益伏注射劑 5 毫克 / 毫升

靜脈注射劑

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

完整處方資訊

警告：免疫相關不良反應

YERVOY可能會發生嚴重的免疫相關不良反應。這些免疫相關反應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。這些免疫相關的影響大部份最初在YERVOY治療期間就會出現，但也有少部份會在停藥數週至數個月後才出現。

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*)。

開始治療前及每次給藥前應評估病人是否出現異常、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、促甲腺皮質激素(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、5.5*)。

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。

1.2 晚期腎細胞癌

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治療後病況惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(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，此適應症的須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

1.4 肝細胞癌

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癌(NSCLC)病人的第一線治療(*參閱臨床試驗14.5*)。
- 併用nivolumab及2個鉑類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癌(NSCLC)病人的第一線治療(*參閱臨床試驗14.5*)。

1.6 惡性胸膜間皮瘤

併用nivolumab適用於無法切除之惡性胸膜間皮瘤成人病人的第一線治療。

2 用法用量

2.1 建議劑量

YERVOY 單一療法的建議劑量列於表 1。

表 1：YERVOY 單一療法的建議劑量

適應症	建議的 YERVOY 劑量	治療終止時間
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。各藥治療藥物併用 YERVOY 的建議劑量資訊，請與該藥品仿製藥廠商確認。

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	治療終止時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	3 毫克/公斤，每 3 週一次，連續 4 劑 搭配 3 至 9 個月 nivolumab 1 毫克/公斤，連續靜脈輸注 30 分鐘 (同一天靜脈輸注)	最多 4 次劑量或出現無法接受之毒性為止，以取早發生者為準。 完成 4 次劑量的併用治療後，nivolumab 1 毫克/公斤 單一療法的建議劑量為 3 毫克/公斤，連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
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)	完成 4 次劑量的併用治療後，給予 nivolumab 單一療法，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
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	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，給予 nivolumab 單一療法，直到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 (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，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。
帶有 PD-L1 的轉移性或復發性非小細胞癌	每 6 週 1 毫克/公斤 每 2 週併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (靜脈輸注 30 分鐘)	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性、或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。
轉移性或復發性非小細胞癌	每 6 週 1 毫克/公斤 每 3 週併用 nivolumab 360 毫克 (靜脈輸注 30 分鐘)	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性、或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。
惡性胸膜間皮瘤	1 毫克/公斤，每 6 週一次，每 3 週併用 nivolumab 360 毫克 (靜脈輸注 30 分鐘)	**依療程結束分類進行治療** **給藥前化療 2 個療程** 併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性、或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。

2.3 針對不良反應的建議劑量調整方式

建議不需調整 YERVOY 的劑量，通常對於劑量度 (第 3 級) 免疫相關不良反應，YERVOY 延遲給藥，而生命危險的 (第 4 級) 免疫相關不良反應，需要全身性皮質類固醇治療的復發性毒度 (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 週內，無法逐漸減類固醇降為 10 毫克以下，prednisone 或等效劑量類固醇，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 所需的劑量調整如表 3。

表 YERVOY 併用 nivolumab 時，應視毒性同類型延後或永久停用 YERVOY 和 nivolumab。

表 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 5.2*)]		
結腸炎/腹瀉	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
肝炎†	AST 或 ALT 高於 UN 的 3 至 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 1.5 至 3 倍	延後給藥*
	AST 或 ALT 高於 UN 的 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	永久停用
脫落性或大疱性皮膚病	第 2 級	延後給藥到專科醫師評估
	第 3 或 4 級	永久停用
內分泌病變	第 2、3 或 4 級	如果臨床不穩定則延緩
腦下垂體炎‡	第 2、3 或 4 級	延後給藥*
非感染性肺炎	第 2 級	延後給藥*
(Pneumonitis)	第 3 或 4 級	永久停用
腎炎伴隨腎功能障礙	第 2 或 3 級血中肌酸酐升高	延後給藥*
	第 4 級血中肌酸酐升高	永久停用
神經毒性§	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
心肌炎	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
腺部	第 2、3、4 級接受類固醇療法，2 週內病況無法改善至第 1 級	永久停用
	第 2 級復發性治療	永久停用
其他不良反應		
輸注反應 (*參閱及注意事項 5.3*)	第 1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速率
	第 3 或 4 級	永久停用

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所《不良事件常用術語標準》第 4.0 版 (NCI CTCAE v4) 進行分級。
† 重度肝臟損傷進展時後，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。
§ 若出現神經毒性而產生顯著不良反應或呼吸功能不全的表徵，無論等級如何，均應永久停用 YERVOY。
# 應微效劑的表徵，包含頭痛、畏光或視野減小。
¶ 急性皮膚反應後，恢復YERVOY用藥。

2.4 劑量與投予方式

- 請勿搖晃瓶劑。
- 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、明顯變色(注射液可能帶有淺黃色)、或含有半透明至白色之許晶形顆粒狀的的微粒異物，請將小瓶廢棄。

製備注射液

- 製備輸注液之前，先將小瓶底在室溫下放置約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勻。
- 製備完成後，此稀釋溶液應於冷藏狀態2℁至8℁(36℉至46℉)或20℁至25℁(68℉至77℉)室溫下儲存。製備至輸注的間隔時間介超過24小時。
- 請將部分使用過或空的YERVOY瓶弧丟棄。

