

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳 真：(02)8752-6000
聯絡方式：(02)2658-1000 分機：334
聯 絡 人：張綠珉
E-MAIL: order.cs@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：民國 110 年 07 月 15 日

發文字號：嘉標字第 110-334 號

附件： 1.原廠公文影本、2.衛生福利部公函影本、3.藥品許可證影本、4.仿單

主旨：本公司物流配送銷「台灣小野藥品工業股份有限公司」產品「Opdivo (Nivolumab) 保疾伏」仿單變更乙事，如說明段。

說明：

- 一、本公司物流配送銷「台灣小野藥品工業股份有限公司」產品「Opdivo (Nivolumab) 保疾伏」仿單變更，詳如附件所述，新包裝產品已於 110 年 06 月正式輸台，變更產品如下：

產品名稱	許可證字號
Opdivo (Nivolumab) Injection 10mg/mL (20mg/2mL/Vial)	衛部菌疫輸字第 001013 號
Opdivo (Nivolumab) Injection 10mg/mL (100mg/10mL/Vial)	衛部菌疫輸字第 001013 號

二、本次變更其藥品之品質維持不變。

三、特此說明，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得



台灣小野藥品工業股份有限公司 函

聯絡人：台灣小野藥品工業股份有限公司
電話：02-8786-9750 / 傳真：02-8786-1276
地址：台北市信義區 11073 松高路 1 號 7 樓之 3

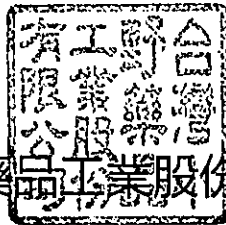
受文者： 台灣大昌華嘉股份有限公司
 聯合國際藥業股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 7 月 6 日
發文字號：OPTW 字第 2021070601 號
速別：普通
密等及解密條件或保密期限：
附件：食品藥物管理署核准函、藥品許可證及食品藥物管理署核定仿單

主旨：有關衛部菌疫輸字第 001013 號「保疾伏®」仿單變更事宜，
 詳如說明段，請 查照。

說明：

- 壹、本公司產品衛部菌疫輸字第 001013 號「保疾伏®」仿單變更如下，
新包裝產品於 2021 年 06 月正式輸台。
 - 甲、變更項目：詳細內容請參考附件。
- 貳、本公司保證變更包裝藥品之品質維持不變。
- 參、特此通知，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。



台灣小野藥品工業股份有限公司

負責人：中野



裝

訂

線

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐 0227877421

電子郵件信箱：

11065

臺北市信義區忠孝東路5段68號12樓

受文者：台灣小野藥品工業股份有限公司

發文日期：中華民國110年2月24日

發文字號：衛授食字第1096016317號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本及資料專屬期及國內外臨床試驗資料表各一份

主旨：貴公司申請「保疾伏(OPDIVO (nivolumab) Injection 10mg/mL)」(衛部菌疫輸字第001013號)適應症、用法用量及仿單變更一案(案號：1096016317)，本部同意，請於110年05月22日前持本通知來部辦理領證手續，逾期視同自願放棄，請查照。

說明：

一、復貴公司109年5月25日OPTW(登)字第2020052501號變更登記申請書及110年02月04日OPTW(登)字第2021020401號函。

二、核准變更項目：

(一)適應症：

1、無法切除或轉移性黑色素瘤：單一療法或併用ipilimumab適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。

2、黑色素瘤之輔助治療：適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。

3、非小細胞肺癌：

(1)適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有EGFR或ALK腫瘤基因異常者，則須經EGFR或ALK抑制劑治療後出現疾病惡化現象。

(2)併用ipilimumab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。

(3)併用ipilimumab適用於帶有PD-L1($\geq 1\%$)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。

4、腎細胞癌:

(1)適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。

(2)併用ipilimumab可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

5、頭頸部鱗狀細胞癌:適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。

6、典型何杰金氏淋巴瘤:適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人:

(1)接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與brentuximab vedotin, 或

(2)接受3種或3種以上全身性療法, 包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

7、泌尿道上皮癌:適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

8、無法切除的晚期或復發性胃癌:適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。

9、肝細胞癌:適用於先前經sorafenib治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

10、轉移性大腸直腸癌:單一藥物或併用ipilimumab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)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。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。

11、食道鱗狀細胞癌:適用於曾接受合併含鉑及fluoropyrimidine化學治療之後惡化的無法切除晚

期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)

(二)用法用量及仿單變更：詳如核定本。

三、另有關貴公司申請新增適應症「併用ipilimumab 適用於不帶有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」一節，本部不同意，說明如下：

(一)試驗CA209227 Part 1 的試驗設計與統計假說檢定策略中並不包括OPDIVO 併用ipilimumab 療法於PD-L1 $< 1\%$ 受試者與現行建議治療的比較，未控制型一誤差(type I error)。目前所提供的統計分析僅可視為敘述性統計結果，無法作為支持OPDIVO 併用ipilimumab 療法於PD-L1 $< 1\%$ NSCLC 病人的確認性試驗。

(二)試驗CA209568 Part 1 與試驗CA209817 Cohort A的結果均顯示PD-L1 $< 1\%$ NSCLC 病人接受OPDIVO 併用ipilimumab 療法的治療結果不如PD-L1 $\geq 1\%$ NSCLC 病人。此結果與試驗CA209227 Part 1 Arm B 以及Arm D 觀察到的結果不一致。

四、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

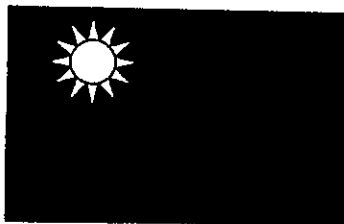
五、本案針對適應症「併用ipilimumab 適用於帶有PD-L1($\geq 1\%$)且不具EGFR 或ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療」，適用藥事法第40條之3規定，給予資料專屬期間自核准日起共5年。

六、請備齊下列資料辦理領證手續：申請人私章及公司行號圖章。【請於本函用印，無須攜帶至本部】

七、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐佩好聯絡，電話：02-8170-6000#519，電子郵件信箱：pytang826@cde.org.tw。

正本：台灣小野藥品工業股份有限公司
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 001013 號

簽審文件號碼：DHA06000101306

中文名稱：保疾伏®

英文名稱：OPDIVO® (nivolumab) Injection 10mg/mL

類別：限由醫師使用

藥商名稱：台灣小野藥品工業股份有限公司

劑型：注射劑

製造廠名稱：ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. FUJIYAMA PLANT

包裝種類：2 毫升玻璃小瓶裝，
100 支以下盒裝，10
毫升玻璃小瓶裝，100
支以下盒裝

製造廠地址：5221-1,
AZAHIGASHISHIMO GUMI,
KITAYAMA, FUJINOMIYA-SHI,
SHIZUOKA, JAPAN (續如後)

處方：

Each Vial (2mL) Contains：

Nivolumab.....20 MG

Each Vial (10mL) Contains：

Nivolumab.....100 MG

適應症：詳如後

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應

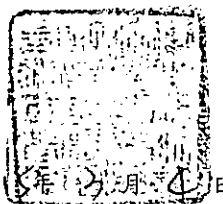
許可證以資證明

衛生福利部部長

陳時中



有效日期 110 年 3 月 4 日

核准 展 延 至		年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	091494704			

包裝種類變更：
1. 玻璃瓶裝，100支以下盒裝
2. 玻璃瓶裝，100支以下盒裝
3. 玻璃瓶裝，100支以下盒裝
4. 玻璃瓶裝，100支以下盒裝

1096040322

對美章事 項 核 准

1. 無法切除或轉移性黑色素瘤：OPDIVO 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。
2. 黑色素瘤之輔助治療：OPDIVO 適用於經下列方式治療後接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期腎細胞癌病人。(1) 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期腎細胞癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。(2) 併用 ipilimumab 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。(3) 併用 ipilimumab 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。
4. 腎細胞癌：(1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
5. 頭頸部鱗狀細胞癌：適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。
6. 典型何杰金氏淋巴瘤：適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：(1) 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或 (2) 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
7. 泌尿道上皮癌：OPDIVO 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
8. 無法切除的晚期或復發性胃癌：適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。
9. 肝細胞癌：適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。
10. 轉移性大腸直腸癌：(1) OPDIVO 單一療法適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin (dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人(參閱問題所試驗以證明其臨床效益)。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後疾病惡化的具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。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。
11. 食道鱗狀細胞癌：適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)。

DMF Number: DMF(46)3130
成分名: Nivolumab
廠名(址): 美國「Bristol-Myers Squibb Company」
Road East Syracuse, New York 1305
本案係依 102 年 2 月 21 日署授食字第 102140
過; 並依 1050041363 號函併入本製劑許可證管

他

DMF Number: DMF(46)1916
成分名: Nivolumab
廠名(址): 美國「LONZA BIOLOGICS, INC.」【101
INTERNATIONAL DRIVE PEASE
INTERNATIONAL TRADEPORT
PORTSMOUTH, NEW HAMPSHIRE, U.S. 03801】

原料藥製造廠: LONZA BIOLOGICS, INC.
101 INTERNATIONAL DRIVE PEASE INTERNATIONAL
NEW HAMPSHIRE, U.S. 03801

適應症: 1. 無法切除或轉移性黑色素瘤: OPDIVO 單一療法或轉移性黑色素瘤病人。 2. 非小細胞肺癌: 適用於接受非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 3. 腎細胞癌: (1) 適用於(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。(3) 併用 ipilimumab 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。 4. 腎細胞癌: (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 5. 頭頸部鱗狀細胞癌: 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。 6. 典型何杰金氏淋巴瘤: OPDIVO 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人: (1) 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或 (2) 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 7. 泌尿道上皮癌: OPDIVO 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 8. 無法切除的晚期或復發性胃癌: 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。 9. 肝細胞癌: 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 10. 轉移性大腸直腸癌: OPDIVO 單一療法適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後疾病惡化的具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。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。 11. 食道鱗狀細胞癌: 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)。

