常(CA209-142)	野上腺功能不全 8.554本	18	4
		YERVOY 併用 Nivolum		各項檢查	20	
	實驗室檢測值異常	(n=1		體重減輕	20	0
	ᆽᇒᆂᅜᄶᄓᆸᆽᇚ	所有等級 (%)	第3-4級 (%)	精神性	10	•
	血液學	11113 3 MX (10)	2120 1 MA (70)	失眠	18	0
	貧血	42	9	血液及淋巴系統	10	
	血小板減少	26	0.9	貧血	10	4
	淋巴球減少症	25	6.9	感染		_
- 1						

發生於 <10% 接受 YERVOY 併用 nivolumab 病人的臨床重要不良反應為高血糖

(8%)、結腸炎 (4%) 及血中肌酸磷酸激酶增加 (2%)。

表 12:發生在 ≥10% 病人自基期以來惡化的實驗室檢測值異常 - CA209-040
(YERVOY 併用 Nivolumab)

(YERVOY 併用 Nivolumab)						
實驗室檢測異常	YERVOY 3 毫克/公斤與 Nivolumab 1 毫克/公斤 (n=47)					
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)				
血液學						
淋巴球減少症	53	13				
貧血	43	4.1				
嗜中性白血球減少	43	9				
白血球減少	40	2.1				
血小板減少	34	4.3				
生化學						
AST 增加	66	40				
ALT 增加	66	21				
膽紅素增加	55	11				
脂肪酶增加	51	26				
低血鈉症	49	32				
低血鈣症	47	0				
鹼性磷酸酶增加	40	4.3				
澱粉酶增加	38	15				
低血鉀症	26	2.1				
高血鉀症	23	4.3				
肌酸酐增加	21	0				
低血鎂症	11	0				
接受YERVOY併用nivolum	ab的病人中·28 位在基期	時有活動性B型肝炎病毒				

人中有4 位 (14%) 發生病毒量遽增·4位在基期時有活動性C型肝炎病毒病人中 頭量及 有2位 (50%) 發生病毒量遽增。 В 型肝炎病毒量遽增定義為基期時可測出 В 型肝 菌性肺炎、克雷伯氏菌肺炎、流感肺炎、病毒性肺炎、非典型肺炎、組織化肺炎。 炎病毒 DNA 的病人·B 型肝炎病毒 DNA 至少增加 1 log。C 型肝炎病毒量突破 | 在 CA209-227 臨床試驗中·其他臨床重要不良反應為 定義為 C 型肝炎病毒 RNA 自基期以來至少增加 1 log

轉移性或復發性 非小細胞肺癌的第一線治療:併用 nivolumab CA209-227 是一項隨機分配、多中心、多組、開放性試驗·評估先前未曾治 *肌肉骨骼及結締組織:*關節炎、風濕性多發性肌痛症、橫紋肌溶解症 療、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人. 接受 YERVOY 併用 nivolumab 的安全性 [參閱臨床試驗 (14.5)]。試驗排除未經 血液及淋巴系統:嗜酸性白血球增多 的病人。病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘·每 6 週一次· / 心臟:心房纖維顫動、心肌炎 以及 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘·每 2 週一次·或是接受含 表14: YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 ≥20% 病人·自基期°以來惡化的實 鉑雙藥化療·每3週一次共4個療程。病人接受YERVOY併用 nivolumab 的 治療持續時間中位數為 4.2 個月 (範圍:1 天至 25.5 個月):39% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月·23% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >1 年。族群特性為:年齡中位數 64 歲 (範圍: 26 至 87 歲); 48% 為≥65 歲; 76% 為白種人; 67% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (35%) 或 1 (65%); 85% 的病人過去/目前吸菸;11% 患有腦轉移;28% 腫瘤組織學型態為鱗狀細 胞型·72% 為非鱗狀細胞型。

有58%病人出現嚴重不良反應。24%病人因不良反應停用YERVOY和nivolumab 併用治療,以及53%病人因不良反應至少暫停1次劑量。 最常見 (≥2%) 的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、腹瀉/結腸炎、肺炎 (pneumonitis) 、肝炎、肺栓塞、腎上腺功能不全與腦下垂體炎。1.7%病人發 生致命的不良反應,包括:肺炎(pneumonitis·4名病人)、心肌炎、急性腎傷 害、休克、高血糖、多系統器官衰竭與腎衰竭。最常見 (≥20%) 的不良反應為疲 倦、食慾不振、肌肉骨骼疼痛、腹瀉/結腸炎、呼吸困難、咳嗽、肝炎、噁心和

表 13 及 14 分別彙整 CA209-227 試驗的特定不良反應及實驗室檢測異常

不良反應	Nivol	DY 併用 umab 576)	含鉑雙藥化療 (n=570)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身				
疲倦 ^a	44	6	42	4.4
發燒	18	0.5	11	0.4
水腫 ^b	14	0.2	12	0.5
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^c	34	4.7	10	0.4
搔癢 ^d	21	0.5	3.3	0
代謝及營養				
食慾不振	31	2.3	26	1.4
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^e	27	1.9	16	0.7
關節痛	13	0.9	2.5	0.2
胃腸道				
腹瀉/結腸炎 ^f	26	3.6	16	0.9
噁心	21	1.0	42	2.5
便秘	18	0.3	27	0.5
嘔吐	13	1.0	18	2.3
腹痛 ^g	10	0.2	9	0.7
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
呼吸困難 ^h	26	4.3	16	2.1
咳嗽 ⁱ	23	0.2	13	0
肝膽				
肝炎 ^j	21	9	10	1.2
內分泌				
甲狀腺功能低下k	16	0.5	1.2	0
甲狀腺機能亢進	10	0	0.5	0

不良反應	Nivol	DY 併用 umab 576)	含鉑雙藥化療 (n=570)		
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	
	(70)	(70)	(70)	(70)	
感染與寄生蟲感染	12	7	0	4.0	

神經系統 ³ 包含疲倦及虚弱 包含眼瞼水腫、臉部水腫、全身性水腫、局部性水腫、水腫、周邊水腫、以及眼眶水腫。 包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、大皰性皮 **膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、肉芽腫皮膚炎、全身性皮疹、藥物** 疹、汗皰疹、濕疹、剝落性皮疹、結節性皮疹、皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、 斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹、膿皰疹、毒性表皮溶解。 包含搔癢及全身性搔癢。

ı	农14. TERVOT ITTH INIVOIUITIED 租货主於 220% 树入,白墨荆 以米志儿的真									
l	驗室檢測值 (CA209-227)									
l		YERVOY 併用	Nivolumab	含鉑雙藥化學治療						
l	實驗室檢測異常	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級					
l		(%)	(%)	(%)	(%)					
l	血液學									
l	貧血	46	3.6	78	14					
l	淋巴球減少症	46	5	60	15					
l	化學檢測	學檢測								
l	低血鈉症	41	12	26	4.9					
l	AST 增加	39	5	26	0.4					
l	ALT 增加	36	7	27	0.7					
l	脂肪酶增加	35	14	14	3.4					
l	鹼性磷酸酶增加	34	3.8	20	0.2					
l	澱粉酶增加	28	9	18	1.9					
l	低血鈣	28	1.7	17	1.3					
l	高血鉀	27	3.4	22	0.4					
l	肌酸酐增加	22	0.9	17	0.2					

每項檢測的發生率乃根據可同時提供基期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數可 得:YERVOY和nivolumab併用治療組(範圍:494至556名病人)和化學治療組(範圍:46

轉移性或復發性 非小細胞肺癌的第一線治療:併用 nivolumab及含鉑雙藥化療 CA209-9LA 是一項隨機分配、多中心、開放性試驗,評估先前未曾治療、 不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人, 受 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑化療的安全性 [參閱臨床試驗 (14.5)]。試驗排除已知帶有 EGFR 突變或 ALK 易位且對現有標靶抑制劑療法領 感的腫瘤、未治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病,或需要全身性 免疫抑制劑治療的病人。接受腦轉移治療的病人、若納入前至少 2 週的神經學 檢查結果已恢復至基期,且已停用皮質類固醇,或是接受穩定或降低中劑量每E <10 毫克 prednisone 等效劑量,仍可符合試驗資格。病人接受 YERVOY 1 🛚 克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘·每 6 週一次·併用 nivolumab 360 毫克連續請 脈輸注 30 分鐘·每 3 週一次·加上含鉑雙藥化療·每 3 週一次共 2 個療程; 接受含鉑雙藥化療、每 3 週一次共 4 個療程。對照組的非鱗狀非小細胞肺癌病 人,可接受選擇性 pemetrexed 維持治療。病人接受 YERVOY 併用 nivolumal 與 2 個療程含鉑雙藥化療的治療持續時間中位數為 6.1 個月 (範圍:1 天至 19. | 個月): 50% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月 · 13% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >1 年。族群特性為:年齡中位數 65 歳 (範圍: 26] 86 歲); 51% 為 ≥65 歲·89% 為白種人·70% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (31%) 或 1 (68%); 86% 的病人過去/目前吸菸; 17% 患有腦轉移; 31% 腫瘤 組織學型態為鱗狀細胞型,69%為非鱗狀細胞型。

接受YERVOY併用nivolumab與2個療程含鉑雙藥化療的病人中57%發生嚴重 不良反應·最常見 (>2%) 的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、腹瀉、嗜中 無法手術切除之惡性肋膜間皮瘤的第一線治療:併用 Nivolumab