用藥指示

- 不可同時一條靜脈注管路同時輸注其他藥物。
- 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)沖洗靜脈輸注管線。
- 透過具有過濾器的過濾器(無菌、無熱原、低蛋白質吸附率的靜脈輸注管線投予藥物溶液。

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

2.5 劑型與劑量

注射液：5 0毫克/10毫升(5 毫克/毫升)：澄清至輕呈毛玻璃般半透明(opalescent)、無色至淺黃色溶液、單劑瓶裝。

4 禁忌症

目前未知。

5 警語與注意事項

5.1 嚴重和致命的免疫相關不良反應

YERVOY 是一種免疫調節劑，其作用機制為藉由活化和增強T細胞相關刺激，進而消除對抗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發生嚴重或致命，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最後一劑用藥後發生，但也可能在 YERVOY 停藥後出現。早期識別及處置對於確保安全使用 YERVOY 非常重要。早期出現並且在免疫相關不良反應之臨床表現的表徵和症狀，在基新和每次用藥前評估臨床生化數據(肝功能檢驗、甲狀腺功能檢驗、腎上腺皮質素 (ACTH) 濃度和甲狀腺功能，及時進行**診斷處置**，包含適當的專科諮詢。

視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY (*參閱劑法及用法*)。通常，如果需要 YERVOY 延後給藥，而生命危險的 (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毒度 (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 週內，無法逐漸減類固醇降為 10 毫克以下 prednisone 或等效劑量類固醇，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。

表 YERVOY 併用 nivolumab 時，應視毒性同類型延後或永久停用 YERVOY 和 nivolumab。

表 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 5.2*)]		
結腸炎/腹瀉	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
肝炎†	AST 或 ALT 高於 UN 的 3 至 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 1.5 至 3 倍	延後給藥*
	AST 或 ALT 高於 UN 的 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	永久停用
脫落性或大疱性皮膚病	第 2 級	延後給藥到專科醫師評估
	第 3 或 4 級	永久停用
內分泌病變	第 2、3 或 4 級	如果臨床不穩定則延緩
腦下垂體炎‡	第 2、3 或 4 級	延後給藥*
非感染性肺炎	第 2 級	延後給藥*
(Pneumonitis)	第 3 或 4 級	永久停用
腎炎伴隨腎功能障礙	第 2 或 3 級血中肌酸酐升高	延後給藥*
	第 4 級血中肌酸酐升高	永久停用
神經毒性§	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
心肌炎	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
腺部	第 2、3、4 級接受類固醇療法，2 週內病況無法改善至第 1 級	永久停用
	第 2 級復發性治療	永久停用
其他不良反應		
輸注反應 (*參閱及注意事項 5.3*)	第 1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速率
	第 3 或 4 級	永久停用

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所《不良事件常用術語標準》第 4.0 版 (NCI CTCAE v4) 進行分級。
† 重度肝臟損傷進展時後，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。
§ 若出現神經毒性而產生顯著不良反應或呼吸功能不全的表徵，無論等級如何，均應永久停用 YERVOY。
# 應微效劑的表徵，包含頭痛、畏光或視野減小。
¶ 急性皮膚反應後，恢復YERVOY用藥。

5.2 免疫相關腸炎

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久停用或延緩使用至少一劑 YERVOY 治療的比例，分別為 4.3% 及 0.2%。

74% (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 位病人需要使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。症狀改善後無病人接受其他治療。

YERVOY 1 毫克/公斤用於 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中，有 9% (60/666) 發生免疫相關腹瀉/結腸炎，包含第 3 級 (4.4%) 和第 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 nivolumab 治療的比例，分別為 3.3% 及 2.7%。

74% (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 位病人需要使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。症狀改善後無病人接受其他治療。

YERVOY2 毫克/公斤用於Nivolumab

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中，有 25% (21/85) 發生免疫相關腹瀉/結腸炎，包含第 3-5 級 (16%) 和第 2 級 (2.5%)。因肝炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的比例，分別為 0.2% 及 1.4%。

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，5 位病人需要使用另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/公斤用Vemurafenib合併投予

YERVOY 併用 vemurafenib 的安全性及療效尚未確立 (*參閱建議注及用法 (1.6*。一項開關探索試驗，10名同時接受YERVOY (3毫克/公斤)與vemurafenib (960毫克每日 2 次)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(含伴或未合併總膽紅素升高)的現象。

YERVOY 1 毫克/公斤併用Nivolumab

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 (2.2%)、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YERVOY和nivolumab的病人比例則為2.6%。

YERVOY併用nivolumab的病人比例則為2.6%。

94% (45/48) 的肝炎症狀緩解改善。一位病人因肝炎而延後使用 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。

YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中，有 20% (10/49) 發生免疫相關肝炎，發生時間中位數為 13 個月 (範圍：22 天至 41 個月)。因免疫相關肝炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的比例分別為 6.1% 及 12%。70% 發生肝炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量類固)，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。在因肝炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 6 位病人中，有 4 位在症狀改善後接受其他治療。

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：包含大疱性類固醇性皮膚炎、史蒂芬強森症候群以及毒性表皮溶解症 (TEN)。外用類固醇及/或外用皮質類固醇可能足以治療輕度至中度的非大疱性/脫落性皮疹。視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY (*參閱劑法用量 (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一劑 YERVOY 治療的比例，分別為 0.2% 及 1.4%。