適應症變更:
1. 無法切除或轉移性黑色素瘤: 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。 2. 黑色素瘤之輔助治療: 適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。 3. 非小細胞肺癌: (1) 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。(2) 併用 ipilimumab 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。(3) 併用 ipilimumab 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。 4. 腎細胞癌: (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) 併用 ipilimumab 可用於治療中/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 5. 頭頸部鱗狀細胞癌: 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。 6. 典型何杰金氏淋巴瘤: 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人: (1) 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或 (2) 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 7. 泌尿道上皮癌: 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 8. 無法切除的晚期或復發性胃癌: 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。 9. 肝細胞癌: 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 10. 轉移性大腸直腸癌: 單一藥物或併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後疾病惡化的具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。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。 11. 食道鱗狀細胞癌: 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)。

於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象。 4. 腎細胞癌: (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。 5. 頭頸部鱗狀細胞癌: 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人。 6. 典型何杰金氏淋巴瘤: OPDIVO 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人: (1) 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或 (2) 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 7. 泌尿道上皮癌: OPDIVO 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 8. 無法切除的晚期或復發性胃癌: 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人。 9. 肝細胞癌: 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。 10. 轉移性大腸直腸癌: OPDIVO 單一藥物或併用 ipilimumab 適用於接受 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後疾病惡化的具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人。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。 11. 食道鱗狀細胞癌: 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)。

實際領證日期: 109 年 6 月 4 日 實際領證日期: 110 年 3 月 04 日

保疾伏®

OPDIVO® (nivolumab) Injection 10mg/mL

衛部醫藥字第001013號

本藥限由醫師使用

完整處方資訊

1 適應症

1.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

- 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人[請參閱臨床試驗(第14.1節)]。

1.2 黑色素瘤之輔助治療

- 適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療[請參閱臨床研究(第14.2節)]。

1.3 非小細胞肺癌

- 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 ($\geq 1\%$) 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[請參閱臨床研究(第14.3節)]。
- 併用 ipilimumab 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[請參閱臨床研究(第14.3節)]。
- 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象[請參閱臨床研究(第14.3節)]。

1.4 腎細胞癌

- 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人[請參閱臨床研究(第14.4節)]。
- 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人[請參閱臨床研究(第14.4節)]。

1.5 頭頸部鱗狀細胞癌

- 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)病人[請參閱臨床研究(第14.5節)]。

1.6 典型何杰金氏淋巴瘤

- 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：

- 接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或
- 接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。

本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益[請參閱臨床試驗(第14.6節)]。

1.7 泌尿道上皮癌

- 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人[請參閱臨床試驗(第14.7節)]。

本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

1.8 無法切除的晚期或復發性胃癌

- 適用於治療先前經兩種或兩種以上化學治療的晚期或復發性胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)的病人[請參閱臨床研究第14.8節]。

1.9 肝細胞癌

- 適用於先前經 sorafenib 治療的肝細胞癌(HCC)病人[請參閱臨床研究(第14.9節)]。

本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

1.10 轉移性大腸直腸癌

- 單一藥物或併用 ipilimumab 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)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌(CRC)成人病人[請參閱臨床研究(第14.10節)]。

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。

1.11 食道鱗狀細胞癌

- 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人[請參閱臨床研究(第14.11節)]。

2 用法用量

2.1 建議劑量

OPDIVO 單一藥物的建議劑量如表 1 所示。

表 1：OPDIVO 單一藥物的建議劑量

適應症	OPDIVO 建議劑量	治療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈)	直到疾病惡化或出現無法接受

晚期非小細胞肺癌	輸注 30 分鐘)	的毒性為止
晚期腎細胞癌		
典型何杰金氏淋巴瘤		
頭頸部鱗狀細胞癌		
泌尿道上皮癌		
無法切除晚期或復發性胃癌		
肝細胞癌		
具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌		
食道鱗狀細胞癌	240 mg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
黑色素瘤之輔助治療	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，至多為期 1 年。

OPDIVO 與 ipilimumab 或其他治療藥物併用的建議劑量如表 2 所示。與 OPDIVO 併用的每種治療藥物之建議劑量(如適用)，請參考個別藥物的處方資訊。

表 2：OPDIVO 併用其他治療藥物的建議劑量

適應症	OPDIVO 建議劑量	治療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	1 mg/kg，每 3 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後同一天給予 ipilimumab 3 mg/kg 連續靜脈輸注 90 分鐘	併用 ipilimumab 最多 4 次劑量或出現無法接受的毒性為止，以較早發生者為準。
	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	併用治療完成 4 次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。Nivolumab 單一療法之首次劑量應於 nivolumab 和 ipilimumab 併用治療最後一次劑量給藥後 3 週投予。
PD-L1(≥1%)轉移性或復發性非小細胞肺癌	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	併用 ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或若病人無疾病惡化則至多治療 2 年。
轉移性或復發性非小細胞肺癌	360 mg，每 3 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)並依組	併用 ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或若病人無疾病惡化則至多治療 2 年。

	織學給予含鉑雙藥化學治療，每 3 週一次	依組織學給予含鉑雙藥化學治療，共 2 個週期
晚期腎細胞癌	3 mg/kg，每 3 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘	併用 ipilimumab 共 4 次劑量
	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	併用治療完成 4 次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。Nivolumab 單一療法之首次劑量應於 nivolumab 和 ipilimumab 併用治療最後一次劑量給藥後 3 週投予。
具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌	3 mg/kg，每 3 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘	併用 ipilimumab 共 4 次劑量
	3 mg/kg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)	併用治療完成 4 次劑量後，接著以單一藥物給藥，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

2.2 劑量調整

OPDIVO 劑量調整的建議參閱表 3。當 OPDIVO 併用 ipilimumab，若 OPDIVO 暫停給藥，ipilimumab 也應暫停給藥。請詳閱 ipilimumab 處方資訊的劑量調整之建議。

甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症並無劑量調整之建議。

若病人出現輕度或中度輸注反應，應中斷或減緩輸注速率。

若病人出現嚴重或危及生命的輸注反應，應停用 OPDIVO。

表 3：OPDIVO 劑量調整之建議

不良反應	嚴重度*	劑量調整
結腸炎	第 2 級腹瀉或結腸炎	暫時停用 ^a
	第 3 級腹瀉或結腸炎	單一療法時暫時停用 ^a 併用 ipilimumab 時永久停用
	第 4 級腹瀉或結腸炎	永久停用

肺炎(Pneumonitis)	第 2 級肺炎	暫時停用 ^a
	第 3 或第 4 級肺炎	永久停用
肝炎/非肝癌 ^b	天門冬胺轉胺酶(AST)或丙胺轉胺酶(ALT)> 3 倍至最多 5 倍的正常值上限(ULN)，或總膽紅素> 1.5 倍至最多 3 倍 ULN	暫時停用 ^a
	AST 或 ALT>5 倍 ULN，或總膽紅素> 3 倍 ULN	永久停用
肝炎/肝癌 ^b	- 若基期時 AST/ALT 於正常值內且增加至> 3 倍至 5 倍 ULN - 若基期時 AST/ALT> 1 倍至 3 倍 ULN 且增加至 5 倍至 10 倍 ULN - 若基期時 AST/ALT> 3 倍至 5 倍 ULN 且增加至 8 倍至 10 倍 ULN	暫時停用 ^c
	若 AST 或 ALT 增加至> 10 倍 ULN 或總膽紅素> 3 倍 ULN	永久停用
腦下垂體炎(Hypophysitis)	第 2 或第 3 級腦下垂體炎	暫時停用 ^a
	第 4 級腦下垂體炎	永久停用
腎上腺功能不全	第 2 級腎上腺功能不全	暫時停用 ^a
	第 3 或第 4 級腎上腺功能不全	永久停用
第 I 型糖尿病	第 3 級高血糖症	暫時停用 ^a
	第 4 級高血糖症	永久停用
腎炎及腎功能不全	血清肌酸酐> 1.5 倍至最多 6 倍 ULN	暫時停用 ^a
	血清肌酸酐> 6 倍 ULN	永久停用
皮膚	第 3 級皮疹或疑似史蒂芬強生症候群(SJS)或毒性表皮溶解症(TEN)	暫時停用 ^a
	第 4 級皮疹或確診 SJS 或 TEN	永久停用
腦炎	新發作之中度或重度神經性徵兆或症狀	暫時停用 ^a
	免疫媒介性腦炎	永久停用
其他	其他第 3 級不良反應	
	首次發生	暫時停用 ^a

	相同的第 3 級不良反應復發	永久停用
	危及生命或第 4 級不良反應	永久停用
	第 3 級心肌炎	永久停用
	需接受 prednisone ≥10 mg/day 或等效藥物治療 12 週以上	永久停用
	第 2 或第 3 級不良反應持續 12 週或 12 週以上	永久停用

^a 毒性分級之依據為美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 4.0 版(NCI CTCAE v4)。

^b 當不良反應降至第 0 級或第 1 級，則可恢復治療。

^b 肝癌：肝細胞癌。

^c 當 AST/ALT 降至基期則可恢復治療。

2.3 製備及給藥

藥品注射液在使用前，應以肉眼檢查有無顆粒物質及變色的情形。OPDIVO 為澄清至乳白色、無色至淺黃色溶液。若溶液呈混濁、變色，或內含些許半透明至白色類蛋白質顆粒以外的顆粒異物，請丟棄該藥瓶。請勿搖晃藥瓶。

製備

• 抽取所需的 OPDIVO 容積，並注入靜脈輸液袋內。

• 以 0.9%氯化鈉注射液(USP)或 5%葡萄糖注射液(USP)稀釋 OPDIVO，製備成最終濃度為 1 mg/mL 至 10 mg/mL 的輸注液。

• 對於體重 ≥30 kg 的病人給予 240 mg 或 360 mg 固定劑量(flat-dose)的總體積不得超過 150 mL 而體重 <30 kg 的病人給予之總體積不得超過 100 mL。