因不良反應而導致停止 YERVOY 併用 nivolumab 與2個療程含鉑雙藥化療的病 人比例為 24%, 暫停使用至少一劑的病人比例為 56%。 最常見 (>20%) 的不良反應為倦怠、肌肉骨骼疼痛、噁心、腹瀉、皮疹、食慾減

退、便秘以及搔癢。

│表 15及 16分別彙整 CA209-9LA 試驗的特定不良反應及實驗室檢測異常。 ││ nivolumab >1 年。 表 15:YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療組病人發生率 >10% 的不良 | 接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中有 54% 發生嚴重不良反應。最 | 如同所有的治療用蛋白質,有出現免疫刺激性的可能。抗體形成的檢測與分析 | 全性及療效已經獲得證實。根據針對成年人之適當且控制良好的YERVOY試驗結

第1-4 級 第3-4 級 第1-4 級 第3-4 級 (%) (%) (%) (%)				第 3-4 級 (%)	不良反應	與含鉑	用 Nivolumab 雙藥化療 =358)		藝化療 349)
肺炎 ^m	13	7	8	4.0	个反反應	所有等級	-338) 第 3-4 級 (%)	所有等級	第 3-4 級
神經系統		0.5				(%)	111 0 1 11111 (117)	(%)	(%)
頭痛	11	0.5	6	0	全身				
包含疲倦及虚弱。					疲倦³	49	5	40	4.9
包含眼瞼水腫、臉部水腫					發燒	14	0.6	10	0.6
包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝					肌肉骨骼及結締組織				
周灭、按胸性反周灭、刺 疹、汗皰疹、濕疹、剝落 [*]	M 1215-11-15-1 101	mi imi is	-3 100010000		肌肉骨骼疼痛 ^b	39	4.5	27	2.0
斑丘疹、丘疹、搔癢性皮			班 压 反 沙 下 王 为	正反7多、风7多、	胃腸道				
包含搔癢及全身性搔癢。	/> IIIRIACI/> 44 I.	1-0/2/11/17			噁心	32	1.7	41	0.9
包括背痛、骨骼痛、肌肉	骨骼胸痛、肌肉角	骨骼不適、肌肉:	骨骼疼痛、肌痛,	及肢端痛。	腹瀉 ^c	31	6	18	1.7
包括結腸炎、顯微下結腸:		炎、腹瀉、感染	性腸炎、小腸結	腸炎、感染性小	便秘	21	0.6	23	0.6
陽結陽炎及病毒性小腸結腸					福叶	18	2.0	17	1.4
包括腹部不適、腹部疼痛		甬及腹部壓痛。				12	0.6	11	0.9
包含呼吸困難及運動性呼吸包括咳嗽及有痰性咳嗽。	收 困難。				132.713	12	0.6	11	0.9
包括丙胺酸轉胺酶增加、	工 明 夕 腔 献 輔 附	森 1	5.疗肝炎、血血	滕红麦增加、 群	皮膚及皮下組織			1.0	
臟酵素增加、肝衰竭、肝					皮疹 ^e	30	4.7	10	0.3
症、免疫媒介性肝炎、肝				工 同温度交流	搔癢 ^f	21	0.8	2.9	0
包括自體免疫甲狀腺炎、	血中甲狀腺刺激	素增加、甲狀腺	功能低下、原發	性甲狀腺功能低	禿髮	11	0.8	10	0.6
下、甲狀腺炎,以及游離	三碘甲狀腺素減り) •			代謝及營養				
包括血中甲狀腺刺激素減少					食慾減退	28	2.0	22	1.7
包括下呼吸道感染、下呼	吸道細菌感染、	肺部感染、肺炎	、腺病毒肺炎、	吸入性肺炎、細	呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
菌性肺炎、克雷伯氏菌肺	炎、流感肺炎、症	 	典型肺炎、組織 [,]	化肺炎。	咳嗽9	19	0.6	15	0.9
E CA209-227 臨床試驗	中・其他臨床	重要不良反應	為:		呼吸困難 ^h	18	4.7	14	3.2
皮膚及皮下組織:蕁麻疹	>、掉髮、多形	性紅斑、白斑	[病		內分泌				
<i>胃腸道:</i> 口腔炎、胰臟炎	& 、胃炎				甲狀腺功能低下	19	0.3	3.4	0
[[肉骨骼及結締組織:關	關節炎、風濕性	多發性肌痛症	、橫紋肌溶解	!症	神經系統	15	0.5	5.4	
<i>神經系統:</i> 周邊神經病變	變、自體免疫腦				頭痛	11	0.6	7	0
<i>加液及淋巴系統:</i> 嗜酸性	生白血球增多							'	
<i>眼睛異常:</i> 視力模糊、葡萄	葡萄膜炎				頭暈 ^j	11	0.6	6	0
心臓・心房纖維顫動、心	〉 肌炎				依據NCI CTCAE第四版進行	毒性分級。			

b 包含肌痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、腰痛、肌肉痙攣、肌肉骨骼性胸积 肌肉骨骼異常、骨炎、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、關節痛、關節炎、關節病變、 積液、乾癬性關節病變、滑膜炎。 ^c 包含結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉與小腸結腸炎。

d 包含腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛與胃腸疼痛。 包含痤瘡、皮膚炎、痤瘡型皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎 性剝落性皮膚炎、濕疹、膿溢性皮膚角化病(keratoderma blenorrhagica)、掌蹠紅 痛症候群(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、皮疹、紅疹、全身性皮疹 斑疹、班丘疹、痲疹樣皮疹、丘疹、癢疹、剝落性皮疹、皮膚反應、皮膚毒性、史帝芬

生症候群以及蕁麻疹。 包含搔癢以及全身性搔癢

包含咳嗽、有痰咳嗽以及上呼吸道咳嗽症候群。 包含呼吸困難、休息時呼吸困難、運動呼吸困難。 包含自體免疫甲狀腺炎、血中促甲狀腺激素增加、甲狀腺功能低下、甲狀腺炎以及游離三 碘甲狀腺素降低

包含頭暈、眩暈以及姿勢性眩暈

	YERVOY併用Nivolumab	今鉑雙藝化療					
期 ^a 惡化的實驗室檢測值 (CA209-9LA)							
表 16:YERVOY 併	用 Nivolumab 與含鉑雙藥化	療組病人發生率 >20%・	輆				

實驗室檢測異常	與含鉑雙藥化療		含鈤雙樂化療		
	第1-4級(%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	
血液學					
貧血	70	9	74	16	
淋巴球減少	41	6	40	11	
嗜中性白血球減少	40	15	42	15	
白血球減少	36	10	40	9	
血小板減少	23	4.3	24	5	
血液化學					
高血糖	45	7	42	2.6	
低血鈉	37	10	27	7	
ALT 升高	34	4.3	24	1.2	
脂肪酶升高	31	12	10	2.2	
鹼性磷酸酶升高	31	1.2	26	0.3	
澱粉酶升高	30	7	19	1.3	
AST 升高	30	3.5	22	0.3	
低血鎂	29	1.2	33	0.6	
低血鈣	26	1.4	22	1.8	
肌酸酐升高	26	1.2	23	0.6	
高血鉀	22	1.7	21	2.1	
^a 每一實驗室檢驗事件 Nivolumab 與含鉑雙 191 至 335 位病人)。					

(pneumonitis)與呼吸表胸。 / 白化 / 2/12 / 2/ 以及 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 2 週一次) 達 2 年·或 cisplatin 75 mg/m2 及 pemetrexed 500 mg/m2 · 或 carboplatin 5 AUC 及 a 各檢測發生率是根據具有基期檢測及至少一次試驗中可取得實驗室檢驗值的病人數來計

pemetrexed 500 mg/m2 達 6 個療程 (每個療程 21 天)。病人接受 YERVOY 併 | 算: YERVOY 併用 nivolumab 組 (範圍: 109 至 297 位病人) 及化療組 (範圍: 90 至 276 | 孕措施。 用 nivolumab 的治療持續時間中位數為 5.6 個月 (範圍:0至 26.2 個月):48% 位病人)。 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月·24% 的病人接受 YERVOY 併用

常見 (≥2%) 的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、發熱、腹瀉、非感染性肺炎 ┃ 方法的靈敏度及特異性有高度相關性。此外,在分析中觀察到的抗體陽性發生 ┃ 果及族群藥動學資料顯示用藥劑量3毫克/公斤及1毫克/公斤用於兒童及成人族群 (pneumonitis)、肋膜積水、呼吸困難、急性腎損傷、輸注反應、肌肉骨骼疼痛 │ 率(包括中和性抗體)可能會受數種因素所影響,包括分析方法學、檢體處理、 │ 的曝露量相近,可以支持YERVOY用於此年齡層病人,此外,成年人與12歲及 │ 及肺栓塞。4 位 (1.3%) 病人發生致命不良反應,包含非感染性肺炎、急性心臟 📕 檢體採集時機、合併用藥及潛在疾病。基於這些原因,將以下所述試驗中的抗 📗 12歲以上兒童病人晚期黑色素瘤的腫瘤生物學及病程間的相似性高,足以容許