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% 皮疹症狀緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 的 7 位病人中，有 3 位在症狀改善後接受其他治療；1 位症狀復發。

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 0.5% 及 2.0%。

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中，有 6% (40/666) 發生免疫相關皮疹，包含第 3 級 (0.5%) 和第 2 級 (5.4%)。因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 0.2% 及 1.4%。約 63% 的病人需要使用全身性皮質類固醇治療，108 位病人中，75% 皮疹症狀緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 13 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；5 位皮疹復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用Nivolumab

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) 發生皮疹且治療期間不成功緩解至少兩個連續之甲狀腺功能低下。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療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量類固)。持續時間中位數為 8 天 (範圍：1 至 15 天)。65% 病人的皮疹完全緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 3 位病人中，有 2 位在症狀改善後接受其他治療；沒有病人皮疹復發。

免疫相關內分泌疾病

YERVOY 2 毫克/公斤單一療法

接受 YERVOY 2 毫克/公斤單一療法的病人中，有 4% (21/511) 發生第 2-5 級免疫相關內分泌異常。

9 位病人 (1.8%) 發生重度至危及生命危險的內分泌異常 (第 3-4 級)，這些位病人出現腦垂體炎的比例為 3.9% (26/666) 發生免疫相關非感染性肺炎(pneumonitis)，包含第 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 併用 nivolumab 的比例為 1.8%。暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 1.5%。

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頻率在完全免疫顯示非感染性肺炎的治療標準之一，因此，100% (26/26) 的免疫相關非感染性肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療，約 83% 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 位肺炎復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中，有 9% (5/49) 發生免疫相關肺炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：3 至 4.3 個月)。因免疫相關肺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

對上腺功能低下：

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) 發生腦垂體炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：1.4 至 8 個月)。因腦垂體炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腦垂體炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

YERVOY 2 毫克/公斤併用Nivolumab

接受 YERVOY 2 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌的病人中，有 4% (2/49) 發生腦垂體炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：3 至 4.3 個月)。因腦垂體炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腦垂體炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

對上腺功能低下：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 4% (2/49) 發生腦垂體炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：3 至 4.3 個月)。因腦垂體炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腦垂體炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

甲狀腺功能低下：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌的病人中，有 8% (4/49) 發生甲狀腺炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：1.2 至 3.1 個月)。因甲狀腺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生甲狀腺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab

接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 5% (33/666) 發生腦下垂體炎，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治療，持續 6 天。

YERVOY 2 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab

接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 8% (4/49) 發生腦下垂體炎，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治療，持續 6 天。

對上腺功能低下：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 4% (2/49) 發生腦下垂體炎，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治療，持續 6 天。

甲狀腺功能低下：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 8% (4/49) 發生甲狀腺炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：1.2 至 3.1 個月)。因甲狀腺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生甲狀腺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

腎上腺功能低下：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 2% (1/49) 發生腎上腺炎，發生時間中位數為 5.7 個月 (範圍：5.7 個月)。因腎上腺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腎上腺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

垂體炎：

接受 YERVOY 3 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 2% (1/49) 發生垂體炎，發生時間中位數為 5.7 個月 (範圍：5.7 個月)。因垂體炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生垂體炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

5.3 嚴重 YERVOY 治療後進行胃腸道自主神經病變的發生

YERVOY 用於異體造血幹細胞移植 (HSCT) 之前或之後，曾接受 YERVOY 治療，可能會發生一或是發生重度的移植物對抗宿主疾病 (GVHD)。儘管在 CTLA-4 受體阻斷抗體接受高劑量皮質類固醇治療之間介入治療，也可能發生這些併發症。

在印度病人是否出現 GVHD，並立即介入治療 (*參閱不良反應 (6.3)*)，進行胃腸道自主神經系統檢查，應考量 YERVOY 治療的效益與風險。

5.4 胚胎-胎兒毒性

妊娠作用機轉及動物研究指，優予女性使用YERVOY，可能對胎兒造成傷害。動物研究顯示，IgG1 單克隆抗體抑制人類 CTLA-4 蛋白質，可能會干擾正常的免疫調節功能，並且破壞正常組織。目前尚未有關人類 YERVOY 治療的資料。

表 YERVOY 用 nivolumab 時，應視毒性同類型延後或永久停用 YERVOY 和 nivolumab。

表 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 5.2*)]		
結腸炎/腹瀉	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
肝炎†	AST 或 ALT 高於 UN 的 3 至 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 1.5 至 3 倍	延後給藥*
	AST 或 ALT 高於 UN 的 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	永久停用
脫落性或大疱性皮膚病	第 2 級	延後給藥到專科醫師評估
	第 3 或 4 級	永久停用
內分泌病變	第 2、3 或 4 級	如果臨床不穩定則延緩
腦下垂體炎‡	第 2、3 或 4 級	延後給藥*
非感染性肺炎	第 2 級	延後給藥*
(Pneumonitis)	第 3 或 4 級	永久停用
腎炎伴隨腎功能障礙	第 2 或 3 級血中肌酸酐升高	延後給藥*
	第 4 級血中肌酸酐升高	永久停用
神經毒性§	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
心肌炎	第 2 級	延後給藥*
	第 3 或 4 級	永久停用
腺部	第 2、3、4 級接受類固醇療法，2 週內病況無法改善至第 1 級	永久停用
	第 2 級復發性治療	永久停用
其他不良反應		
輸注反應 (*參閱及注意事項 5.3*)	第 1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速率
	第 3 或 4 級	永久停用