• 輕輕翻轉混合稀釋液。請勿振搖輸液袋。

• 部分使用或用完的 OPDIVO 藥瓶應予以丟棄。

輸注液的儲存方式

本品不含防腐劑。

製備後，以下列任一方式儲存 OPDIVO 輸注液：

• 從製備開始，置於室溫下的時間不得超過 8 小時。包括 IV 輸液袋內輸注液放置於室溫下的時間以及輸注給藥時間，或

• 從輸注液製備起算，冷藏於 2°C-8°C (36°F-46°F)的時間不得超過 24 小時。

請勿冷凍。

給藥

透過含無菌、無熱原、低蛋白結合率過濾器(孔徑大小為 0.2 微米至 1.2 微米)的靜脈導管連續輸注 30 分鐘。

請勿以相同的靜脈導管同時輸注其他藥物。

輸注結束後應沖洗靜脈導管。

併用 ipilimumab 時，同一天先給予 OPDIVO 後再給予 ipilimumab。當併用 ipilimumab 和化學治療時，同一天應先給予 OPDIVO 接著給予 ipilimumab，最後再給予化學治療。應使用個別的輸液袋和過濾器。

賦形劑成分

mannitol、pentetic acid、polysorbate 80、sodium chloride、sodium citrate dihydrate 和 water for Injection。可能含有 hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide。

3 劑型與劑量

注射液：20 mg/2 mL (10 mg/mL)和 100 mg/10 mL (10 mg/mL)澄清至乳白色，無色至淺黃色溶液，以單次使用小瓶提供。

4 禁忌症

無。

5 警語及注意事項

5.1 免疫媒介性肺炎(Immune-Mediated Pneumonitis)

使用 OPDIVO 治療有可能造成免疫媒介性肺炎，其定義為需要以皮質類固醇治療、無明顯其他病因且曾通報死亡病例。

病人應以放射線影像監測肺炎徵兆並觀察肺炎症狀。中度(第 2 級)或更嚴重(第 3-4 級)肺炎應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之肺炎應永久停用 OPDIVO，中度(第 2 級)肺炎應暫時停用 OPDIVO 直到症狀緩解為止[請參閱用法用量 (第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 治療的病人中，有 3.1% (61/1994)病人發生免疫媒介性肺炎，發病時間中位數為 3.5 個月(範圍：1 天至 22.3 個月)。免疫媒介性肺炎造成 1.1%病人永久停用 OPDIVO 及 1.3%病人暫時停用 OPDIVO。約 89%發生肺炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 26 天(範圍：1 天至 6 個月)。67%病人在逐漸降低皮質類固醇劑量後症狀完全緩解，約 8%病人重新給予 OPDIVO 治療後肺炎復發。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 6% (25/407)病人發生免疫媒介性肺炎，發病時間中位數為 1.6 個月(範圍：24 天至 10.1 個月)。免疫媒介性肺炎造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 2.2%及 3.7%。約 84%發生肺炎的病人

接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 30 天(範圍：5 天至 11.8 個月)。68%病人症狀完全緩解，約 13%病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後肺炎復發。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 4.4% (24/547)和 1.7% (2/119)病人發生免疫媒介性肺炎。發病時間中位數於 RCC 病人為 2.6 個月(範圍：8 天至 9.2 個月)而於 CRC 病人則為 1.9 個月(範圍：27 天至 3 個月)。

免疫媒介性肺炎造成 RCC 或 CRC (n=666)病人中有 1.8%病人永久停藥和 1.7%病人暫時停用。所有肺炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中 92%病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 19 天(範圍：4 天至 3.2 個月)。約 8%病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用 infliximab 治療。81%病人肺炎症狀完全緩解。1 名 CRC 病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後肺炎復發。

接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 治療的非小細胞肺癌(NSCLC)病人中，有 8.7% (50/576)病人發生免疫媒介性肺炎，包括第 4 級(0.5%)、第 3 級(3.5%)及第 2 級(4.0%)的免疫媒介性肺炎。4 名(0.7%)病人死於肺炎(pneumonitis)。持續時間中位數為 1.5 個月(範圍：5 天至 25+個月)。免疫媒介性肺炎造成 5.2%病人永久停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 和 3.6%病人暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab。

100%(50/50)發生免疫媒介性肺炎的病人接受全身性皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。72%病人肺炎獲得緩解。大約 12.5%(2/16)病人於重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後肺炎復發。

5.2 免疫媒介性結腸炎(Immune-Mediated Colitis)

使用 OPDIVO 治療有可能造成免疫媒介性結腸炎，其定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因。

應監測病人結腸炎的徵兆及症狀。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之結腸炎應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。時間超過 5 天的中度(第 2 級)結腸炎應給予 0.5-1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量；開始給予皮質類固醇治療後，若症狀惡化或無改善，則皮質類固醇的劑量可增加至 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量藥物。

發生中度或重度(第 2 或第 3 級)結腸炎應暫時停用 OPDIVO。發生危及生命(第 4 級)結腸炎或 OPDIVO 重新給藥後結腸炎復發者，應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.2 節)]。

當併用 ipilimumab 時，中度(第 2 級)結腸炎應暫時停用 OPDIVO 及 ipilimumab。重度或危及生命(第 3 或第 4 級)結腸炎或結腸炎復發者應永久停用 OPDIVO 及 ipilimumab[請參閱用法用量 (第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 治療的病人中，有 2.9% (58/1994)病人發生免疫媒介性結腸炎，發病時間中位數為 5.3 個月(範圍：2 天至 20.9 個月)。免疫媒介性結腸炎造成 0.7%病人永久停用 OPDIVO 及 1%病人暫時停用 OPDIVO。約 91%發生結腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 23 天(範圍：1 天至 9.3 個月)。4 名病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用 infliximab 治療。74%病人症狀完全緩解，約 16%病人重新給予 OPDIVO 治療後結腸炎復發。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 26% (107/407) 病人發生免疫媒介性結腸炎，包括 3 名致死案例，發病時間中位數為 1.6 個月(範圍：3 天至 15.2 個月)。免疫媒介性結腸炎造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 16% 及 7%。約 96% 發生結腸炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 1.1 個月(範圍：1 天至 12 個月)。約 23% 病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用 infliximab 治療。75% 病人症狀完全緩解，約 28% 病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後結腸炎復發。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 10% (52/547) 和 7% (8/119) 病人發生免疫媒介性結腸炎。發病時間中位數於 RCC 病人為 1.7 個月(範圍：2 天至 19.2 個月)而於轉移性 CRC 病人則為 2.4 個月(範圍：22 天至 5.2 個月)。

免疫媒介性結腸炎造成 RCC 或 CRC (n=666) 病人中有 3.2% 病人永久停藥和 3.9% 病人暫時停用。所有結腸炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中 80% 病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 21 天(範圍：1 天至 27 個月)。約 23% 免疫媒介性結腸炎病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用 infliximab 治療。88% 病人症狀完全緩解。2 名 RCC 病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後結腸炎復發。

5.3 免疫媒介性肝炎(Immune-Mediated Hepatitis)

使用 OPDIVO 治療有可能造成免疫媒介性肝炎，其定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因。治療前及治療期間應定期監測病人是否有肝功能檢測異常。伴隨或未伴隨總膽紅素合併上升的重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)轉氨酶上升應給予 1 至 2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。中度(第 2 級)轉氨酶上升應給予 0.5 至 1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療。

無肝細胞癌之病人：中度(第 2 級)之免疫媒介性肝炎應暫時停用 OPDIVO，嚴重(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之免疫媒介性肝炎應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.2 節)]。

有肝細胞癌之病人：依據免疫媒介性肝炎嚴重程度及表 3 所描述之基期 AST 和 ALT 量永久停用、暫時停用或持續接受 OPDIVO [請參閱用法用量 (第 2.2 節)]。此外應給予 1 至 2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，當 OPDIVO 因免疫媒介性肝炎而暫時停用或永久停用後再逐漸降低皮質類固醇劑量。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 治療的病人中，有 1.8% (35/1994) 病人發生免疫媒介性肝炎，發病時間中位數為 3.3 個月(範圍：6 天至 9 個月)。免疫媒介性肝炎造成 0.7% 病人永久停用 OPDIVO 及 1% 病人暫時停用 OPDIVO。全部有肝炎的病人皆接受高劑量皮質類固醇治療(至少 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 23 天(範圍：1 天至 2 個月)。2 名病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用麥考酚酸(mycophenolic acid)治療。74% 病人症狀完全緩解，約 29% 病人重新給予 OPDIVO 治療後肝炎復發。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 13% (51/407) 病人發生免疫媒介性肝炎，發病時間中位數為 2.1 個月(範圍：15 天至 11 個月)。免疫媒介性肝炎造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 6% 及 5%。約 92% 發生肝炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 1.1 個月(範圍：1 天至 13.2 個月)。75% 病人症狀完全緩解，約 11% 病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後肝炎復發。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 7% (38/547) 和 8% (10/119) 病人發生免疫媒介性肝炎。發病時間中位數於 RCC 病人為 2 個月(範圍：14 天至 26.8 個月)而於 CRC 病人則為 2.2 個月(範圍：22 天至 10.5 個月)。

免疫媒介性肝炎造成 RCC 或 CRC (n=666) 病人中有 3.6% 病人永久停藥和 3.5% 病人暫時停用。所有肝炎病人接受全身性皮質類固醇治療，其中 94% 病人需接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 1 個月(範圍：1 天至 7 個月)。約 19% 免疫媒介性肝炎病人除了高劑量皮質類固醇外需要額外使用麥考酚酸治療。83% 病人症狀完全緩解。重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後無病人復發肝炎。

5.4 免疫媒介性內分泌病變(Immune-Mediated Endocrinopathies)

腦下垂體炎(Hypophysitis)

使用 OPDIVO 治療有可能造成腦下垂體炎。應監測病人腦下垂體炎的徵兆及症狀。中度(第 2 級)或更嚴重之腦下垂體炎應依臨床徵狀給予荷爾蒙替代療法及 1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。中度(第 2 級)或重度(第 3 級)腦下垂體炎應暫時停用 OPDIVO，危及生命(第 4 級)之腦下垂體炎應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中，有 0.6% (12/1994) 病人發生腦下垂體炎，發病時間中位數為 4.9 個月(範圍：1.4 至 11 個月)。腦下垂體炎造成 0.1% 病人永久停用 OPDIVO 及 0.2% 病人暫時停用 OPDIVO。約 67% 發生腦下垂體炎的病人接受荷爾蒙替代療法及 33% 病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 14 天(範圍：5 至 26 天)。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 9% (36/407) 病人發生腦下垂體炎，發病時間中位數為 2.7 個月(範圍：27 天至 5.5 個月)。腦下垂體炎造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 1.0% 及 3.9%。約 75% 發生腦下垂體炎的病人接受荷爾蒙替代療法及 56% 病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 19 天(範圍：1 天至 2.0 個月)。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 4.6% (25/547) 和 3.4% (4/119) 病人發生腦下垂體炎。發病時間中位數於 RCC 病人為 2.8 個