因不良反應而永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 23%,延後使 上誤導。 用至少一劑的病人比例為 52%。另有 4.7% 的病人因發生不良反應而永久停用 | 1024名可評估的無法切除或轉移性黑色素瘤病人中有11人(1.1%)在電化學發光 | YERVOY用於12歲以下兒童病人任何病症的安全性及療效均未證實。

	olumab組發生於≥10%病人的 ⁷ YERVOY 併用 nivolumab (n=300)		化療 (n=284)	
不良反應	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 (%)
全身	()		()	()
疲倦 ^a	43	4.3	45	6
發燒 ^b	18	1.3	4.6	0.7
水腫 ^c	17	0	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^d	38	3.3	17	1.1
關節痛	13	1.0	1.1	0
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^e	34	2.7	11	0.4
搔癢 ^f	21	1.0	1.4	0
胃腸道				
腹瀉 ^g	32	6	12	1.1
噁心	24	0.7	43	2.5
便秘	19	0.3	30	0.7
腹痛 ^h	15	1	10	0.7
皿吐	14	0	18	2.1
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
呼吸困難 ⁱ	27	2.3	16	3.2
咳嗽 ^j	23	0.7	9	0
代謝及營養				
食慾不振	24	1.0	25	1.4
內分泌				
甲狀腺功能低下k	15	0	1.4	0

高血糖

AST 增加

ALT 增加

脂酶增加

低血鈉症

高血鉀症

低血鈣症

澱粉酶增加

鹼性磷酸酶增加

'包含發熱及腫瘤相關發燒

包含水腫、全身性水腫、周邊水腫及周邊腫脹。 ¹ 包含肌肉骨骼疼痛、背痛、骨骼疼痛、側腹疼痛、不隨意肌收縮、肌肉痙攣、肌肉抽搐、 肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、頸部疼痛、非心因性胸痛、四肢疼痛、風濕性多發 性肌痛症及脊髓疼痛。

包含皮疹、痤瘡、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、自體免疫皮膚炎、大疱 性皮膚炎、接觸性皮膚炎、皮膚炎、藥疹、汗疱疹、濕疹、紅斑性皮疹、脫落性皮疹、全
研究資料 身脫落性皮疹、全身性皮疹、肉牙腫性皮膚炎、膿溢性皮膚角化病、紅斑疹、斑丘疹、麻 **動物研究資料** 疹樣皮疹、結節性皮疹、丘疹、乾癬性皮膚炎、搔癢性皮疹、膿疱疹、皮膚剝落、皮膚反 應、皮膚毒性、史蒂芬強森症候群、毒性皮膚疹及蕁麻疹。

炎、潰瘍性結腸炎及病毒性小腸結腸炎。

〕包含腹痛、腹部不適、腹部觸痛、胃腸道疼痛、下腹痛、上腹痛。 包含呼吸困難、休息時呼吸困難及運動性呼吸困難。 包含咳嗽、咳嗽帶痰及上呼吸道咳嗽症候群。 加、原發性甲狀腺功能低下、甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺功能低下

包含上呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎及鼻炎。 " 包含肺炎、下呼吸道感染、肺部感染、吸入性肺炎及肺囊蟲肺炎

表 18:YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 ≥20% 病人,自基期°以來惡化的實

YERVOY 併用 Nivolumab

實驗室檢驗異常 第 1-4 級 第 3-4 級 第 1-4 級 第 3-4 級

目前並不清楚YERVOY是否會進入人類乳汁。曾在猴子的乳汁發現ipilimumab (參閱研究資料)。目前尚無資料評估YERVOY對於泌乳的影響。建議女性接受 毫升含有5毫克的ipilimumab,以及下列非活性成分:二乙烯三胺五乙酸(DTPA) YERVOY治療期間,直到最後一劑之後3個月,中斷哺乳。

對猴子投予曝藥量較人類劑量(3毫克/公斤)下所達到的曝藥量高出2.6及7.2倍的 12 臨床藥理學 劑量之後·曾在乳汁發現ipilimumab·濃度為0.1 微毫克/公斤及0.4微毫克/公 12.1 作用機轉 斤,顯示比例最高為藥物穩定態血清濃度的0.3%。

____ 有生育能力的女性在開始 YERVOY 治療之前,需檢查是否懷孕 *[參閱用於特殊族* 群(8.1)

YERVOY用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害[參閱用於特殊族群(8.1)]。建議有生 曾針對785位無法切除或轉移的黑色素瘤病人探討ipilimumab的藥動學(PK) 育能力的女性在YERVOY治療期間,直到最後一劑治療後3個月,使用有效的避

8.4 兒童之使用

8.3 有生育能力的女性和男性

ipilimumab抗體發生率與其他試驗或其他藥物的抗體發生率進行比較,可能產 | 以成人資料外推至兒童病人。 用於12歲及12歲以上兒童病人作為治療腎細胞癌的安全性及療效尚未確認。

法(electrochemiluminescent; ECL)分析中出現治療產生的抗ipilimumab結合 YERVOY曾在2個臨床試驗中的45位兒童病人進行評估。在一項劑量決定試驗 性抗體(TE-ADAs)陽性反應。在有ipilimumab存在的情況下,以此分析方法檢測 | 中,以33位患有復發型或難治型實體腫瘤的兒童病人來進行評估。年齡中位數 YERVOY也在一項開放性、單臂試驗中進行評估,此試驗對象為12位> 12歲(範 到TE-ADAs陽性的病人未發生輸注相關反應。

在CA209-214及CA209-142試驗中・有499位病人可供抗ipilimumab抗體的評估・|| 圍為12至16歲)、患有先前曾接受治療或未接受治療、無法切除之第3或4期惡性| 27位(5.4%)的抗ipilimumab抗體呈現陽性;但沒有病人被測出有抗ipilimumab的中 📗 黑色素瘤的兒童病人。 和性抗體。沒有證據顯示具有抗ipilimumab抗體的病人對YERVOY輸注反應之發生 | 在此兩個試驗中以YERVOY治療的17位> 12歲的黑色素瘤病人中,2位病人獲得 率增加。在CA209-214及CA209-142試驗中,有503位病人可供抗nivolumab抗體 │ 客觀反應,包含其中1位持續達16個月的部分反應。患有黑色素瘤以外實體腫瘤 的評估·126位(25%)的抗nivolumab抗體呈現陽性·且有3位病人(0.6%)被測出有抗 │ 的病人則未獲得反應。在這兩項試驗中·兒童病人未觀察到新的安全性疑慮。

(8.5%) 在治療中產生的抗 ipilimumab 抗體呈現陽性·沒有病人出現抗 ipilimumab a)中·28%病人年齡為65歲(含)以上。老年病人與較為年輕的病人在觀察到的 的中和性抗體。相同試驗的第一部分·491 位病人可供抗 nivolumab 抗體的評估· | 安全性與效益方面·並無整體差異。 180 人 (36.7%) 的抗 nivolumab 抗體呈現陽性 · 7 人 (1.4%) 出現抗 nivolumab 的中 | 試驗CA209-067中隨機分配接受nivolumab併用YERVOY治療的314名病人中 ·

在 CA209-9LA試驗中·305 位病人可供抗ipilimumab抗體的評估·23 人 (7.5%) 的 年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。 抗ipilimumab 抗體呈現陽性·5人(1.6%)抗ipilimumab 的中和性抗體呈現陽性。並 CA209-142 (轉移性大腸直腸癌)試驗中所包含65歲或以上的病人人數不足以決 無證據顯示帶有抗ipilimumab 抗體的病人接受 YERVOY 的輸注相關反應發生率會 | 定他們的反應是否不同於年輕患者。 增加。在 CA209-9LA 試驗中·308位病人可供抗 nivolumab抗體的評估·104 人 在CA209-214 (腎細胞癌)試驗中隨機分配以YERVOY 1毫克/公斤併用 (33.8%)的抗nivolumab抗體呈現陽性·8人(2.6%) 抗nivolumab的中和性抗體呈現陽 nivolumab 治療的550位病人中·38%為65歲或以上·8%為75歲或以上。這些

在 CA209-743 試驗中·271 位病人列入抗 ipilimumab 抗體的評估·13.7% | 病人中·並未觀測到療效方面的整體性差異。 抗 ipilimumab 抗體呈現陽性·0.4% 抗 ipilimumab 的中和性抗體呈現陽性。 在 CA209-040 (肝細胞癌) 試驗中接受至 nivolumab 1 毫克/公斤併用 YERVOY 在 CA209-743 試驗中·269 位病人列入抗 nivolumab 抗體的評估·25.7% 抗 3 毫克/公斤治療的 49名病人中·28% 為 65 歲以上未滿75歲·10% 為 75 歲以 nivolumab 抗體呈現陽性 · 0.7% 出現抗 nivolumab 的中和性抗體。

6.3 上市後使用經驗

在 YERVOY 核准上市後的使用經驗中,曾發生下列不良反應。由於這些反應為 | 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 治療的 576 名病人,有 48% 規模不明確的族群自主回報·因此無法可靠估計其發生頻率·也無法確立與藥物 為 65 歲以上·10% 為 75 歲以上。老年病人和較年輕的病人之間·沒有安全

*血液/淋巴系統異常:*噬血球性淋巴組織球增生 (HLH) *免疫系統*:移植物抗宿主疾病、實體器官移植排斥

皮膚及皮下組織:伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS 症候群)。 1毫克/公斤(每6週一次)併用nivolumab 3毫克/公斤(每2週一次)治療的396名病