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所《不良事件常用術語標準》第 4.0 版 (NCI CTCAE v4) 進行分級。
† 重度肝臟損傷進展時後，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。
§ 若出現神經毒性而產生顯著不良反應或呼吸功能不全的表徵，無論等級如何，均應永久停用 YERVOY。
# 應微效劑的表徵，包含頭痛、畏光或視野減小。
¶ 急性皮膚反應後，恢復YERVOY用藥。

5.5 腦垂體炎

YERVOY 2 毫克/公斤單一療法

接受 YERVOY 2 毫克/公斤單一療法的病人中，有 4% (21/511) 發生腦下垂體炎，包含第 3-4 級 (1.4%) 和第 2 級 (2.4%)。因腦下垂體炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 治療的比例，分別為 0.2% 及 1.4%。約 63% 的病人需要使用全身性皮質類固醇治療，108 位病人中，75% 皮疹症狀緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 13 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；5 位皮疹復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用Nivolumab

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) 發生皮疹且治療期間不成功緩解至少兩個連續之甲狀腺功能低下。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療 (至少每天 40 毫克 prednisone 或等效劑量類固)。持續時間中位數為 8 天 (範圍：1 至 15 天)。65% 病人的皮疹完全緩解。在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 3 位病人中，有 2 位在症狀改善後接受其他治療；沒有病人皮疹復發。

免疫相關內分泌疾病

YERVOY 2 毫克/公斤單一療法

接受 YERVOY 2 毫克/公斤單一療法的病人中，有 4% (21/511) 發生第 2-5 級免疫相關內分泌異常。

9 位病人 (1.8%) 發生重度至危及生命危險的內分泌異常 (第 3-4 級)，這些位病人出現腦垂體炎的比例為 3.9% (26/666) 發生免疫相關非感染性肺炎(pneumonitis)，包含第 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 併用 nivolumab 的比例為 1.8%。暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 1.5%。

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頻率在完全免疫顯示非感染性肺炎的治療標準之一，因此，100% (26/26) 的免疫相關非感染性肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療，約 83% 的病人需要使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 位肺炎復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用Nivolumab

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中，有 9% (5/49) 發生免疫相關肺炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：3 至 4.3 個月)。因免疫相關肺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

YERVOY 2 毫克/公斤併用 Nivolumab

接受 YERVOY 2 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌的病人中，有 4% (2/49) 發生肺炎，發生時間中位數為 3.7 個月 (範圍：3 至 4.3 個月)。因免疫相關肺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療，持續 6 天。

YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab

接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 5% (33/666) 發生腦下垂體炎，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治療，持續 6 天。

YERVOY 2 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab

接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 8% (4/49) 發生腦下垂體炎，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

MSI-H或dMMR轉移性大腸直腸癌

YERVOY併用Nivolumab MSI-H/dMMR 世代(n=119)

	YERVOY 併用 Nivolumab MSI-H/dMMR 世代 (n=119)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
胃腸道穿孔	2	0
腹部膿肿	2	0
結腸炎	2	0
腹痛	2	0
腹泻	2	0
噁心	2	0
嘔吐	2	0
便秘	2	0
口乾	2	0
消化不良	2	0
嘔吐	2	0
口腔炎	2	0
呼吸道、胸腔及縱隔		
咳嗽	2	0
呼吸困難	2	0
肺炎	2	0
代謝及營養		
食慾減低	2	0
一般症狀及事項		
疲倦	2	0
發燒	2	0
不適(malaise)	2	0
水腫	2	0
頻波經症狀	2	0
發冷	2	0
神經系統		
頭痛	2	0
頭暈	2	0
內分泌		
甲狀腺功能低下	2	0
腎上腺功能不全	2	0
各項檢查		
體重減輕	2	0
精神性		
失眠	2	0
血液及凝血系統		
貧血	2	0
感染		
流感	2	0
感染	2	0
肝臟		
肝炎*	2	0
內分泌		
甲狀腺功能低下*	2	0
甲狀腺機能亢進*	2	0

*各項資料顯示某些被調查有基期檢測及至少一次試驗中實驗室檢測結果可供取得的病人數和計算，數據可取得的病人數在Nivolumab + YERVOY組為87至114人，Nivolumab組為87人。

肝癌照護

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，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 併用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 劑療定劑量。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停止治療，65% 病人延後治療。

發生於≥4%病人的最重不良反應為發燒、異血、腹瀉、AST增加、腎上腺功能不全、腹水、食慾降低面部出血、低血鈉症、由于腫瘤素增加及肝炎。

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、頭痛、噁心、食欲降低、疲倦、發燒、腹痛、頭暈、發燒、體重減輕、腎上腺功能不全、頭暈及噁心。

表 11及 12分別顯示不良反應及實驗室檢測值異常。

表 11：發生在≥10%病人的不良反應 - CA209-040(YERVOY 併用 Nivolumab)