月(範圍: 1.3 個月至 7.3 個月)而於 CRC 病人則為 3.7 個月(範圍: 2.8 至 5.5 個月)。

腦下垂體炎造成 RCC 或 CRC (n=666)病人中有 1.2%病人永久停藥和 2.6%病人暫時停藥。約 72%腦下垂體炎病人接受荷爾蒙替代療法及 55%病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 13 天(範圍: 1 天至 1.6 個月)。

腎上腺功能不全(Adrenal Insufficiency)

使用 OPDIVO 治療有可能造成腎上腺功能不全。應監測病人腎上腺功能不全的徵兆及症狀。重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之腎上腺功能不全應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療, 之後再逐漸降低劑量。中度(第 2 級)腎上腺功能不全應暫時停用 OPDIVO, 重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之腎上腺功能不全應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中, 有 1% (20/1994)病人發生腎上腺功能不全, 發病時間中位數為 4.3 個月(範圍: 15 天至 21 個月)。腎上腺功能不全造成 0.1%病人永久停用 OPDIVO, 0.5%病人暫時停用 OPDIVO。約 85%有腎上腺功能不全的病人接受荷爾蒙替代療法及 25%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 11 天(範圍: 1 天至 1 個月)。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中, 有 5% (21/407)病人發生腎上腺功能不全, 發病時間中位數為 3.0 個月(範圍: 21 天至 9.4 個月)。腎上腺功能不全造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 0.5%及 1.7%。約 57%發生腎上腺功能不全的病人接受荷爾蒙替代療法及 33%病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 9 天(範圍: 1 天至 2.7 個月)。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中, 分別有 7% (41/547)和 5.9% (7/119)病人發生腎上腺功能不全。發病時間中位數於 RCC 病人為 3.4 個月(範圍: 2.0 個月至 22.3 個月)而於 CRC 病人則為 3.7 個月(範圍: 2.5 至 13.4 個月)。

腎上腺功能不全造成 RCC 或 CRC (n=666)病人中有 1.2%病人永久停藥和 2.6%病人暫時停藥。約 94%腎上腺功能不全病人接受荷爾蒙替代療法及 27%病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 12 天(範圍: 2 天至 5.6 個月)。

甲狀腺功能低下症(Hypothyroidism)及甲狀腺功能亢進症(Hyperthyroidism)

使用 OPDIVO 治療有可能造成自體免疫甲狀腺疾病。治療前及治療期間應定期監測病人的甲狀腺功能。甲狀腺功能低下症可給予荷爾蒙替代療法。甲狀腺功能亢進症則使用藥物控制。甲狀腺功能低下症或甲狀腺功能亢進症皆無調整 OPDIVO 劑量之建議。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中, 有 9% (171/1994)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下, 發病時間中位數為 2.9 個月(範圍: 1 天至 16.6 個月)。約 79%發生甲狀腺功能低下症

的病人接受 levothyroxine 治療, 4%病人同時也需要接受皮質類固醇治療。35%病人症狀緩解。

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中, 有 2.7% (54/1994)病人發生甲狀腺功能亢進症, 發病時間中位數為 1.5 個月(範圍: 1 天至 14.2 個月)。約 26%發生甲狀腺功能亢進症的病人接受 methimazole 治療, 9%接受 carbimazole 治療, 4%接受 propylthiouracil 治療, 9%接受皮質類固醇治療。76%病人症狀緩解。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中, 有 22% (89/407)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下, 發病時間中位數為 2.1 個月(範圍: 1 天至 10.1 個月)。約 73%發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎的病人接受 levothyroxine 治療。45%病人症狀緩解。

接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的黑色素瘤病人中, 有 8% (34/407)病人發生甲狀腺功能亢進症, 發病時間中位數為 23 天(範圍: 3 天至 3.7 個月)。約 29%發生甲狀腺功能亢進症的病人接受 methimazole 治療及 24%接受 carbimazole 治療。94%病人症狀緩解。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中, 分別有 22% (119/547)和 15% (18/119)病人發生甲狀腺功能低下症或甲狀腺炎導致的甲狀腺功能低下。發病時間中位數於 RCC 病人為 2.2 個月(範圍: 1 天至 21.4 個月)而於 CRC 病人則為 2.3 個月(範圍: 22 天至 9.8 個月)。137 名發生甲狀腺功能低下症的 RCC 或 CRC 病人中, 約 81% RCC 病人及 78% CRC 病人接受 levothyroxine 治療。

接受每 3 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中, 分別有 12% (66/547)病人和 12% (14/119)病人發生甲狀腺功能亢進症。發病時間中位數於 RCC 病人為 1.4 個月(範圍: 6 天至 14.2 個月)而於 CRC 病人則為 1.1 個月 (範圍: 21 天至 5.4 個月)。80 名發生甲狀腺功能亢進症的 RCC 或 CRC 病人中, 約 15%病人接受 methimazole 治療及 2%病人接受 carbimazole 治療。

第 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus)

使用 OPDIVO 治療有可能造成第 1 型糖尿病。應監測高血糖。重度(第 3 級)高血糖症應暫時停用 OPDIVO 至代謝達到控制為止。危及生命(第 4 級)之高血糖症應永久停用 OPDIVO。[請參閱用法用量(第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中, 有 0.9% (17/1994)病人發生糖尿病, 包括 2 名糖尿病酮酸中毒的案例, 發病時間中位數為 4.4 個月(範圍: 15 天至 22 個月)。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中, 有 1.5% (6/407) 病人發生糖尿病, 發病時間中位數為 2.5 個月(範圍: 1.3 至 4.4 個月)。1 名病人發生糖尿病後暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療, 第 2 名病人發生糖尿病後, 永久停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)病人中，有 2.7%(15/547) 病人發生糖尿病。發病時間中位數為 3.2 個月(範圍: 19 天至 16.8 個月)。發生糖尿病的病人中，33% 病人暫時停藥，和 20% 病人永久停藥。

5.5 免疫媒介性腎炎和腎功能不全(Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction)

使用 OPDIVO 治療有可能發生定義為需要以皮質類固醇治療且無明顯其他病因之腎功能不全或肌酸酐 $\geq$ 第2級升高的免疫媒介性腎炎。治療前及治療期間應定期監測病人是否有血清肌酸酐濃度上升。危及生命(第4級)血清肌酸酐增加應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低皮質類固醇劑量。中度(第2級)或重度(第3級)血清肌酸酐增加應暫時停用 OPDIVO 且給予 0.5-1 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，若情況惡化或無改善，皮質類固醇劑量可增加至 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量藥物。

中度(第2級)或重度(第3級)血清肌酸酐增加應暫時停用 OPDIVO，危及生命(第4級)之血清肌酸酐增加應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第2.2節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中，有 1.2% (23/1994) 病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全，發病時間中位數為 4.6 個月(範圍: 23 天至 12.3 個月)。免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成 0.3% 病人永久停用 OPDIVO，0.8% 病人暫時停用 OPDIVO。全部病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 21 天(範圍: 1 天至 15.4 個月)。48% 病人症狀完全緩解，重新給予 OPDIVO 治療後沒有病人復發腎炎或腎功能不全。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 2.2%(9/407) 病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全，發病時間中位數為 2.7 個月(範圍: 9 天至 7.9 個月)。免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 0.7% 及 0.5%。約 67% 病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 13.5 天(範圍: 1 天至 1.1 個月)。全部病人症狀皆完全緩解，2 名病人在恢復 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後沒有復發腎炎或腎功能不全。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 4.6% (25/547) 和 1.7% (2/119) 病人發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全。此 27 名病人之發病時間中位數為 3 個月(範圍: 1 天至 13.2 個月)。

免疫媒介性腎炎和腎功能不全造成 RCC 或 CRC (n=666) 病人中有 1.2% 病人永久停藥和 2.3% 病人暫時停用。約 78% 發生免疫媒介性腎炎和腎功能不全病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 17 天(範圍: 1 天至 6 個月)。63% 病人症狀完全緩解。16 名 RCC 病人中有 1 名病人重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後復發腎炎或腎功能不全。

5.6 免疫媒介性皮膚不良反應(Immune-Mediated Skin Adverse Reactions)

使用 OPDIVO 治療有可能發生免疫媒介性皮疹，包括史蒂芬強生症候群(SJS)及毒性表皮溶解症(TEN)，曾有致死病例。出現 SJS 或 TEN 之徵兆及症狀時，應暫時停用 OPDIVO，並將病人轉介至專科進行評

估及治療。若確診為 SJS 或 TEN，應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第2.2節)]。

重度(第3級)或危及生命(第4級)之免疫媒介性皮疹應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。重度(第3級)皮疹應暫時停用 OPDIVO，危及生命(第4級)之皮疹應永久停用 OPDIVO。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中，有 9% (171/1994) 病人發生免疫媒介性皮疹，發病時間中位數為 2.8 個月(範圍: <1 天至 25.8 個月)。免疫媒介性皮疹造成 0.3% 病人永久停用 OPDIVO，0.8% 病人暫時停用 OPDIVO。約 16% 發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 12 天(範圍: 1 天至 8.9 個月)，85% 病人接受局部皮質類固醇治療。48% 病人症狀完全緩解。皮疹症狀緩解後，1.4% 恢復 OPDIVO 治療的病人皮疹復發。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 22.6% (92/407) 病人發生免疫媒介性皮疹，發病時間中位數為 18 天(範圍: 1 天至 9.7 個月)，免疫媒介性皮疹造成病人永久停用或暫時停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 0.5% 及 3.9%。約 17% 發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)持續時間中位數為 14 天(範圍: 2 天至 4.7 個月)。47% 病人症狀完全緩解。症狀緩解後，恢復 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的病人中約 6% 出現皮疹復發。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每3週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 16% (90/547) 和 14% (17/119) 病人發生免疫媒介性皮疹。發病時間中位數於 RCC 病人為 1.5 個月(範圍: 1 天至 20.9 個月)而於 CRC 病人則為 26 天(範圍: 5 天至 9.8 個月)。