8 用於特殊族群 8.1 懷孕

在 CA209-9LA (非小細胞肺癌) 試驗中·361 位病人隨機分配接受 YERVOY 1 毫 根據動物試驗的發現及其作用機轉 [參閱臨床藥理學(12.1)]·YERVOY用於懷 克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 (每 3 週一次) 與含鉑雙藥化療 孕女性可能對胎兒造成傷害。關於孕婦曝露到YERVOY‧目前並無充分資料。 │ (每 3 週一次‧共 2 個療程)‧其中 51% 為 65 歲以上‧10% 為 75 歲以上。老年 │ 動物生殖研究中,懷孕食蟹猴從器官發生期開始時接受ipilimumab直到生產。 病人和較年輕的病人之間,整體安全性方面沒有差異;然而,接受 YERVOY 併 曾導致高發生率的流產、死胎、早產(出生體重相對較輕)、新生兒高死亡率· 用 nivolumab 與化療的 75 歲以上病人 (43%),因不良反應導致的停藥率高於整 並且都具劑量相關性(參閱研究資料)。Ipilimumab對於第二及第三孕期的影 | 體 YERVOY 併用 nivolumab 與化療的病人 (24%)。僅接受化療的75歲以上病人 響似乎較大。人類IqG1已知可穿越胎盤屏障,而ipilimumab為IqG1;因此, 因不良反應導致的停藥率為16%,而整體僅接受化療病人因不良反應導致的停藥 ipilimumab有可能從母體傳遞給發育中的胎兒。應提醒孕婦對胎兒的潛在風 │ 率則為13%。根據一項針對試驗CA209-9LA中361位隨機分配接受YERVOY併用

在胚胎-胎兒及產期-產後發育的合併研究中·對懷孕的食蟹猴從第一孕期的器官 在 CA209-743 (惡性肋膜間皮瘤) 試驗中·隨機分配以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 發育期開始·每3週投予一次ipilimumab直到分娩。第一、二孕期時·沒有發現 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 治療的 303 位病人·有 g 包含腹瀉、結腸炎、腸炎、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎、顯微鏡結腸 生殖方面的治療相關不良作用。從第三孕期開始,ipilimumab的曝藥量比人類 77% 為 65 歲以上,26% 為 75 歲以上,老年病人與年輕病人在安全性方面沒有 曝藥量(3毫克/公斤)高出2.6至7.2倍時,導致與劑量相關的流產、死胎、早產(出 整體差異;然而相對於所有接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 (分別為 生體重相對較輕),以及高新生兒死亡率。此外,曾在2隻出生前曾暴露於30毫克 54% 和 28%),年齡 75 歲以上之病人的嚴重不良反應及因不良反應導致的停藥 /公斤之ipilimumab (相當於人類劑量3毫克/公斤下之曲線下暴露面積的7.2倍)的 率較高 (分別為 68% 和 35%)。75 歲以上接受化療的病人,嚴重不良反應發生率 仔猴中發現泌尿生殖系統發育異常的現象。其中一隻雌性仔猴是左腎及輸尿管出 為 34%·因不良反應導致的停藥率為 26%·而所有病人分別為 28% 及 19%。 包含甲狀腺功能低下、自體免疫甲狀腺炎、游離三碘甲狀腺素減少、血液促甲狀腺素增用現象的不全的現象,另一隻雄性仔猴則是出現尿道閉鎖的現象,並因而用 71 位未滿 65 歲病人的整體存活期風險比為 0.76 (95% CI: 0.52、1.11),而

造成泌尿道阻塞及陰囊皮下水腫。 帶有異基因型CTLA-4 (CTLA-4+/-) (即ipilimumab的作用目標)的基因工程小鼠 ││ 風險比為 0.74 (95% CI:0.59.0.93)。 看似健康,並可產下健康的CTLA-4+/-異基因型子代。CTLA-4+/-異基因型小 鼠在交配後也會產下缺乏CTLA-4 (同基因型陰性·CTLA-4-/-)的子代。CTLA-4- 11 性狀說明 /-同基因型陰性的子代在出生時看似健康·但在2週大時即出現多重器官淋巴組 Ipilimumab是人類細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)的阻斷抗體 織增生性疾病的徵象·且在3-4週大時皆因大量淋巴組織增生和多重器官組織破 Ipilimumab是重組IgG1 kappa免疫球蛋白·分子量約為148 kDa·Ipilimumab

係以哺乳動物(中國倉鼠卵巢)的細胞培養生產。 YERVOY (ipilimumab)注射液是無菌、不含防腐劑、清澈至略呈毛玻璃般半透明

YERVOY用於12歲及12歲以上兒童病人以治療無法切除或轉移性黑色素瘤的安

41%病人為65歲(含)以上及11%病人為75歲(含)以上。在此試驗中,年長病人與

病人與較年輕病人之間沒有安全性方面的整體性差異。在中度或高度風險的老年

在 CA209-227 (非小細胞肺癌) 試驗中‧隨機分配以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6

性方面的整體性差異;然而·接受 YERVOY 併用 nivolumab 的 75 歲以上病人

(29.3%)·因不良反應導致的停藥率高於全部 YERVOY 併用 nivolumab 的病人

(18.1%)。在CA209-227主要療效分析群體(PD-L1≥1%),隨機分配以YERVOY

人中,199名未滿65歳病人的整體存活率危險比為0.70 (95%信賴區間:0.55,

0.89) · 197名65歲以上病人的整體存活率危險比則為0.91 (95%信賴區間:

nivolumab與含鉑雙藥化療的整體存活期更新分析結果,176位未滿65歲病人的

整體存活期危險比為0.61(95%信賴區間:0.47 · 0.80) · 185名65歲以上病人的整

232 位 65 歲以上隨機分配到 YERVOY 併用 nivolumab 組的病人‧整體存活期

體存活率期危險比則為0.73(95%信賴區間:0.56,0.95)

上。較年老及較年輕的病人之間沒有安全性方面的整體性差異。

0.72 · 1.15) [參閱臨床試驗(13.5)]。

(opalescent)、無色至淺黃色的靜脈輸注用溶液,可能含有少量可見的半透明至 白色的非晶形ipilimumab顆粒。供應規格有50毫克/10毫升單次劑量小瓶。每 (0.04毫克)、甘露醇(10毫克)、聚山梨醇80 (植物來源) (0.1 毫克)、氯化鈉(5.85 毫克)、三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽(3.15毫克)、注射用水(USP·pH值7)。

8.5 老年人之使用

CTLA-4是T細胞活性的負向調節因子。Ipilimumab是單株抗體,可以與CTLA-4 結合·阻斷CTLA-4與配體CD80/CD86的交互作用。目前已知阻斷CTLA-4可增 強T細胞的活化及增生,包含腫瘤浸潤T作用細胞的活化和增生。抑制CTLA-4訊 號傳遞也會降低調節性T細胞的功能,促使T細胞的反應性全面增加,包括抗腫瘤

12.3 藥動學

評估劑量包括0.3、3或10毫克/公斤、每3週給藥一次、共投予4劑。在0.3毫克 公斤至10毫克/公斤範圍內·ipilimumab的PK呈現線性關係。每3週使用一次 YERVOY後,全身蓄積量為1.5倍或更低。Ipilimumab的濃度在第3劑時達到穩定 狀態;每3週接受一次劑量3毫克/公斤時,穩定狀態平均最低濃度(C_{min})為19.4 微 For intravenous infusion

■ 益伏注射劑5毫克/毫升

Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL or intravenous infusion

克/毫升·每3週接受一次劑量10毫克/公斤時·穩定狀態平均最低濃度 (C_{min}) 為 圖1:MDX010-20 試驗的整體存活期 Kaplan Meier 曲線

¬ш/бшς uoṇɔəʃuɪ (qeшnшijidi) **лолләд** 最終半衰期 (t1/2) 的平均值 (變異係數 %) 為 15.4 天 (34%) · 平均 (變異係數 %)

峰峰 毛 38 廓清率 (CL) 為每小時 16.8 毫升 (38%)。 在有抗 ipilimumab 抗體的情況下·ipilimumab 的 CL 不變。

> 體重較高時·ipilimumab 的 CL 也較高·支持依據體重 (毫克/公斤) 決定建 議劑量。以下因素對 ipilimumab 的廓清率沒有臨床重要影響:年齡 (範圍: 23 至 88 歲)、性別、體能狀態、腎功能不全 (腎絲球過濾率 ≥15mL/min/1.73 m2)、輕度肝功能不全 (總膽紅素 [TB] >正常值上限 [ULN] 的 1 至 1.5 倍或 AST>ULN)、先前的抗癌療法和基期乳酸脫氫酶 (LDH) 濃度。未檢視種族的影 響,因為非白人族群的資料有限。尚未對中度 (TB>1.5 至 3.0 倍 ULN 合併任何 程度的 AST) 或嚴重 (TB>3 倍 ULN 合併任何程度的 AST) 的肝功能不全病人進

兒童病人:根據從 4 個成人試驗 (n=521) 及 2 個兒童試驗 (n=44) 可得資料整 合後的 565 位病人族群藥動學分析·經過體重標準化後的 ipilimumab 廓清率 先前未接受治療的轉移性黑色素瘤試驗CA209-067 在成人病人及兒童病人是相近的。以每 3 週 3 毫克/公斤劑量治療的兒童病人 試驗CA209-067是一項多中心、雙盲試驗、隨機分配(1:1:1)先前未接受治 中·模型模擬所得的穩定狀態 ipilimumab 血清濃度最高值及最低值的幾何平療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人接受下列任一治療組:nivolumab併用 均值 (CV%) 分別為 2 至 6 歲病人 65.8 (17.6%) 及 20.7 (33.1%) 微克/毫升、6 至 12 歲以下病人 70.1 (19.6%) 及 19.6 (42.9%) 微克/毫升以及 12 歲至 12 歲 或術前輔助性治療·而且之前未曾接受抗CTLA-4抗體的治療·且無證據顯示活 以上病人 73.3 (20.6%) 及 17.8 (50.8%) 微克/毫升·以上所述與成人病人的數性腦部轉移、眼內黑色素瘤、自體免疫疾病或需要全身性免疫抑制劑治療的疾