不良反應	YERVOY併用Nivolumab (n=49)	
	所有等級 (%)	第3-4級 (%)
皮膚及皮下組織		
皮疹	53	8
搔癢	53	4
肌肉骨骼及結締組織		
肌肉骨骼疼痛	41	2
關節痛	10	0
胃腸道		
腹瀉	39	4
腹痛	22	6
噁心	20	2
腹水	14	6
便秘	14	0
口乾	12	0
消化不良	12	2
嘔吐	12	2
口腔炎	10	0
呼吸道、胸腔及縱隔		
咳嗽	37	0
呼吸困難	14	0
肺炎	10	2
代謝及營養		
食慾降低	35	2
一般症狀事項		
疲倦	22	2
發燒	27	0
不適(malaise)	18	2
水腫	16	2
頻波經症狀	14	0
發冷	10	0
神經系統		
頭痛	22	0
頭暈	20	0
內分泌		
甲狀腺功能低下	20	0
腎上腺功能不全	18	4
各項檢查		
體重減輕	20	0
精神性		
失眠	18	0
血液及凝血系統		
貧血	10	4
感染		
流感	10	2
肝臟		
低血鈉	10	0

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)

實驗室檢測異常	YERVOY 3 毫克/公斤 併用 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	2
白血球減少	40	2.1
血小板減少	34	0.4
生化學		
AST 增加	66	40
ALT 增加	66	21
鹼性磷酸酶增加	55	11
脂肪酶增加	51	26
低血鈉症	49	32
低血鈣症	47	0
離性磷酸酶增加	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
內分泌		
甲狀腺功能低下*	16	0.5
甲狀腺機能亢進*	10	0

表 13：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)

實驗室檢測異常	YERVOY 3 毫克/公斤 併用 Nivolumab 1 毫克/公斤 (n=576)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學		
淋巴球減少症	53	4.1
貧血	43	2.1
嗜中性白血球減少	42	1.4
白血球減少	40	1.2
血小板減少	34	0.3
生化學		
AST 增加	66	4.9
ALT 增加	62	5.1
鹼性磷酸酶增加	55	2.1
脂肪酶增加	51	20
低血鈉症	49	3.1
低血鈣症	47	0.2
離性磷酸酶增加	40	1.2
澱粉酶增加	38	6.3
低血鉀症	26	1.2
高血鉀症	23	1.2
肌酸酐增加	21	0
低血鎂症	11	0
內分泌		
甲狀腺功能低下*	16	0.5
甲狀腺機能亢進*	10	0

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=576)	含抗腫瘤化學治療 (n=570)		
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
感染與寄生蟲疾染				
肺炎**	13	7	8	4.0
神經系統				
頭痛	11	0.5	6	0

* 包含腦垂體炎症狀。

** 包含類肺水腫、類胸水腫、全身性水腫、局部性水腫、水腫、周邊水腫、以及眼眶水腫。

† 包含腦膜炎症狀、炎症、腦膜炎症狀、腦髓性炎症狀、腦性炎症狀、腦性炎症狀、腦

益伏注射劑 5 毫克/毫升
醇脂注射劑
Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL
For intravenous infusion

請先注射劑 5 毫克/毫升
醇脂注射劑
Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL
For intravenous infusion

益伏注射劑 5 毫克/毫升
醇脂注射劑
Yervoy (ipilimumab) Injection 5mg/mL
For intravenous infusion

黑/灰/藍/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58.1微克/毫升。

排泄

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 %) 廓清率 (CL) 為每小時 16.8 毫升 (38%)。

在有孔ipilimumab抗體的情況下，ipilimumab 的 CL 不變。

特殊族群

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)、先前的抗荷爾蒙抗藥荊瓦酸鹽類藥 (LDH) 濃度、未檢測種族的影響。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行 YERVOY 的研究。

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 廓清率在成人與人兒兒童病人間相近，以每 3 週 3 毫克/公斤劑量注射的兒童病人中，模型模擬所得的穩定狀態 ipilimumab 血清濃度高高值及最低值的幾何平均值 (CV%) 分別為 2 至 6 倍(4.5 至 8.6 倍(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值相近。

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 ipilimumab 時相近。

YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 時，與單獨使用 YERVOY 相比，ipilimumab 的 CL 增加 30%；與單獨使用 nivolumab 相比，nivolumab 的 CL 不變。

YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 (每 3 週一次) 及化療時，與單獨使用 YERVOY 相比，ipilimumab 的 CL 增加 22%；與單獨使用 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、雙產假的試驗(試驗MDX010-20)旗評估過YERVOY的療效，這項試驗收錄了患有無法切除或已經轉移惡性之黑色素瘤並接受隨機分配的病人。這些病人先前都接受了至少其中一種或多種藥物的治療：aldesleukin、dacarbazine、temozolomide、fotemustine或carboplatin。試試驗只納入具有HLA-A2*0201基因型的病人；此HLA基因型可促進該研究gp100胜肽疫苗的免疫表現，這項試驗排除了任何自體免疫疾病、或因器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種免疫試劑的試驗設計(含完任不完全免疫gp100)，共投予4劑；gp100投藥方式為每隔3週深層皮下注射2種免疫的胜肽，共投予4劑。另類試驗法安慰劑；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，另深層皮下注射安慰劑。