免疫媒介性皮疹造成 RCC 或 CRC (n=666) 病人中有 0.5% 病人永久或暫時停藥而有 2.6% 病人暫時停藥。所有發生免疫媒介性皮疹病人接受全身性皮質類固醇治療，其中 19% 病人接受高劑量皮質類固醇(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)治療時間中位數為 22 天(範圍: 1 天至 23 個月)。有 66% 病人症狀完全緩解。重新給予 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療後約 3% (3/98) 病人復發免疫媒介性皮疹。

5.7 免疫媒介性腦炎(Immune-Mediated Encephalitis)

使用 OPDIVO 治療有可能發生無明顯其他病因的免疫媒介性腦炎。應評估病人的神經學症狀，應包括(但不限於)諮詢神經專科醫師、進行腦部磁共振造影(MRI)及腰椎穿刺。

若病人有新發生的中度至重度神經學徵兆或症狀，且評估排除感染或其他造成中度至重度神經症狀惡化的病因，應暫時停用 OPDIVO。若排除其他病因，發生免疫媒介性腦炎的病人應給予 1-2 mg/kg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇治療，之後再逐漸降低劑量。若出現免疫媒介性腦炎，應永久停用 OPDIVO [請參閱用法用量(第2.2節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 單一藥物治療的病人中，有 0.2% (3/1994) 病人發生腦炎。1 名病人在曝藥後 7.2 個月，僅

管已停止使用 OPDIVO 和給予皮質類固醇治療，仍發生致死性邊葉腦炎。另外 2 名病人在異體造血幹細胞移植(HSCT)後發生腦炎[請參閱警語及注意事項(第 5.10 節)]。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

1 名黑色素瘤病人(0.2%)在接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg 曝藥 1.7 個月後發生腦炎。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

腎細胞癌(RCC)病人中有 1 名(0.2%)在曝藥約 4 個月後而大腸直腸癌(CRC)病人中有 1 名(0.8%)病人在曝藥 15 天後發生腦炎。這名 CRC 病人接受 infliximab 和高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)。

5.8 其他免疫媒介性不良反應

OPDIVO 治療可能會發生其他具臨床意義及潛在致命的免疫媒介性不良反應。OPDIVO 治療停藥後仍可能出現免疫媒介性不良反應。對於任何疑似免疫媒介性不良反應，應排除其他病因。依據不良反應的嚴重度，永久或暫時停用 OPDIVO，給予高劑量皮質類固醇治療，以及在適當時開始使用荷爾蒙替代療法。當改善至第 1 級或第 0 級時，皮質類固醇就可以開始降低劑量並持續減量為期至少 1 個月。依事件嚴重度，在皮質類固醇減量完成後，可考慮重新使用 OPDIVO [請參閱用法用量(第 2.2 節)]。

在 OPDIVO 作為單一藥物或併用 Ipilimumab 治療的臨床試驗中，下列具臨床意義的免疫媒介性不良反應在(普通致死病例)OPDIVO 治療的病人中的發生率小於 1.0%：心肌炎、橫紋肌溶解症、肌炎、葡萄膜炎、虹膜炎、胰臟炎、臉部及外展神經經癱(paresis)、髓鞘脫失(demyelination)、風濕性多發性肌痛、自體免疫神經病變、急性多發性神經炎(Guillain-Barré syndrome)、腦下垂體功能低下症、全身發炎反應症候群、胃炎、十二指腸炎、類肉瘤病(sarcoidosis)、組織細胞壞死性淋巴炎(菊地氏病)(Kikuchi lymphadenitis)、運動功能障礙、血管炎、再生不良性貧血、心包膜炎、肌無力症、噬血球形淋巴組織球增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis)及自體免疫溶血性貧血。

若葡萄膜炎與其他免疫媒介性不良反應合併發生時，視為類原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome)，接受 OPDIVO 或 OPDIVO 併用 Ipilimumab 病人中曾觀察到，且可能需要接受全身性類固醇治療以降低永久性視力喪失之風險。

5.9 輸注反應(Infusion Reactions)

臨床試驗中接受 OPDIVO 治療之病人，其嚴重輸注反應的發生率小於 1.0%。發生嚴重或危及生命之輸注反應的病人應停用 OPDIVO。發生輕度或中度輸注反應的病人，可中斷或減緩輸注速率[請參閱用法用量(第 2.2 節)]。

OPDIVO 單一藥物治療

接受 OPDIVO 靜脈輸注 60 分鐘治療的病人中，有 6.4% (127/1994)病人發生輸注相關反應。

於一項評估更快輸液速度的藥物動力學和安全性的研究中，病人接受 60 分鐘或 30 分鐘靜脈輸注 OPDIVO，病人出現輸注相關反應發生率分別為 2.2% (8/368)及 2.7% (10/369)。此外，分別有 0.5% (2/368)及 1.4% (5/369)於輸注後 48 小時內發生不良反應並導致延後給藥、暫時或永久停用 OPDIVO。

OPDIVO 併用 Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的黑色素瘤病人中，有 2.5% (10/407) 病人發生輸注相關反應。

OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg

接受每 3 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 治療的腎細胞癌(RCC)和大腸直腸癌(CRC)病人中，分別有 5.1% (28/547)和 4.2% (5/119)病人發生輸注相關反應。

5.10 OPDIVO 治療後之異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症

在 PD-1 受體阻斷劑治療前或後接受異體造血幹細胞移植(HSCT)之病人曾發生致死或其他嚴重併發症。移植相關併發症包括超急性移植宿主疾病(GVHD)、急性 GVHD、慢性 GVHD、接受低強度前置處理後之肝靜脈栓塞疾病(VOD)，及需要接受類固醇治療之發熱性症候群(未確認感染原因) [請參閱不良反應(第 6.1 節)]。儘管在 PD-1 阻斷和異體 HSCT 中間有介入性治療，仍可能發生這些併發症。

應密切追蹤病人移植相關併發症的症狀並迅速介入治療。應考慮於異體 HSCT 之前或之後接受 PD-1 受體阻斷劑治療的益處與風險。

5.11 胚胎毒性

根據作用機轉和動物試驗資料，對孕婦投予 OPDIVO 可能會對胎兒造成傷害。在動物生殖研究中，馬來猴(cynomolgus monkey)從胎兒器官形成開始到生產期間投予 nivolumab，導致流產和早產胎兒死亡的情形增加。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。具生育能力的女性病人，在接受 OPDIVO 治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑 OPDIVO 之後亦應繼續避孕至少 5 個月 [請參閱特殊族群之使用(第 8.1、8.3 節)]。

5.12 腫瘤出血

有可能發生腫瘤出血，此與腫瘤消退/壞死有關。

在試驗 ONO-4538-24/BMS CA209473 (一項以食道癌病人為對象的第 3 期、隨機、開放性試驗)中，接受 OPDIVO 240 mg 每 2 週給藥一次的 192 名病人有 3 名(1.6%)發生腫瘤出血。

5.13 患有多發性骨髓瘤的病人在使用 thalidomide 衍生物和 dexamethasone 治療的過程中加入 OPDIVO 會使其死亡率上升

PD-1 或 PD-L1 抑制性抗體未核准於併用 thalidomide 衍生物和 dexamethasone。

在多發性骨髓瘤病人的隨機臨床試驗中，使用 PD-1 抑制性抗體(包含 OPDIVO)與 thalidomide 衍生物和 dexamethasone 併用會增加死亡率(PD-1 或 PD-L1 抑制性抗體未核准此種併用方式)。不建議於對照性臨床試驗之外使用 PD-1 或 PD-L1 抑制性抗體併用 thalidomide 衍生物和 dexamethasone 治療多發性骨髓瘤病人。

6 不良反應

下列不良反應在其他章節中有更詳細的說明：

- 免疫媒介性肺炎[請參閱警語及注意事項(第 5.1 節)]
- 免疫媒介性結膜炎[請參閱警語及注意事項(第 5.2 節)]
- 免疫媒介性肝炎[請參閱警語及注意事項(第 5.3 節)]
- 免疫媒介性內分泌病變[請參閱警語及注意事項(第 5.4 節)]
- 免疫媒介性腎炎和腎功能不全[請參閱警語及注意事項(第 5.5 節)]
- 免疫媒介性皮膚不良反應[請參閱警語及注意事項(第 5.6 節)]
- 免疫媒介性腦炎[請參閱警語及注意事項(第 5.7 節)]
- 其他免疫媒介性不良反應[請參閱警語及注意事項(第 5.8 節)]
- 輸注反應 [請參閱警語及注意事項(第 5.9 節)]
- OPDIVO 治療後之異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症[請參閱警語及注意事項(第 5.10 節)]
- 腫瘤出血[請參閱警語及注意事項(第 5.12 節)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在廣泛不同的條件下進行，因此某種藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，並無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接進行比較，亦可能無法反映實際臨床所觀察到的不良反應發生率。

在警語及注意事項一節中的資料反映納入接受 OPDIVO 單一藥物治療的 1994 名受試者(試驗 CA209037、CA209066、CA209067、CA209017、CA209057、CA209025、CA209205 及 CA209039)，或 OPDIVO 單一藥物治療的非小細胞肺癌單臂試驗(n=117)；接受 OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg 治療的 313 名受試者(試驗 CA209067)或另一隨機試驗(n=94)；及接受 OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg 治療的 666 名受試者(試驗 CA209214 或 CA209142)；及接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 治療的 576 名受試者(試驗 CA290227)。

無法切除或轉移性黑色素瘤

曾經接受治療的轉移性黑色素瘤

OPDIVO 單一藥物治療的安全性已於試驗 CA209037(一項隨機分配、開放性試驗，對象為 370 名患有無法切除或轉移性黑色素瘤之病人，每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 治療(268 名)，或接受試驗主持人選擇之化學治療(102 名) [每 3 週一次接受 dacarbazine 1000 mg/m²，或每 3 週一次 carboplatin AUC 6 併用每 3 週一次 paclitaxel 175 mg/m²])中進行評估[請參閱臨床研究(第 14.1 節)]。接受 OPDIVO 治療者的曝藥時間中位數為 5.3 個月(範圍：1 天至 13.8 個月)，而接受化學治療者的曝藥時間中位數為 2 個月(範圍：1 天至 9.6 個月)。在此項進行中的試驗，24% 的病人接受 OPDIVO 治療超過 6 個月，3% 的病人接受 OPDIVO 治療超過 1 年。