藥物交互作用研究

Ipilimumab 併用 Nivolumab

將 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 3 週一次) 時· ipilimumab 的廓清率與單獨使用 YERVOY 時相同。 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一 · Nivolumab 3毫克/公斤·每2週一次(nivolumab治療組);或

nivolumab 相比, nivolumab 的 CL 不變。

nivolumab 相比·nivolumab 的 CL 不變。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害 目前尚未在長期動物研究中評估ipilimumab的致癌性、尚未評估ipilimumab的

基因毒性·也尚未針對ipilimumab進行生育力研究。

14 臨床試驗

14.1 無法切除或轉移性黑色素瘤 先前曾接受治療的轉移性黑色素瘤

有一項隨機分配(3:1:1)、雙盲、雙虛擬的試驗(試驗MDX010-20)曾評估過 YERVOY的療效·這項試驗收錄了患有無法切除或出現轉移現象之黑色素瘤並接 受隨機分配的病人,這些病人先前都曾接受下列其中一種或多種藥物的治療: aldesleukin、dacarbazine、temozolomide、fotemustine或carboplatin。 該試驗只納入具有HLA-A2*0201基因型的病人;此HLA基因型可促進研究用 gp100胜肽疫苗的免疫表現。這項試驗排除了活動性自體免疫疾病人,或因器 表20:試驗CA209-067的療效結果 官移植而接受全身性免疫抑制治療的病人。病人隨機分配後,YERVOY的投藥 方式為每隔3週靜脈輸注1劑3毫克/公斤‧共投予4劑‧並每隔3週併用深層皮下 注射2毫克的試驗胜肽疫苗(含弗氏不完全佐劑gp100)·共投予4劑; gp100投藥 方式為每隔3週深層皮下注射2毫克的胜肽,共投予4劑,另靜脈輸注安慰劑;或 YERVOY·投藥方式為每隔3週靜脈輸注1劑3毫克/公斤·共投予4劑·另深層皮

主要療效結果評估指標為 YERVOY併用gp100組與gp100單一療法組相比較之整 體存活率(OS)。次要療效結果評估指標為:YERVOY併用gp100組與YERVOY組 相比較的OS; YERVOY組與gp100組相比較的OS; 各試驗組在第24週由試驗主 持人評估的最佳整體療效反應率(BORR);以及療效反應的持續時間。在第 12 週 及第 24 週進行腫瘤反應評估‧之後每 3 個月評估一次。對於在 12 週或 24 週有 客觀腫瘤反應的病人.分別在16週或28週進行確認反應持久性的評估。 共 676 位病人接受隨機分配·其中 403 位為 YERVOY 併用 gp 100 組·137 位

為 YERVOY 單一療法組,136位為 gp100 單一療法組。在經隨機分配的病人 中·YERVOY併用gp100組、YERVOY組及gp100組分別有61%、59%和54%為 男性。29%的年齡為≥65歲·年齡中位數為57歲·71%為M1c期·12%有先前 曾接受腦部轉移治療的病史·98%的ECOG日常體能狀態評估為0分及1分·23% 曾接受aldesleukin治療·38%有LDH濃度升高的現象。在隨機分配至任一含 YERVOY之治療組的病人中,有61%接受全部4劑預定劑量的治療。追蹤時間中 位數為8.9個月。

療效結果如表19及圖1所示。 表19:試驗MDX010-20整體存活率結果

	YERVOY 3毫克/公斤 n=137	YERVOY 3毫克/ 公斤併用gp100 n=403	gp100 n=136
整體存活率			
中位數(月) (95% 信賴區間)	10 (8.0 · 13.8)	10 (8.5 · 11.5)	6 (5.5 · 8.7)
危險比(與gp100組相比)	0.66	0.68	
(95%信賴區間)	$(0.51 \cdot 0.87)$	(0.55 · 0.85)	
p值	p=0.0026 ^a	p=0.0004	
危險比(與YERVOY組相比)		1.04	
(95%信賴區間)		(0.83 · 1.30)	
最佳整體療效反應率(BORR)	10.9%	5.7%	1.5%
(95%信賴區間)	(6.3% · 17.4%)	(3.7% · 8.4%)	(0.2% · 5.2%)
中位數反應持續時間(月)	NRb	11.5	NRb

。未進行多重比較的校正。

0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56

YERVOY、nivolumab或YERVOY。病人需要在隨機分配至少6週前已完成術後

• Nivolumab 1毫克/公斤併用YERVOY 3毫克/公斤·每3週一次·持續4次劑 量·接著以Nivolumab 3毫克/公斤作為單一藥物·每2週一次(nivolumab併 **圖4:依據PD-L1表現(≥1%)之無惡化存活期-試驗CA209-067**

次) 時·與單獨使用 YERVOY 相比·ipilimumab 的 CL 增加 30%;與單獨使用 • YERVOY 3毫克/公斤·每3週一次·持續4次劑量·接著以安慰劑·每2週一次

(YFRVOY治療組) YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 (每 3 週一次) 及 隨機分配的分層是依據臨床試驗分析法判定PD-L1的表現(≥5%相較於 < 5%腫瘤 化療時·與單獨使用 YERVOY 相比·ipilimumab 的 CL 增加 22%;與單獨使用 細胞膜表現)、BRAF V600突變狀態以及依AJCC分期系統的M分期(M0、M1a、 M1b相較於M1c)。於隨機分配後12週開始進行腫瘤評估,第一年每6週評估一

> 主要療效評估指標為試驗主持人評估的無惡化存活期(PFS)(依據RECIST 1.1版)和 整體存活率(OS)。其他療效結果指標為已確認的整體反應率(ORR)和反應持續時

共945名病人隨機分配至nivolumab併用YFRVOY治療組(314名病人) nivolumab治療組(316名)及YERVOY治療組(315名)。試驗族群特性為:年齡中 位數61歲(範圍:18至90);65%為男性;97%為白人;ECOG體能分數0(73%) 或1 (27%)。疾病特性為: AJCC第四期疾病(93%); M1c分期的疾病(58%); LDH升高(36%);曾經腦部轉移(4%);BRAF V600突變陽性黑色素瘤(32%); 臨床試驗分析≥5%的腫瘤細胞表現PD-L1(46%);以及先前接受術後輔助性治療

試驗CA209-067顯示隨機分配至含nivolumab之治療組的病人相較於YFRVOY治療 組·在PFS具有統計上之顯著改善。療效結果呈現於表20及圖2·

	Nivolumab + YERVOY (n=314)	Nivolumab (n=316)	YERVOY (n=315)
無惡化存活期			
疾病惡化或死亡	151	174	234
中位數(月) (95% 信賴區間)	11.5 (8.9 · 16.7)	6.9 (4.3 · 9.5)	2.9 (2.8 · 3.4)
危險比 ^a (相較於ipilimumab)	0.42	0.57	
(95% 信賴區間)	(0.34 · 0.51)	(0.47 · 0.69)	
p值 ^{b,c}	<0.0001	< 0.0001	
已確認的客觀反應率	50%	40%	14%
(95%信賴區間)	(44 · 55)	(34 · 46)	(10 · 18)
p值 ^d	< 0.0001	< 0.0001	
完全反應	8.9%	8.5%	1.9%
部分反應	41%	31%	12%
反應持續時間			
持續時間≥6個月的比例	76%	74%	63%
範圍(月)	1.2 ⁺ to 15.8 ⁺	1.3 ⁺ to 14.6 ⁺	1.0 ⁺ to 13.8 ⁺

。依據分層比例風險模型而得。

b依據分層對數等級檢定而得 $^{\mathsf{c}}$ p值在此期中分析上是與最終無惡化存活期PFS治療比較所分配的 α 值0.005做比較。 d 依據分層Cochran-Mantel-Haenszel檢定

圖2:無惡化存活期:無法切除或轉移性黑色素瘤-試驗CA209-067

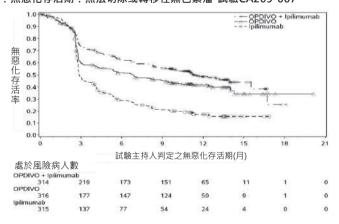
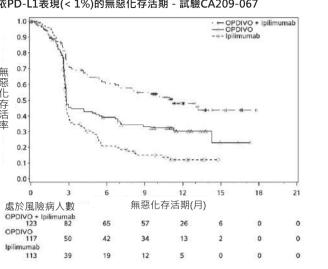
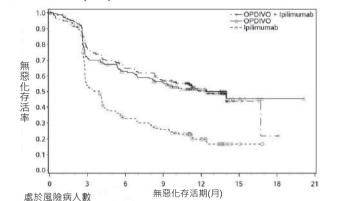


圖3和圖4呈現根據用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx分析留存的腫瘤檢體依據PD-L1表現 表21:療效結果 - CA209-214 程度定義·探索次族群PFS無惡化存活期療效分析。本試驗群體有97%腫瘤檢體可進 行回溯性評估:試驗群體中有89%病人確定PD-L1表現狀態,然而有6%病人黑色素妨 礙PD-L1表現狀態的評估。5%試驗群體因撤銷同意書或遺漏檢體而導致PD-L1表現狀