主要療效結果評估指標為YERVOY併用gp100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與併用YERVOY組相比較的OS；YERVOY組與gp100組相比較的OS；含試驗組在第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%為先前曾接受臨巨轉移治療的病史，98%的ECOG狀態體能狀態評估為0分及1分，23%曾接受過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%接受至少4劑預定劑量的治療；臨藥時間中位數為8.9個月。

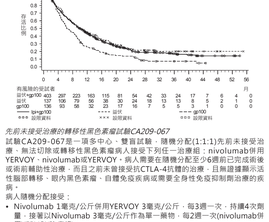
療效結果如表19及圖1所示。

表19：試驗MDX010-20醫療存活率結果

	YERVOY 3毫克/公斤 n=137	YERVOY 3毫克/公斤併用gp100 n=403	gp100 n=136
醫療存活率			
中位數月份 (95% 信賴區間)	10.8 (8.0 - 13.8)	10.1 (8.5 - 11.5)	6 (5.5 - 8.7)
危險比 (與gp100組相比) (95%信賴區間) p值	0.66 (0.51 - 0.87) p=0.0026*	0.68 (0.55 - 0.85) p=0.0004	
危險比 (與YERVOY組相比) (95%信賴區間)		1.04 (0.83 - 1.30)	
最佳整體療效反應率(BORR) (95%信賴區間)	10.9% (6.3% - 17.4%)	5.7% (3.7% - 8.4%)	1.5% (0.2% - 5.2%)
中位數反應持續時間(月)	NRb	11.5	NRb

* 未達行多重比較的校正。
b 未達到。

圖 1：MDX010-20 試驗的醫療存活期 Kaplan Meier 曲線



先前未接受治療的轉移性黑色素瘤試驗CA209-067

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YERVOY、nivolumab或YERVOY。病人需要在隨機分配至少6週前已完成術後或前線輔助性治療，而且之前未曾接受抗CTLA-4抗體的治療，且無證據顯示活性腫瘤轉移、脫穴黑色素瘤、自體免疫疾病或需要全身性免疫抑制劑治療的疾病。

病人隨機分配接受：

- 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併用YERVOY治療組)；
- Nivolumab 3毫克/公斤，每2週一次(nivolumab治療組)；或
- 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(YERVOY治療組)。

隨機分配的分層是依據腫瘤床試驗分析法判定PD-L1的表現(≥5%相較於<5%腫瘤細胞表現)，BRAF V600突變狀態以及依AJCC分期系統的M分期(M0、M1a、M1b和相對於M1c)。於隨機分配後12週開始進行腫瘤評估，第一年每6週評估一次，之後每12週評估一次。

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)和反應持續時間。

共945名病人隨機分配至nivolumab併用YERVOY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%)；曾經服部轉移(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(22%)。

試驗CA209-067顯示隨機分配至含nivolumab之治療組的病人相較於YERVOY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。

表20：試驗CA209-067的療效結果

	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
中位數月份 (95% 信賴區間)	11.5 (8.9 - 16.7)	6.9 (4.3 - 9.5)	6.9 (2.8 - 3.4)
危險比 (相較於ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.42 (0.34 - 0.51)	0.57 (0.47 - 0.69)	
p值[a,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%
反應持續期			
持續期≥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+

* 依據分層比較風險模型所得。
[a] 依據分層對數等級檢定。
[c] p值在此期中分析上是與最終無惡化存活期PFS設標比較所分配的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

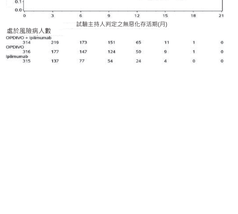
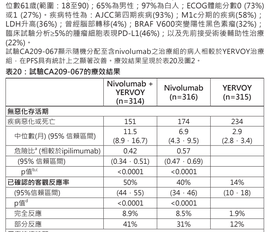


圖3和圖4呈現根據用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx分析腫瘤細胞表現PD-L1表現程度定義，經家次數的PFS無惡化存活期療效分析。在試驗群體中的5%腫瘤細胞標本進行回測性評估，試驗群體中有多的病人確定PD-L1表現狀態，然而有6%病人黑色素瘤PD-L1表現狀態的評估，5%試驗群體因臨前同意書或遺漏檢體而導致PD-L1表現狀態未知。

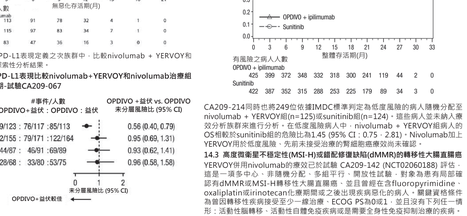
圖 3：依PD-L1表現(< 1%)的無惡化存活期 - 試驗CA209-067

圖 4：依據PD-L1表現(≥1%)之無惡化存活期-試驗CA209-067



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



CA209-214將時市將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=123)或sunitinib組(n=126)。這些病人並未納入轉移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 高度惡毒星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌

YERVOY併用nivolumab的療效曾於試驗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，對象為患有局部晚期的MMR或MSI-H轉移性大腸直腸癌，並且曾經在含有fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan化療期間或之後出現疾病惡化的病人。關鍵試驗根作為曾因轉移性疾病接受至少一線治療，ECOG PS為0或1，並且沒有下列任一情形：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。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人，每3週一次以靜脈輸注YERVOY 1毫克/公斤和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週一次以靜脈注射irinotecan治療。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發展疾病直顯示有惡化情形為止。