在試驗 CA209037 中，病人於接受 ipilimumab 以及 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)治療經證實出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的病人：自體免疫疾病、曾發生 ipilimumab 相關的第 4 級不良反應(內分泌病變除外)或發生 ipilimumab 相關第 3 級不良反應且在事件起始後 12 週內尚未緩解或未獲適當控制、病人的病況需要長期使用全身性皮質類固醇 (> 10 mg/day prednisone 或等效劑量藥物)或其他

免疫抑制劑治療、B 型肝炎或 C 型肝炎檢測結果呈陽性，以及曾感染過人類免疫缺陷病毒(HIV)。

OPDIVO 組和化學治療組的試驗族群特性相似：66% 為男性、年齡中位數為 59.5 歲、98% 為白人、基期的美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態分數為 0 分(59%)或 1 分(41%)、74% 罹患 M1c 分期疾病、73% 罹患皮膚黑色素瘤、11% 罹患黏膜黑色素瘤、73% 曾接受兩種(含)以上的療法以治療晚期或轉移性疾病，以及 18% 出現腦轉移。OPDIVO 組中有較多病人在基期時出現乳酸脫氫酶(LDH)升高(51% 相較於 38%)。

因不良反應停用 OPDIVO 的病人比例占 9%。接受 OPDIVO 治療的病人有 26% 因不良反應而延後給藥。接受 OPDIVO 治療者的嚴重不良反應發生率為 41%。接受 OPDIVO 治療者的第 3 和第 4 級不良反應發生率為 42%。接受 OPDIVO 治療者最常見的第 3 和第 4 級不良反應(發生率為 2% 至 <5%)包括腹痛、低血鈉症、AST 增加及脂肪酶增加。

表 4 彙整試驗 CA209037 中發生在至少 10% 接受 OPDIVO 治療者的不良反應。最常見的不良反應(病人的發生率至少為 20%)為皮疹。

表 4: 發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於化學治療組的特定不良反應(組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級]) (試驗 CA209037)

不良反應	OPDIVO (268 名)		化學治療 (102 名)	
	全部級別	第 3-4 級	全部級別	第 3-4 級
	病人百分比(%)			
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^a	21	0.4	7	0
搔癢	19	0	3.9	0
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽	17	0	6	0
感染				
上呼吸道感染 ^b	11	0	2.0	0
全身性異常與用藥部位狀況				
周邊水腫	10	0	5	0

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

^a 皮疹為一總稱，其中包括斑丘疹、紅斑性皮疹、搔癢性皮疹、瀰泡性皮疹、斑疹、丘疹狀皮疹、膿皰性皮疹、水泡性皮疹及痤瘡性皮膚炎。

^b 上呼吸道感染為一總稱，其中包括鼻炎、咽炎和鼻咽炎。

試驗 CA209037 中接受 OPDIVO 治療者其發生率少於 10% 的其他臨床重要不良反應：

心臟異常：心室性心律不整

眼部異常：虹膜睫狀體炎

全身性異常與用藥部位狀況：輸注相關反應

各項檢查：澱粉酶增加、脂肪酶增加

神經系統異常：頭暈、周邊與感覺神經病變

皮膚和皮下組織異常：剝落性皮炎、多形性紅斑、白斑病、乾癬。

表 5：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於化學治療組的實驗室檢測值異常（從基期起發生惡化，組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級]）（試驗 CA209037）

實驗室檢測值異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO		化學治療	
	全部級別	第 3-4 級	全部級別	第 3-4 級
AST 增加	28	2.4	12	1.0
鹼性磷酸酶增加	22	2.4	13	1.1
低血鈉症	25	5	18	1.1
ALT 增加	16	1.6	5	0
高血鉀症	15	2.0	6	0

^a 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：OPDIVO 組（範圍：252 至 256 名病人）和化學治療組（範圍：94 至 96 名病人）。

過去未曾接受治療的轉移性黑色素瘤

試驗 CA209066

在試驗 CA209066，一項隨機分配、雙盲、活性藥物對照試驗，對象為 411 名患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型 (wild-type) 黑色素瘤且沒有接受過治療的病人，接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 治療 (206 名)，或接受每 3 週一次 dacarbazine 1000 mg/m² 治療 (205 名) [請參閱臨床研究 (第 14.1 節)]，也進行過 OPDIVO 的安全性評估。接受 OPDIVO 治療的病人，曝藥時間中位數為 6.5 個月 (範圍：1 天至 16.6 個月)。在這項試驗中，47% 病人使用 OPDIVO 超過 6 個月，12% 病人使用 OPDIVO 長達一年以上。

這項試驗排除有自體免疫疾病和需要長期全身性皮質類固醇 (> 10 mg/day prednisone 或等效劑量藥物) 或其他免疫抑制藥物治療的病人。

OPDIVO 組及 dacarbazine 組的試驗族群特性：59% 為男性，年齡中位數為 65 歲，99.5% 為白人，61% 罹患 M1c 分期疾病，74% 罹患皮膚黑色素瘤，11% 罹患黏膜黑色素瘤，4% 出現腦部轉移和 37% 在基期時有 LDH 升高。在 OPDIVO 組有更多 ECOG 體能狀態分數為 0 分的病人 (71% 相較於 59%)。

因不良反應導致有 7% 的病人永久停用 OPDIVO，有 26% 的病人暫時停用 OPDIVO；在大多數停用 OPDIVO 的病人中並無單一型態的不良反應發生。接受 OPDIVO 治療病人的嚴重不良反應發生率為 36%。接受 OPDIVO 治療病人的第 3 和第 4 級不良反應發生率為 41%。接受 OPDIVO 治療病人最常見的第 3 和第 4 級不良反應 (發生率至少為 2%) 為丙醯氨轉胺酶 (gamma-glutamyltransferase) 上升 (3.9%) 和腹瀉 (3.4%)。

表 6 彙整發生在 10% 以上接受 OPDIVO 治療病人的特定不良反應。最常見的不良反應 (病人的發生率至少為 20%，且發生率高於 dacarbazine 治療組) 為疲倦、肌肉骨骼疼痛、皮疹和搔癢症。

表 6：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於 Dacarbazine 組的不良反應 (組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級]) (試驗 CA209066)

不良反應	OPDIVO (206 名)		Dacarbazine (205 名)	
	所有級別	第 3-4 級	所有級別	第 3-4 級
	病人百分比 (%)			
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦	49	1.9	39	3.4
水腫 ^a	12	1.5	4.9	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^b	32	2.9	25	2.4
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^c	28	1.5	12	0
搔癢	23	0.5	12	0
紅斑	10	0	2.9	0
白斑症	11	0	0.5	0
感染				
上呼吸道感染 ^d	17	0	6	0

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

^a 包括眼眶周圍水腫、臉部水腫、全身性水腫、重力性水腫、局部性水腫、周邊水腫、肺水腫和淋巴水腫。

^b 包括背痛、骨頭痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛、下巴痛和脊椎痛。

^c 包括斑丘疹、紅斑性皮疹、搔癢性皮疹、瀰泡性皮疹、斑疹、丘疹狀皮疹、膿胞性皮疹、水泡性皮疹、皮膚炎、過敏性皮膚炎、剝落性皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、藥疹和皮膚反應。

^d 包括鼻炎、病毒性鼻炎、咽炎和鼻咽炎。

在試驗 CA209066 中，發生在少於 10% 接受 OPDIVO 治療病人其他臨床上重要的不良反應為：

神經系統疾病：周邊神經病變

表 7：發生在≥10%接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於 Dacarbazine 治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異≥5%[全部級別]或≥2%[第 3-4 級]) (試驗 CA209066)

實驗室檢測值異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比*			
	OPDIVO		Dacarbazine	
	所有級別	第 3~4 級	所有級別	第 3~4 級
ALT 增加	25	3.0	19	0.5
AST 增加	24	3.6	19	0.5
鹼性磷酸酶增加	21	2.6	14	1.6
膽紅素增加	13	3.1	6	0

*每一項檢測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而得：在 OPDIVO 組(範圍：194 至 197 名病人)和 dacarbazine 組(範圍：186 至 193 名病人)。

試驗 CA209067

OPDIVO 併用 ipilimumab 或以單一藥物治療的安全性已在試驗 CA209067 進行評估，這是一項隨機分配(1:1:1)、雙盲試驗，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/請參閱臨床試驗(14.1)。這項試驗排除有自體免疫疾病、需要全身性皮質類固醇治療(>10 mg prednisone/day 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 C 型肝炎檢驗結果陽性、或患有 HIV 的病人。

病人隨機分配接受：

- 每3週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 1 mg/kg併用ipilimumab 3 mg/kg持續4次劑量，接著每2週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg單一藥物(OPDIVO併用ipilimumab治療組；n=313)，或
- 每2週以60分鐘時間靜脈輸注OPDIVO 3 mg/kg (OPDIVO治療組；n=313)，或
- 每3週靜脈輸注ipilimumab 3 mg/kg持續最多4次劑量(ipilimumab治療組；n=311)。

OPDIVO 曝藥時間中位數在 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組為 2.8 個月(範圍：1 天至 36.4 個月)而在 OPDIVO 治療組為 6.6 個月(範圍：1 天至 36.0 個月)。在 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組，有 39%病人接受 OPDIVO 治療超過 6 個月，30%病人接受 OPDIVO 治療超過 1 年。在 OPDIVO 治療組，有 53%病人接受 OPDIVO 治療超過 6 個月，40%病人接受 OPDIVO 治療超過 1 年。

試驗族群的特性為：65%男性、年齡中位數 61 歲、97%白人、基期 ECOG 體能狀態 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 M1c 分期疾病；36%基期時 LDH 升高、4%曾有腦部轉移，及 22%曾接受術後輔助性治療。