圖3:依PD-L1表現(<1%)的無惡化存活期-試驗CA209-067





115 97 83 34 7 1 0

164 83 47 36 16 3 0 0

下圖數據摘要在腫瘤PD-L1表現定義之次族群中,比較nivolumab + YERVOY和 nivolumab治療組的探索性分析結果。 圖5:森林圖:依據PD-L1表現比較nivolumab+YERVOY和nivolumab治療組 的無惡化存活期-試驗CA209-067

山山地区口土	/日外 - 成例 大人 としり - しし /	
PD-L1 表現程度	#事件/人數 OPDIVO+益伏:OPDIVO:益伏	OPDIVO +益伏 vs. OPDI 未分層風險比 (95% CI)
<1%	59/123 : 76/117 :85/113 -	0.56 (0.40, 0.79)
>=1%	72/155 : 79/171 :122/164	- 0.95 (0.69, 1.31)
>=1%-<5%	44/87 : 46/91 : 69/89	0.93 (0.62, 1.41)
>=5%	28/68 : 33/80 :53/75	0.96 (0.58, 1.58)
	. 1	
	0 1 未分層風險比	2 5 (95% CI)

OPDIVO+益伏較佳 ◆

YERVOY併用nivolumab的療效曾於CA209-214 (NCT02231749)評估,這是一 項隨機分配(1:1)、開放性試驗,對象為先前未接受治療的晚期腎細胞癌病人。 無論其PD-L1狀態為何‧病人均可被納入。試驗CA209-214排除曾經或目前患 有腦轉移、現行有自體免疫疾病或是需要全身性免疫抑制治療的病人。病人經 過隨機分配後·分別接受每 3 週一次以靜脈輸注 nivolumab 3 毫克/公斤併用 YERVOY 1 毫克/公斤·持續 4 劑後接續以每 2 週一劑 nivolumab 3 毫克/公斤 治療·或是接受每天口服 sunitinib 50 毫克持續 4 週後停藥 2 週·以 6 週為一 個療程。持續治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。病人分層是根據國 際轉移性腎細胞癌資料庫聯盟(IMDC)預後分數及地區來進行。

主要療效結果測量為中度或高度風險病人的OS、PFS (由IRRC評估)以及確認之 客觀反應率(由IRRC評估)。針對帶有 IMDC 標準 6 個預後風險因子中至少 1 個 或以上的中度或高度風險的病人,IMDC 標準的 6 個預後風險因子為從最初診斷 腎細胞癌至隨機分配的時間少於一年、Karnofsky 體能狀態 (KPS) < 80%、血紅 素低於正常值下限、校正後血鈣濃度 >10 毫克/分升、血小板計數 > ULN 以及 嗜中性白血球絕對計數 > ULN。

キ 847 位病人接受隨機分配.其中 425 位接受 YERVOY 併用 nivolumab ※ 療: 422 ш按文 Sufficients。 平歐中ய數局 01 威 (蚆国: 21 至 85 威),其中 38% 為 ≥65 歲·8% 為 ≥75 歲。大部分病人為男性 (73%) 及白人 (87%),同時 體能狀態為0 (43%)、1 (55%)或3 (1.4%)·36%病人通報患有遺傳性非瘜肉結直 效的評估是根據以下兩組的比較結果: 試驗證實隨機分配至YERVOY併用nivolumab 組病人的OS及ORR均明顯優於 Sunitinib組病人,此差異具有統計意義。無論PD-L1表現程度,皆可觀察到OS 每次任用到於表 效益。此試驗並未發現PFS具統計上的顯著改善。

	中度/重度風險		
療效參數	YERVOY 1毫克/公斤 併用Nivolumab (n=425)	Sunitinib (n=422)	
體存活期			
事件數	140 (32.9%)	188 (44.5%)	
存活期中位數(月)	NE	25.9	BICR整體反應率
危險比(99.8% CI) ^a	0.63 (0.44 · 0.89)		(95% 信賴區間
o值 ^{b,c}	<0.0001		完全反應(%)
認之客觀反應率(95% CI)	41.6% (36.9% · 46.5%)	26.5% (22.4% · 31.0%)	部分反應(%)
完全反應(CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)	反應持續期間
部分反應(PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)	反應持續時間≥
反應持續時間中位數(月) (95% CI)	NE (21.8 · NE)	18.2 (14.8 · NE)	反應持續時間≥
o值 ^{d,e}	<0.0001		^a 所有接受 YERVO
惡化存活期			[™] 以Clopper-Pears
事件數(疾病惡化或死亡)	228 (53.6%)	228 (54.0%)	14.4 肝細胞癌

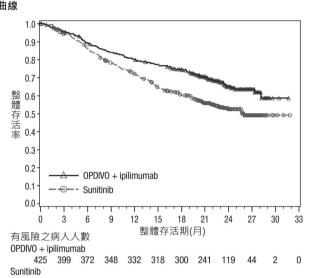
b 根據分層對數等級檢定

α值為0.009時未達顯著意義

危險比(99.1%)

p值為與α值0.002進行比較,以獲統計顯著性。 根據分層DerSimonian-Laird檢定 p值為與α值0.001進行比較,以獲統計顯著性。

圖6:試驗 CA209-214 中整體存活期(中度/重度風險族群) - 的 Kaplan-Meier



CA209-214同時也將249位依據IMDC標準判定為低度風險的病人隨機分配至 nivolumab + YERVOY組(n=125)或sunitinib組(n=124)。這些病人並未納入療 效分析族群來進行分析。在低度風險病人中.nivolumab + YERVOY組病人的 OS相較於sunitinib組的危險比為1.45 (95% CI: 0.75 · 2.81)。Nivolumab加上 YERVOY用於低度風險、先前未接受治療的腎細胞癌療效尚未確認。

14.3 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌 YERVOY併用nivolumab的療效已於試驗 CA209-142 (NCT02060188) 評估 這是一項多中心、非隨機分配、多組平行、開放性試驗,對象為患有局部確 認有dMMR或MSI-H轉移性大腸直腸癌、並且曾經在含fluoropy oxaliplatin或irinotecan化療期間或之後出現疾病惡化的病人。關鍵資格條件 為曾因轉移性疾病接受至少一線治療、ECOG PS為O或1.並且沒有下列任一情 。由盲性獨立中央審查 (BICR) 確認。 形:活動性腦轉移、活動性自體免疫疾病或是需要全身性免疫抑制治療的疾病。 b 使用 Clopper 及 Pearson 法計算信賴區間 納入YERVOY加上nivolumab併用治療之MSI-H 轉移性大腸直腸癌世代的病 14.5 轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療 人,每3週一次以靜脈輸注YERVOY 1毫克/公斤及nivolumab 3毫克/公斤。 持續4劑,之後每2週一次以靜脈輸注nivolumab 3毫克/公斤單一藥物。納入 nivolumab單一藥物的MSI-H 轉移性大腸直腸癌世代病人,每2週一次以靜脈輸 注接受nivolumab 3毫克/公斤。兩個群組的治療持續至出現無法接受的毒性或

療效結果測量值為由盲性獨立中央審查(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準 (RECIST v1.1)評估所得之整體反應率(ORR)及反應持續時間(DOR)。在首 24 週 內,每6週進行一次腫瘤評估,之後則每12週進行一次。 YERVOY併用nivolumab世代納入之病人總數為119人。年齡中位數為58歲(範

圍:21至88歳)・其中32%為≥65歳・9%為≥75歳;59%為男性及92%為白 人。基期ECOG PS為0 (45%)或1 (55%): 29%病人通報患有遺傳性非瘜肉結 直腸癌症候群。在世代中,69%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin及 irinotecan治療;曾因為轉移性疾病而接受1、2、3或4線以上治療的病人比例分 別為10%、40%、24%及15%,另外有29%病人曾接受抗EGFR抗體治療。 Nivolumah單一藥物世代共納入74名結人。在齡中位數為53時(範圍:26至79 療·422 位接受 sunitinib。年齡中位數為 61 歲 (範圍:21 至 85 歲)·其中 23%為 \geq 65歲。5%為 \geq 75歲;59%為男性及88%為白人。基期ECOG 療效是根據 1a 部分的結果。隨機分配以腫瘤組織型態分層(非鱗狀與鱗狀).療 陽癌症候群。在這74位病人中,72%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin

療效結果列於表22

	MSI-H/dMMR 世代	
	所有病人 (n =119)	曾接受治療 (Fluoropyrimidine、 Oxaliplatin及Irinotecan) (n=82)
BICR整體反應率; n (%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% 信賴區間) ^b	(50 · 69)	(45 · 67)
完全反應(%)	17 (14%)	11 (13%)
部分反應(%)	54 (45%)	35 (43%)
反應持續期間		
反應持續時間≥6個月的反應者比例	89%	87%
反應持續時間≥12個月的反應者比例	77%	74%

VEDVOV to LND - Long - La

arson法預估所得。

表22:試驗CA209-142的療效結果

CA209-040 是針對接受sorafenib後疾病惡化或無法耐受 sorafenib 的肝細胞癌 病人的一項開放性、多中心試驗。其他納入條件包括以組織學確認肝細胞癌,及 Child-Pugh 肝硬化分級 A。試驗排除有活動性自體免疫疾病、腦部轉移、曾患 有肝性腦病變、具臨床意義之腹水、HIV 感染等病人,或活動性共同感染 B 型肝 炎病毒 (HBV) 與 C 型肝炎病毒 (HCV) · 或 HBV 與 D 型肝炎病毒 (HDV);不過 · 僅患有活動性 HBV 或 HCV 的病人,仍符合納入條件。