療效結果測量值為由首性獨立中央審查(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)。在第 24 週內，每 6 週進行一次腫瘤評估，之後每隔 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歲)，其中32%為≥65歲，9%為≥75歲；59%為男性及92%為白人。基期ECOG PS為0 (45%)或1 (55%)；29%病人通報患有轉移性非直腸結腸癌；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%病人曾接受過EGFR抗體治療。

Nivolumab單一藥物世代共納入74名病人，年齡中位數為53歲(範圍：26至79歲)，其中23%為≥65歲、5%為≥75歲；59%為男性32歲%為白人。基期ECOG體能狀態為0 (43%)、1 (55%)或3 (1.4%)；36%病人通報患有轉移性非直腸結腸癌；在這74位病人中，72%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin和irinotecan治療；曾因為轉移性疾病而先前接受0、1、2、3或4線以上治療的比例分別為7%、30%、28%、19%及16%。另外42%病人曾接受抗EGFR抗體治療。

療效結果列於表22。

表21：療效結果 - CA209-214

療效參數	中度/重度風險 YERVOY 1毫克/公斤併用Nivolumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
醫療存活期		
事件數	140 (32.9%)	188 (44.5%)
存活期中位數(月)	NE	25.9
危險比(99.8% CI)[a]	0.63 (0.44 - 0.89)	
p值[b,c]	<0.0001	
確認之客觀反應率(95% CI)	41.6% (36.9% - 46.5%)	26.5% (22.4% - 31.0%)
完全反應(CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)
部分反應(PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)
反應持續期中位數(月)(95%CI)	NE (21.8 - NE)	18.2 (14.8 - NE)
p值[b,c]	<0.0001	
無惡化存活期		
惡化或死亡	228 (53.6%)	228 (54.0%)
中位數(月)	11.6	8.4
危險比(99.1% CI)[a]	0.82 (0.64 - 1.05)	
p值[b]	NS[c]	

* 根據分層比例風險模型。
[a] 根據分層對數等級檢定。
[b] p值為與0.002進行比較，以雙紙計算著性。
[c] 根據分層DerSimonian-Laird檢定。
[d] p值為與0.001進行比較，以雙紙計算著性。
[e] p值為0.0093未達顯著意義。

圖 6：試驗 CA209-214 中醫療存活期(中度/重度風險族群) - 的 Kaplan-Meier 曲線

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=123)或sunitinib組(n=126)。這些病人並未納入轉移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。

14.4 肝細胞癌

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前曾經接受過肝細胞癌、並有肝性臨床數據、具臨床重要之腫水、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，僅具有活動性 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% 為白人，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 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%)。所有病人先前曾接受過 sorafenib 治療，其中有 5 (10%) 人無法耐受 sorafenib；30% 病人曾接受 2 項以上的全身性療法。

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 nivolumab 1 毫克/公斤 (n=49)
依據首任獨立中央審查 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%)
依據首任獨立中央審查BICRa 的反應持續時間，	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%
依據首任獨立中央審查 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%)

* 由最性獨立中央審查 (BICR) 確認。
[b] 使用 Clopper 及 Pearson 法計算信賴區間。

14.5 轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

PD-L1表現(≥1%)：與nivolumab併用

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標靶劑)。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，則必須對目前可用的標靶治療劑證實無效，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疾病皆會被排除於試驗之外。患有腦轉移性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 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主要療法為 carboplatin (AUC 5 或 6) 與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺；或 cisplatin 75 毫克/平方公尺與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺。鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療照為 carboplatin (AUC 6) 與 paclitaxel 200 毫克/平方公尺，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，隨機分配的分層因子包括腫瘤 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細胞)、性別 (男性相較於女性)。

試驗治療持續到疾病惡化、出現無法接受的毒性、或是最長達 2 年時間。若病人的臨床狀況穩定，且試驗主持人認為仍有臨床效益，即使惡化疾病至少一次，仍可繼續接受治療。病人若 YERVOY 造成的不良事件而停止合併療法後，仍允許持續使用 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療為止。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效評估指標包括客觀反應率(ORR)、反應持續期、無惡化存活期(PFS)、ORR以及反應持續期。

在1a 部分，793 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療 (n=396) 或含鉑雙藥化療 (n=397)。年齡中位數為 64 歲 (範圍：26 至 87 歲)，49% 的病人≥65 歲，10% 的病人≥75 歲；76% 為白人；65% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 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% 的病人過去曾經吸菸。

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。

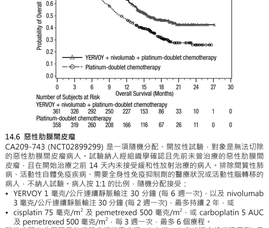
表 24：療效結果 (PD-L1 ≥1%) – CA209-227 1a

	YERVOY 併用Nivolumab (n=396)	含鉑雙藥化療 (n=397)
醫療存活期		
事件 (%)	258 (65%)	298 (75%)
中位數 (月)[a]	17.1	14.9
(95% CI)	(15 - 20.1)	(12.7 - 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	