嚴重不良反應 (74%和 44%)、導致永久停用的不良反應(47%和 18%)或延後給藥(58%和 36%)，和第 3 或第 4 級不良反應(72%和 51%)皆為 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組的發生比例高於 OPDIVO 治療組。OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組和 OPDIVO 治療組最常見(≥10%)的嚴重不良反應分別為腹瀉(13%和 2.2%)、結腸炎(10%和 1.9%)及發熱(10%和 1.0%)。最常見導致停用 OPDIVO 及 ipilimumab 兩種藥物

(OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組)和 OPDIVO 藥物(OPDIVO 治療組)的不良反應分別為結腸炎(10%和 0.6%)、腹瀉(8%和 2.2%)、ALT 增加(4.8%和 1.0%)、AST 增加(4.5%和 0.6%)及肺炎(1.9%和 0.3%)。

OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、腹瀉、皮疹、噁心、發熱、搔癢、肌肉骨骼疼痛、嘔吐、食慾降低、咳嗽、頭痛、呼吸困難、上呼吸道感染、關節痛和轉胺酶增加。OPDIVO 治療組最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、皮疹、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、噁心、咳嗽、搔癢、上呼吸道感染、食慾減低、頭痛、便秘、關節痛和嘔吐。

表 8 和 9 分別彙整試驗 CA209067 不良反應發生率和實驗室檢測值異常。

表 8：發生在≥10%接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組或 OPDIVO 治療組的病人，且發生率高於 Ipilimumab 治療組的不良反應(組間差異為≥5% [所有等級]或≥2% [第 3-4 級]) (試驗 CA209067)

不良反應	病人百分比(%)					
	OPDIVO 併用 Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=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
全身性異常與用藥部位狀況						
疲倦 ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
發熱	40	1.6	16	0	18	0.6
胃腸道異常						
腹瀉	54	11	36	5	47	7
噁心	44	3.8	30	0.6	31	1.9
嘔吐	31	3.8	20	1.0	17	1.6
皮膚與皮下組織異常						
皮疹 ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
白斑症	9	0	10	0.3	5	0
肌肉骨骼及結締組織異常						
肌肉骨骼疼痛 ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
關節痛	21	0.3	21	1.0	16	0.3
代謝及營養失調						
食慾減低	29	1.9	22	0	24	1.3
呼吸道、胸部和縱膈異常						
咳嗽/有痰性咳嗽	27	0.3	28	0.6	22	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	24	2.9	18	1.3	17	0.6
感染及寄生蟲感染						

上呼吸道感染 ^a	23	0	22	0.3	17	0
內分泌異常						
甲狀腺功能低下症	19	0.6	11	0	5	0
甲狀腺功能亢進症	11	1.3	6	0	1	0
各項檢查						
體重減輕	12	0	7	0	7	0.3
血管疾病						
高血壓 ^c	7	2.2	11	5	9	2.3

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

^a包括無力和疲倦。

^b包括膿疱疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、蕁麻疹、丘疹、丘疹鱗片狀疹和搔癢性皮疹。

^c包括背痛、骨骼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛和脊椎痛。

^d包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎和鼻炎。

^e包括高血壓和血壓升高。

接受OPDIVO併用ipilimumab或OPDIVO單一藥物治療者其發生率少於10%的臨床重要不良反應：

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)、脊椎關節病變、肌炎(包括多發性肌炎)

神經系統異常：神經炎、腓骨神經麻痺

表 9：發生在≥20%接受OPDIVO併用ipilimumab或OPDIVO單一藥物治療的病人，且發生率高於Ipilimumab治療組的實驗室檢測值異常(從基期起發生惡化，組間差異≥5% [所有等級]或≥2% [第3-4級]) (試驗CA209067)

實驗室檢測異常	病人百分比(%) ^a					
	OPDIVO 併用 Ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
化學檢測						
ALT 增加	55	16	25	3.0	29	2.7
高血糖症	53	5.3	46	7	26	0
AST 增加	52	13	29	3.7	29	1.7
低血鈉症	45	10	22	3.3	26	7
脂肪酶增加	43	22	32	12	24	7
鹼性磷酸酶增加	41	6	27	2.0	23	2.0
低血鈣症	31	1.1	15	0.7	20	0.7

澱粉酶增加	27	10	19	2.7	15	1.6
肌酸酐增加	26	2.7	19	0.7	17	1.3
血液學						
貧血	52	2.7	41	2.6	41	6
淋巴球減少症	39	5	41	4.9	29	4.0

^a 每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：OPDIVO 併用 ipilimumab (範圍：75 至 297)；OPDIVO (範圍：81 至 306)；ipilimumab (範圍：61 至 301)。

黑色素瘤的輔助治療

OPDIVO 做為單一藥物治療的安全性已於試驗 CA209238 進行評估(一項隨機分配 (1:1)、雙盲試驗，納入 905 名接受手術完全切除之第 IIIb/C 期或第 IV 期黑色素瘤病人，每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 靜脈輸注(n=452)，或每 3 週一次接受 ipilimumab 10 mg/kg 靜脈輸注(n=453)，共給予 4 次劑量，自第 24 週起每 12 週給藥一次至最多 1 年為止)[請參閱臨床研究(第 14.2 節)]。接受 OPDIVO 治療者的曝藥時間中位數為 11.5 個月，而接受 ipilimumab 治療者的曝藥時間中位數為 2.7 個月。這項仍在進行的試驗，有 74% 的病人接受 OPDIVO 治療超過 6 個月。

因不良反應停用試驗治療的病人比例於 OPDIVO 治療組占了 9%，於 ipilimumab 治療組占了 42%。OPDIVO 治療組有 28% 病人因不良反應至少停用一次劑量。OPDIVO 治療組病人的第 3 級或第 4 級不良反應發生率為 25%。OPDIVO 治療組病人的最常見(發生率至少 2%)第 3 級和第 4 級不良反應為腹瀉、澱粉酶增加和脂肪酶增加。OPDIVO 治療組病人有 18% 出現嚴重不良反應。

最常見的不良反應 (發生於至少 20% 接受 OPDIVO 治療的病人)為疲倦、腹瀉、皮疹、肌肉骨骼疼痛、搔癢、頭痛、噁心、上呼吸道感染及腹痛。最常見的免疫媒介性不良反應為皮疹(16%)、腹瀉/結腸炎(6%)及肝炎(3%)。

表 10 彙整試驗 CA209238 中發生在至少 10% 接受 OPDIVO 治療者的不良反應

表 10：發生在≥10%接受 OPDIVO 治療病人的不良反應 (試驗 CA209238)

不良反應	OPDIVO (452 名)		Ipilimumab 10 mg/kg (453 名)	
	全部級別	第 3-4 級	全部級別	第 3-4 級
	病人百分比(%)			
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦 ^a	57	0.9	55	2.4
胃腸道異常				
腹瀉	37	2.4	55	11
噁心	23	0.2	28	0
腹痛 ^b	21	0.2	23	0.9

便秘	10	0	9	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 ^a	35	1.1	47	5.3
搔癢	28	0	37	1.1
感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^d	22	0	15	0.2
骨骼肌肉與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^e	32	0.4	27	0.4
關節痛	19	0.4	13	0.4
神經系統異常				
頭痛	23	0.4	31	2.0
頭暈 ^f	11	0	8	0
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	19	0	19	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	10	0.4	10	0.2
內分泌異常				
甲狀腺功能低下 ^g	12	0.2	7.5	0.4

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4.0。

- a 包括無力。
- b 包括腹部不適、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。
- c 包括皮膚炎，分為痤瘡性、過敏性、水泡性、或剝落性皮膚炎，以及皮疹分為全身性、紅斑性、斑疹、丘疹狀、斑丘狀、搔癢性、膿皰性、水泡性，或爛腳斑，以及藥疹。
- d 包括上呼吸道感染如病毒性呼吸道感染、下呼吸道感染、鼻炎、咽炎及鼻咽炎。
- e 包括背痛、骨節痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頭痛、脊椎痛及肢端痛。
- f 包括姿勢性頭暈及眩暈。
- g 包括廣發性甲狀腺功能低下症及自體免疫甲狀腺功能低下症。

表 11：發生在≥10%接受 OPDIVO 治療的病人，自基期起惡化的實驗室檢測值異常 (試驗 CA209238)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Ipilimumab 10mg/kg	
	全部級別	第 3-4 級	全部級別	第 3-4 級

血液學				
淋巴球減少症	27	0.4	12	0.9
貧血	26	0	34	0.5
白血球減少症	14	0	2.7	0.2
嗜中性白血球減少症	13	0	6	0.5
化學檢測				
脂肪酶增加	25	7	23	9
ALT 增加	25	1.8	40	12
AST 增加	24	1.3	33	9
澱粉酶增加	17	3.3	13	3.1
低血鈉症	16	1.1	22	3.2
高血鉀症	12	0.2	9	0.5
肌酸酐增加	12	0	13	0
低血鈣症	10	0.7	16	0.5

a 每項檢測發生率乃依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：OPDIVO 治療組 (範圍：400 至 447 名病人)及 ipilimumab 10 mg/kg 治療組 (範圍：392 至 443 名病人)。

轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療：併用 Ipilimumab

OPDIVO 併用 ipilimumab 的安全性已在試驗 CA209227 進行評估，這是一項隨機、多中心、多治療組 (cohort)、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療且無 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[請參閱臨床試驗(14.3)]。本試驗排除有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病或需要接受全身性免疫抑制劑治療之病症的病人。病人每 2 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注 ipilimumab 1 mg/kg，或每 3 週一次接受含鉑雙藥化學治療共 4 個療程。病人接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 的治療時間中位數為 4.2 個月(範圍：1 天至 25.5 個月)；39%病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療>6 個月及 23%病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療>1 年。族群特性為：年齡中位數為 64 歲(範圍：26-87 歲)；其中 48%病人≥65 歲，76%為白人及 67%為男性。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(35%)或 1 分(65%)，85%病人以前/目前有抽菸，11%有腦轉移，28%腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及 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 OPDIVO 和 ipilimumab 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、噁心和搔癢。

表 12 和表 13 分別彙整了試驗 CA209227 的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表 12：發生在≥10%接受 OPDIVO 和 Ipilimumab 併用治療者的不良反應(試驗 CA209227)