CA209040 試驗中的第四群組(cohort 4)評估了 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的療效。共49名病人接受此併用療法、每 3 週一次共 4 次劑量·隨後接受 nivolumab 240 毫克單一藥物·每 2 週一次·直到疾病惡化 或出現無法耐受的毒性為止。

年齡中位數為 61 歲 (範圍:18 至 80);86% 為男性;74% 為亞洲人·24% 為 白人。在所有種族之間·56% 病人感染HBV·14% 感染HCV·26% 沒有感染 **圖7:整體存活期 (PD-L1≥1%) - CA209-227** HBV 或 HCV。16% 病人的 HCC 病因為酒精性肝病 · 6% 病人為非酒精性脂肪 肝病。基期 ECOG 體能狀態為 0 (62%) 或 1 (38%)。82% 病人的 Child-Pugh 分級和分數為 A5·18% 為 A6;80% 病人發生肝外轉移;36% 病人出現血管侵 犯;以及 50% 病人的 α -胎兒蛋白 (AFP) 濃度 ≥400 微克/公升。先前的治療史 包括手術 (72%)、放射療法 (28%) 或局部治療 (58%)。所有病人先前皆曾接受 sorafenib 治療·其中有 5 (10%) 人無法耐受 sorafenib ; 30% 病人曾接受 2 項 療效結果列於表 23。

表 23:療效結果 - CA209-040 (YERVOY 併用 Nivolumab)

	YERVOY 3 毫克/公斤與 nivolumab 1 毫克/公斤 (n=49)
依據盲性獨立中央審查 BICRa 的整體療效反應率, n (%)·RECIST 1.1 版	16 (33%)
(95% CI) ^b	(20 · 48)
完全反應	4 (8%)
部分反應	12 (24%)
依據 盲性獨立中央審查BICRa 的反應持續時間, RECIST 1.1 版	n=16
範圍 (月)	4.6 · 30.5+
持續時間≥6個月的百分比	88%
持續時間≥12個月的百分比	56%
持續時間≥24個月的百分比	31%
依據盲性獨立中央審查 BICRa 的整體療效反應率, n (%),mRECIST	17 (35%)
(95% CI) ^b	(22 · 50)
完全反應	6 (12%)
部分反應	11 (22%)

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

試驗CA209-227是一項以轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的 隨機、開放性試驗。試驗納入的病人(18歲或以上)經組織學證實為第IV期或復 發性NSCLC(依據第7版國際肺癌研究協會[IASLC]的分類)、ECOG體能狀態分數 為0分或1分且先前不曾接受抗癌治療(包括EGFR及ALK抑制劑)。不論病人腫瘤 PD-L1表現狀態為何皆可納入試驗。若病人已知有表皮生長因子受體(EGFR)突變 或間變性淋巴瘤激酶(ALK)轉位基因突變且對目前可用的標靶抑制劑治療敏感 有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病,或有需要使用全身性 免疫抑制劑治療之病症則會被排除於試驗之外。已接受治療的腦轉移病人,若神 經學狀態在納入試驗至少2週前已回復至基期且已停用皮質類固醇或正接受相當 於prednisone < 10 mg/day 之穩定劑量或逐漸減少劑量之治療,則符合納入條

試驗先以PD-L1 IHC28-8 pharmDx assay檢驗受試者的腫瘤檢體,病人依 PD-.1 狀態分別納入1a 或 1b 部分.1a部分收納腫瘤PD-L1表現≥1%的病人。主要

• 含鉑雙藥化療每 3 週一次共 4 個療程,

非鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為pemetrexed (500毫克/平方公尺)併用 cisplatin (75毫克/平方公尺),或pemetrexed (500毫克/平方公尺)併用 用 nivolumab 與 2 個療程含鉑化療的病人,其 OS、PFS、ORR 具有統計顯著 carboplatin (AUC 5或6);鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為gemcitabine (1000 效益。預先設定於觀察到351起事件(計畫最終分析事件總數的87%)的期中分析 或1250毫克/平方公尺)併用cisplatin (75毫克/平方公尺,或gemcitabine 療效結果如表25所示,

(1000毫克/平方公尺)併用carboplatin (AUC 5) (每個療程第1天及第8天使用 表25:療效結果 (CA209-9LA)

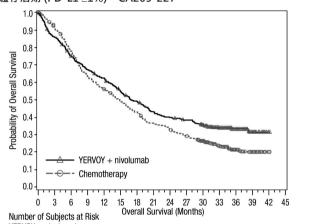
tabile) -
OY併用nivolumab的試驗治療持續到疾病惡化、出現無法接受的毒性,
長長 24 個月為止。若病人的臨床病況穩定,且試驗主持人認為仍有臨床效
]使發生疾病惡化仍可持續接受治療。病人因 YERVOY 造成的不良事件而
i併療法後,仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。最初 12 個月內,從
試驗治療開始,每 6 週一次進行腫瘤評估,之後每 12 週一次,直到疾病
的停用試驗治療為止。主要療效評估指標為整體存活期(OS),其他療效評估
括經BICR評估的無惡化存活期 (PFS)、ORR以及反應持續時間。
邹分·793 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療 (n=396
雙藥化療 (n=397)。年齡中位數為 64 歳 (範圍:26 至 87 歳)・49% 的症
5 歳·10% 的病人 ≥75 歳;76% 為白人;65% 為男性。基期 ECOG 體創
0 (0 40() + 4 (CEO() FOO(++++++ DD 14 ++++ FOO(000(+++++++++++++++++++++++++++++++

狀態為 0 (34%) 或 1 (65%); 50% 的病人 PD-L1 表現 ≥50%; 29% 為鱗狀細胞 型,71% 為非鱗狀細胞型;10% 患有腦轉移;85% 的病人過去/目前吸菸。 試驗結果顯示,腫瘤PD-L1表現≥1%的病人,相較於接受含鉑雙藥化療,隨機分 配接受 YERVOY 併用 nivolumab·其 OS 具有統計顯著效益,療效結果如表 24 及圖7所示。

主24、废於结用 /DD

	YERVOY 併用Nivolumab (n=396)	含鉑雙藥化療 (n=397)	
整體存活期			
事件 (%)	258 (65%)	298 (75%)	
中位數 (月) ^a	17.1	14.9	
(95% CI)	(15 · 20.1)	$(12.7 \cdot 16.7)$	
危險比 (95% CI) b	0.79 (0.67 · 0.94)		
分層對數等級檢定p-值	0.0066		

b從分層Cox比例危險模型而得。



396 341 295 264 244 212 190 165 153 145 129 91 41 9 1 0 Chemotherapy 397 358 306 250 218 190 166 141 126 112 93 57 22 6 1 0

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)之第一線治療:併用nivolumab及含鉑雙

试驗CA209-9LA是一項以轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨 機分配、開放性試驗。試驗納入的病人(18歲或以上)經組織學證實為第IV期或復 發性NSCLC(依據第7版國際肺癌研究協會[IASLC]的分類)、ECOG體能狀態分數為 14.6 惡性肋膜間皮瘤 D分或1分且先前不曾接受轉移性疾病的抗癌治療(包括EGFR及ALK抑制劑)。不論 CA209-743 (NCT02899299) 是一項隨機分配、開放性試驗,對象是無法切除 **17 病人諮詢相關資訊** 病人腫瘤PD-L1表現狀態為何皆可納入試驗。若病人已知有EGFR突變或ALK轉位 的惡性肋膜間皮瘤病人。試驗納入經組織學確認且先前未曾治療的惡性肋膜間 請見「病人資訊指南」及「病人警示卡」,並將「病人資訊指南」及「病人警示卡」交予 基因突變且對目前可用的標靶抑制劑治療敏感、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜 皮瘤,且在開始治療之前 14 天內未接受緩和性放射治療的病人。排除間質性肺 炎、目前有自體免疫疾病,或有需要使用全身性免疫抑制劑治療之病症則會被排病、活動性自體免疫疾病、需要全身性免疫抑制劑的醫療狀況或活動性腦轉移的
免疫相關不良反應 除於試驗之外。患有腦轉移但疾病狀態穩定的病人,仍可符合試驗資格。

病人按 1:1 的比例隨機分配,接受: YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 · 每 6 週一次 · 併用 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 2 週一次) · 最多持續 2 年 · 或 360 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘‧每 3 週一次‧加上含鉑雙藥化療‧每 3 週一

次共2個療程;或 接受含铂雙藥化療、每3週一次共4個療程。

非鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療為 carboplatin (AUC 5 或 6) 與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺;或 cisplatin 75 毫克/平方公尺與 為止。病人因 YERVOY 造成的不良反應而停止合併療法後,仍允許持續使用 pemetrexed 500 毫克/平方公尺,鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療則為 nivolumab 單一療法。若病人的臨床病況穩定,且試驗主持人認為仍有臨床效 • 免疫相關肺炎:告知病人,如果出現新的非感染性肺炎(pneumonitis)症狀或 carboplatin (AUC 6) 與 paclitaxel 200 毫克/平方公尺。對照組的非鱗狀非小細 益.即使疾病惡化仍可持續接受治療。最初 12 個月內.從第一劑試驗治療開 原有症狀惡化.應立即就醫。 胞肺癌病人,可接受選擇性 pemetrexed 維持治療。隨機分配的分層因子包括 始,每6週一次進行腫瘤評估,之後每 12 週一次,直到疾病惡化或停用試驗治 • 免疫相關腎炎伴隨腎功能不全:告知病人,如果出現腎炎的徵象或症狀,應 腫瘤 PD-L1 表現程度 (≥1% 相較於 <1%)、組織學分類 (鱗狀細胞相較於非鱗狀 療為止。主要療效結果測量為 OS·其他療效結果測量包括 PFS、ORR·以及 立即就醫。 細胞)、性別(男性相較於女性)。