* 以Kaplan-Meier 估算。
[a] 從分層起始點估算。

顯外追蹤 4.6個月的結果顯示，醫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醫體存活中位數為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醫體存活中位數為 10.9個月 (95%信賴區間：9.5 - 12.5) (圖8)

圖 8：醫體存活期 (CA209-9LA)



轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)第一線治療：與nivolumab及含鉑雙藥化學治療

試驗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0分或1分且先前不曾接受癌症治療(包括EGFR及ALK標靶劑)。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，則必須對目前可用的標靶治療劑證實無效。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疾病皆會被排除於試驗之外。患有腦轉移性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 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主要療法為 carboplatin (AUC 5 或 6) 與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺；或 cisplatin 75 毫克/平方公尺與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺。鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療照為 carboplatin (AUC 6) 與 paclitaxel 200 毫克/平方公尺，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。隨機分配的分層因子包括腫瘤 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細胞)、性別 (男性相較於女性)。

試驗治療持續到疾病惡化、出現無法接受的毒性、或是最長達 2 年時間。若病人的臨床狀況穩定，且試驗主持人認為仍有臨床效益，即使惡化疾病至少一次，仍可繼續接受治療。病人若 YERVOY 造成的不良事件而停止合併療法後，仍允許持續使用 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療為止。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效評估指標包括客觀反應率(ORR)、反應持續期、無惡化存活期(PFS)、ORR以及反應持續期。

共 605 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療 (n=303) 或化療 (n=302)。年齡中位數為 69 歲 (範圍：25 至 89 歲)，其中 72% 為 ≥65 歲，26% 為 ≥75 歲，85% 為白人，11%為亞洲人，77% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (40%) 或 1 (60%)，35%為第 III - 51%為第IV期疾，75% 為上皮腺癌，25% 為非上皮腺癌組織學類型。此外，75%受試者的腫瘤PD-L1表現量≥ 1%，22%的PD-L1表現量 < 1%。

試驗設定在觀測到 403件事件 (期末分析預定事件數的85%)時執行期中分析，分析結果顯示，相較於化療，隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 OS 具有統計顯著改善，療效結果如圖 9 及表 25。

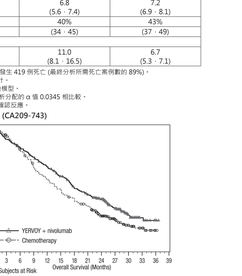
表 25：療效結果 (CA209-9LA)

	YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療 (n=361)	含鉑雙藥化療 (n=358)
醫體存活期		
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 - 0.87)	
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 - 0.86)	
分層對數等級檢定p-值[b]	0.0001	
中位數 (月)[c]	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)[c]	(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		
中位數 (月)	10.0	5.1
(95% CI)[c]	(8.2 - 13.0)	(4.3 - 7.0)

* 依據分層Cox比例危險型態得。
[a] 依為與未期中分析的p值0.033作比較。
[b] p值為與未期中分析的p值0.0252作比較。
[c] 以Kaplan-Meier 估算。
[d] 依據區間估值Clopper和Pearson方法而得。
[e] p值為與未期中分析的p值0.0251作比較。
[f] 分層 Cox 比例危險模型。

[a] 依據分層對數等級檢定。
[b] 使用 Clopper 及 Pearson 法計算信賴區間。

圖 9：醫體存活期 (CA209-743)



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。

16 包裝/儲存與處理

YERVOY (ipilimumab)注射液是無菌、不含防腐劑、清澈至略呈乳狀微米透明(opalescent)、無色至淺黃色的溶液。YERVOY的包裝規格如下：

經處內容物
1瓶50毫克小瓶裝(5毫克/毫升)，單次劑量小瓶

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

17 病人諮詢相關資訊

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」交予病人。

受益相關不良反應

告知病人YERVOY 可能引起免疫相關不良反應，包括以下情況 *[參閱醫師及注意事項 (5.1)]*：

- 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，應立即就醫。
- 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。
- 免疫相關皮膚不良反應：告知病人，如果發生皮疹問題，應立即就醫。
- 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、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。
- 免疫相關肺炎：告知病人，如果出現新的非感染性肺炎(pneumonitis)症狀或原有症狀惡化，應立即就醫。
- 免疫相關其他不良反應：告知病人，如果出現其他的徵象或症狀，應立即就醫。

輸注相關反應

- 告知接受 YERVOY 治療的病人，輸注相關反應的可能風險 *[參閱醫師及注意事項 (5.2)]*。

胚胎-胎兒毒性

- 請告知標準女性，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，應告知醫療護人員 *[參閱醫師及注意事項 (5.4)；用於特殊族群 (8.1)]*。
- 告知有生育能力的女性：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)]*。
- 請告知標準期間接受 YERVOY 治療的女性，致電 (02) 2756-1234 與必須治療貴賓公司聯絡 *[參閱特殊族群使用 (8.1)]*。

哺乳

- 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 *[參閱特殊族群使用 (8.2)]*。

表 26：療效結果 (CA209-743)

	YERVOY 併用 Nivolumab (n=303)	化療 (n=302)
醫體存活期[a]		
事件 (%)	200 (66)	219 (73)
中位數 (月)[b]	18.1	14.1
(16.8 - 21.5)	(12.5 - 16.2)	
危險比

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