療效評估指標為整體存活期(OS),其他療效評估指標包括經BICR評估的無惡化 22%的PD-L1表現量< 1%。

ECOG 體能狀態為 0 (31%) 或 1 (68%); 57% 的病人 PD-L1 ≥1% · 37% 的病人 PD-L1 <1%; 31% 腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型·69% 為非鱗狀細胞型; 17% 患有腦轉移;86%的病人過去/目前吸菸 試驗結果顯示,相較於只接受含鉑雙藥化療的病人,隨機分配接受 YERVOY 併

整體存活期		
事件 (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
中位數 (月)	14.1	10.7
(95% CI)	(13.2 · 16.2)	(9.5 · 12.5)
危險比 (96.71% CI) ^a	0.69 (0.55 · 0.8	7)
分層對數等級檢定p-值 ^b	0.0006	
依 BICR 評估的無惡化存活期 (PFS)		
事件 (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
危險比 (97.48% CI) ^a	0.70 (0.57 · 0.8	66)
分層對數等級檢定p-值 ^c	0.0001	
中位數 (月) ^d	6.8	5.0
(95% CI)	(5.6 · 7.7)	(4.3 · 5.6)
依 BICR 評估的整體療效反應率 (%)e	38	25
(95% CI) ^e	(33 · 43)	(21 · 30)
分層 CMH 檢定 p 值 ^f	0.0003	
依 BICR 評估的反應持續時間		

YERVOY 併用 Nivolumab 含鉑雙藥化療

與含鉑雙藥化療

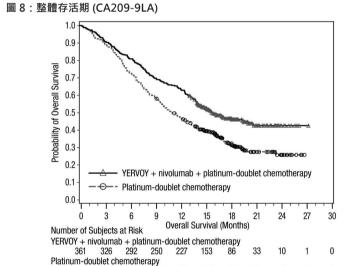
(95% CI)^d $(8.2 \cdot 13.0)$ 依據分層Cox比例危險模型而得。 p值為與本期中分析分配的α值0.033作比較

p值為與本期中分析分配的α值0.0252作比較。 以Kaplan-Meier 估算。

中位數 (月)

信賴區間依據Clopper和Pearson方法而得 p值為與本期中分析分配的α值0.025作比較。

額外追蹤4.6個月的結果顯示,整體存活期的危險比為0.66 (95%信賴區 間:0.55 · 0.80) · 接受YERVOY併用nivolumab與含鉑雙藥化療治療病人的整體 存活中位數為15.6個月(95%信賴區間:13.9·20.0),接受含鉑雙藥化療治療病 人的整體存活中位數為 10.9個月 (95%信賴區間: 9.5 · 12.5) (圖8)



病人,不納入試驗。病人按 1:1 的比例,隨機分配接受:

• YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 6 週一次)·以及 nivolumab 事項 (5.1)] • cisplatin 75 毫克/m² 及 pemetrexed 500 毫克/m² 或 carboplatin 5 AUC 應立即就醫。

及 pemetrexed 500 毫克/m²·每 3 週一次·最多 6 個療程。 隨機分配的分層因子包括腫瘤組織學分類 (上皮樣、肉瘤或混合組織學亞型) 及 • 免疫相關皮膚不良反應:告知病人·如果新發生皮疹問題·應立即就醫 性別 (男性或女性)。試驗治療最長 2 年,或是持續到疾病惡化或無法耐受毒性 • 免疫相關內分泌異常:告知病人,如果出現腦下垂體炎、腎上腺功能不全 BICR 依 RECIST 修訂版標準評估的反應持續時間。

的臨床病況穩定·且試驗主持人認為仍有臨床效益·即使發生疾病惡化仍可持續 (n=302)。年齡中位數為 69 歲 (範圍:25 至 89 歲)·其中 72% 為 ≥65 歲·26% 接受治療。病人因 YERVOY 造成的不良事件而停止合併療法後,仍允許持續使 為 ≥75 歲,85% 為白人,11%為亞洲人,77% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 用 nivolumab 單一療法。最初 12 個月內·從第一劑試驗治療開始·每 6 週_ 0 (40%) 或 1 (60%)·35%為Stage Ⅲ·51%為Satge Ⅳ疾病·75% 為上皮樣· 次進行腫瘤評估·之後每 12 週一次·直到疾病惡化或停用試驗治療為止。主要 25% 為非上皮樣組織學屬性。此外·75%受試者的腫瘤PD-L1表現量≥ 1%·

共有 719 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療與含鉑雙藥化療析結果顯示,相較於化療,隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 (n=361) 或含鉑雙藥化療 (n=358)。年齡中位數為 65 歲 (範圍: 26 至 86 歲)· OS統計顯著改善,至少追蹤22個月。期中分析療效結果,列於表26及圖9。

	YERVOY 併用 Nivolumab (n=303)	化療 (n=302)
整體存活期 [°]		
事件 (%)	200 (66)	219 (73)
中位數 (月) ^b	18.1	14.1
(95% 信賴區間)	(16.8 · 21.5)	$(12.5 \cdot 16.2)$

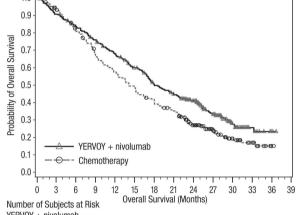
	YERVOY 併用 Nivolumab (n=303)	化療 (n=302)		
危險比 (95% CI) ^c	0.74 (0.61 · 0.89)			
分層對數秩 p 值 ^d	0.002			
惡化存活期				
事件 (%)	218 (72)	209 (69)		
危險比 (95% CI) ^c	1.0 (0.82 · 1.21)			
中位數 (月)b	6.8	7.2		
(95% 信賴區間)	(5.6 · 7.4)	(6.9 · 8.1)		
[≧] 體治療反應率e	40%	43%		
(95% 信賴區間)	(34 · 45)	(37 · 49)		
を應持續期間				
中位數 (月)°	11.0	6.7		
(95% 信賴區間)	(8.1 · 16.5)	(5.3 · 7.1)		
在期中分析時‧已發生 419 例死亡 (最終分析所需死亡案例數的 89%)。				

Kaplan-Meier 估計

分層 Cox 比例危險模型。

 i p 值與本次期中分析分配的 α 值 0.0345 相比較。 依據 BICR 評估的確認反應。

圖 9:整體存活期 (CA209-743)



YERVOY + nivolumab 303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0 302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1

在組織學的事先定義探索性分析中·組織學分類為上皮樣的病人子群體·OS危 險比 (HR) 為 0.85 (95% CI: 0.68 · 1.06) · YERVOY 及 nivolumab 組的 OS 中 位數為 18.7 個月, 化療組則為 16.2 個月。組織學分類為非上皮樣的病人子群 體·OS HR 為 0.46 (95% CI: 0.31 · 0.70) · YERVOY 及 nivolumab 組的 OS 中 位數為 16.9 個月‧化療組則為 8.8 個月。

YERVOY (ipilimumab)注射液是無菌、不含防腐劑、清澈至略呈毛玻璃般半透明

(opalescent)、無色至淺黃色的溶液。YERVOY的包裝規格如下 1瓶50毫克小瓶裝(5毫克/毫升),單次劑量小艄

請將YERVOY冷藏於2°C-8°C (36°F-46°F)。請將YERVOY保存在原始包裝盒內避 光.直到使用時為止。請勿冷凍或搖晃。

告知病人YERVOY 可能引起免疫相關不良反應,包括以下情況 [參閱警語及注意

• 免疫相關腹瀉或結腸炎:告知病人,如果出現腹瀉或結腸炎的徵象或症狀

• 免疫相關肝炎:告知病人,如果出現肝炎的徵象或症狀,應立即就醫。

甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進及糖尿病的徵象或症狀.應立即就醫。

• 請告知懷孕女性,對胎兒可能造成風險。告知有生育能力的女性,如果確認

或疑似懷孕‧應告知專業醫護人員[參閱警語及注意事項 (5.4)]‧用於特殊族 • 告知有生育能力的女性·在 YERVOY 治療期間直到最後一劑後 3 個月內·需

使用有效的避孕方法[參閱特殊族群使用(8.3)]。

閱特殊族群使用 (8.2)]。

施貴寶公司聯絡[參閱特殊族群使用(8.1)]。 • 告知女性患者,在 YERVOY 治療期間直到最後一劑後 3 個月內,不可哺乳 [參

• 請告知懷孕期間曾接受 YERVOY 治療的女性, 致電 (02) 2756-1234 與必治妥

USPI Oct2020=CCDS 19Nov2019[B]+11Feb2020[B]

製造廠:Baxter Pharmaceutical Solutions LLC 製造廠廠址:927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA 製造廠:Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company 製造廠廠址:Bo Tierras Nuevas, Route 686, Km 2.3, Manati, Puerto Rico 00674, USA 包裝廠:Catalent Anagni S.R.L. 包裝廠廠址:Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy 藥商:台灣必治妥施貴寶股份有限公司 地址:臺北市松山區健康路156號4樓、5樓 電話:(02) 2756-1234