不良反應	OPDIVO 併用 Ipilimumab (n=576)		含鉑雙藥化學治療 (n=570)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身性				
疲倦 ^a	44	6	42	4.4
發熱	18	0.5	11	0.4
水腫 ^b	14	0.2	12	0.5
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^c	34	4.7	10	0.4
搔癢 ^d	21	0.5	3.3	0
代謝和營養				
食慾降低	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

不良反應	OPDIVO 併用 Ipilimumab (n=576)		含鉑雙藥化學治療 (n=570)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
甲狀腺功能亢進 ^l	10	0	0.5	0
感染及寄生蟲				
肺炎 ^m	13	7	8	4.0
神經系統				
頭痛	11	0.5	6	0

^a 包括疲倦及虛弱。

^b 包括腳踝水腫、臉部水腫、全身水腫、局部水腫、水腫、周邊水腫，以及眼眶水腫。

^c 包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、接觸性皮膚炎、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、汗疱疹、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、膿疱疹、毒性表皮溶解。

^d 包括搔癢及全身性搔癢。

^e 包括背痛、骨節痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌痛及肢端痛。

^f 包括結腸炎、顯微下結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎及病毒性小腸結腸炎。

^g 包括腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。

^h 包括呼吸困難及運動性呼吸困難。

ⁱ 包括咳嗽及有痰性咳嗽。

^j 包括丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、自體免疫肝炎、血中膽紅素增加、肝臟酵素增加、肝衰竭、肝功能異常、肝炎、B型肝炎、肝細胞損傷、肝毒性、高膽紅素血症、免疫媒介性肝炎、肝功能檢測異常、肝功能檢測增加、轉胺酶增加。

^k 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下、甲狀腺炎，以及游離三碘甲狀腺素減少。

^l 包括血中甲狀腺刺激素減少、甲狀腺功能亢進，以及游離三碘甲狀腺素增加。

^m 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。

試驗 CA209227 的其他臨床重要不良反應包括：

皮膚及皮下組織：蕁麻疹、脫髮、多形性紅斑、白斑病

胃腸道：口腔炎、胰臟炎、胃炎

肌肉骨骼和結締組織：關節炎、風濕性多發性肌痛、橫紋肌溶解症

神經系統：周邊神經病變、自體免疫性腦炎

血液和淋巴系統：嗜酸性白血球增多症

眼睛疾病：視力模糊、葡萄膜炎

心臟：心房顫動、心肌炎

表 13：發生在≥20%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者相較於基期^a惡化的實驗室檢測值(試驗 CA209227)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Ipilimumab		含鉑雙藥化學治療	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學				
貧血	46	3.6	78	14
淋巴球減少症	46	5	60	15
化學檢測				
低血鈉症	41	12	26	4.9
AST 增加	39	5	26	0.4
ALT 增加	36	7	27	0.7
脂肪酶增加	35	14	14	3.4
鹼性磷酸酶增加	34	3.8	20	0.2
澱粉酶增加	28	9	18	1.9
低血鈣	28	1.7	17	1.3
高血鉀	27	3.4	22	0.4
肌酸酐增加	22	0.9	17	0.2

^a 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而得：OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療組(範圍：494 至 556 名病人)和化學治療組(範圍：469 至 542 名病人)。

轉移性或復發性非小細胞肺癌之第一線治療：併用 Ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療

OPDIVO 併用 ipilimumab 及含鉑化學治療 2 個週期的安全性已在試驗 CA2099LA 進行評估，這是一項隨機分配、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療且無 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[請參閱臨床試驗(14.3)]。本試驗排除已知有 EGFR 突變或 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需要接受全身性免疫抑制劑治療之病症的病人。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗前至少 2 週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，仍可符合試驗資格。病人每 3 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注 OPDIVO 360 mg 併用每 6 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注 ipilimumab 1 mg/kg，加上每 3 週一次含鉑雙藥化學治療共 2 個週期；或每 3 週一次接受含鉑雙藥化學治療共 4 個週期。對照組的非鱗狀細胞非小細胞肺癌病人可選擇接受 pemetrexed 維持治療。病人接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療 2 個週期的治療時間中位數為 6.1 個月(範圍：1 天至 19.1 個月)；50%病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療>6 個月及 13%病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療>1 年。族群特性為：年齡中位數為 65 歲(範圍：26-86 歲)；其中 51%病人≥65 歲，89%為白人及 70%為男性。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(31%)或 1 分(68%)，86%病人以前/目前有抽菸，17%有腦轉移，31%腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及 69%為非鱗狀細胞型。

接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 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、嗜中性白血球減少合併發燒、貧血、急性腎損傷、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、肺炎(pneumonitis)與呼吸衰竭。7 名(2%)病人發生致命的不良反應，包括肝毒性、急性腎衰竭、敗血症、肺炎(pneumonitis)、腹瀉合併低血鉀症以及血小板低下情況出現的大量咳血。

因不良反應而導致永久停止 OPDIVO 併用 ipilimumab 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 14 和表 15 分別彙整了試驗 CA2099LA 的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表 14：發生在>10%接受 OPDIVO 併用 Ipilimumab 和含鉑雙藥化療之病人的不良反應(試驗 CA2099LA)

不良反應	OPDIVO 併用 Ipilimumab 和含鉑雙藥化療 (n=358)		含鉑雙藥化療 (n=349)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身				
疲倦 ^a	49	5	40	4.9
發熱	14	0.6	10	0.6
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^b	39	4.5	27	2.0
胃腸道				
噁心	32	1.7	41	0.9
腹瀉 ^c	31	6	18	1.7
便秘	21	0.6	23	0.6
嘔吐	18	2.0	17	1.4
腹痛 ^d	12	0.6	11	0.9
皮膚和皮下組織				
皮疹 ^e	30	4.7	10	0.3
搔癢 ^f	21	0.8	2.9	0
禿髮	11	0.8	10	0.6
代謝和營養				
食慾減退	28	2.0	22	1.7
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽 ^g	19	0.6	15	0.9
呼吸困難 ^h	18	4.7	14	3.2
內分泌				
甲狀腺功能低下 ⁱ	19	0.3	3.4	0
神經系統				
頭痛	11	0.6	7	0
頭暈 ^j	11	0.6	6	0

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。

^a 包括疲倦與虛弱。

^b 包括肌痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、腰痛、肌肉痙攣、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼異常、腎炎、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、關節痛、關節炎、關節病變、關節積液、乾癆性關節病變、滑膜炎。

^c 包括結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉與小腸結腸炎。

^d 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛與胃腸疼痛。

^e 包括痤瘡、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎、全身性剝落性皮膚炎、濕疹、膿溢性皮膚角化病 (keratoderma blennorrhagica)、掌蹼紅斑癢痛微候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)、皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、癢疹、剝落性皮疹、皮膚反應、皮膚毒性、史蒂芬強生症候群以及蕁麻疹。

^f 包括搔癢以及全身性搔癢。

^g 包括咳嗽、有痰咳嗽以及上呼吸道咳嗽症候群。

^h 包括呼吸困難、休息時呼吸困難、運動呼吸困難。

ⁱ 包括自體免疫甲狀腺炎、血中甲狀腺刺激素增加、甲狀腺功能低下症、甲狀腺炎以及游離三碘甲狀腺素降低。

^j 包括頭暈、眩暈以及姿勢性眩暈。

表 15：發生在>20%接受 OPDIVO 併用 Ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療之病人相較於基期^a惡化的實驗室檢測值(CA2099LA)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Ipilimumab 及含鉑雙藥化學療		含鉑雙藥化學療	
	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
淋巴球減少症	41	6	40	11
嗜中性白血球減少症	40	15	42	15
白血球減少症	36	10	40	9
血小板減少症	23	4.3	24	5
化學檢測				
高血糖	45	7	42	2.6
低血鈉	37	10	27	7
ALT 增加	34	4.3	24	1.2
脂肪酶增加	31	12	10	2.2
鹼性磷酸酶增加	31	1.2	26	0.3
澱粉酶增加	30	7	19	1.3
AST 增加	30	3.5	22	0.3
低血鎂	29	1.2	33	0.6
低血鈣	26	1.4	22	1.8
肌酸酐增加	26	1.2	23	0.6
高血鉀	22	1.7	21	2.1

^a 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而得：OPDIVO 併用

Ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療組(範圍：197 至 347 名病人)及含鉑雙藥化學治療組(範圍：191 至 335 名病人)。

轉移性非小細胞肺癌的第二線治療

已針對曾於接受一次含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人進行一項隨機分配、開放性、多中心(試驗 CA209017)，及針對先前接受一次含鉑雙重化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌病人進行一項隨機分配、開放性、多中心(試驗 CA209057)以評估 OPDIVO 在非小細胞肺癌的安全性[請參閱臨床試驗(14.3)]。病人每 2 週一次以 60 分鐘時間靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg，或每 3 週一次靜脈輸注 docetaxel 75 mg/m²。OPDIVO 治療組病人的治療期間中位數於試驗 CA209017 為 3.3 個月(範圍：1 天至 21.7 個月)，於試驗 CA209057 則為 2.6 個月(範圍：0 至 24.0 個月)。在試驗 CA209017 中，36% 的病人接受 OPDIVO 至少 6 個月，18% 的病人接受 OPDIVO 至少 1 年。在試驗 CA209057 中，30% 的病人接受 OPDIVO 至少 6 個月，20% 的病人接受 OPDIVO 至少 1 年。

試驗 CA209017 及 CA209057 排除患有活躍自體免疫疾病、需要全身性免疫抑制治療或患有症狀性間質性肺部疾病的病人。

此二項試驗中，OPDIVO 治療組的年齡中位數為 61 歲(範圍：37 至 85 歲)；38% 的病人 ≥65 歲，61% 為男性，91% 為白人。10% 病人有腦部轉移及基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(26%)或 1 分(74%)。

因不良反應停用 OPDIVO 的病人有 11%，因不良反應而延後用藥的病人有 28%。接受 OPDIVO 的病人有 46% 發生嚴重不良反應。OPDIVO 治療病人最常通報發生的嚴重不良反應(發生率至少 2%)為肺炎、肺栓塞、呼吸困難、發熱、肋膜積水、肺炎(pneumonitis)及呼吸衰竭。試驗 CA209057 中，OPDIVO 治療組中有 7 名病人因感染死亡，包括 1 名為肺炎蟲肺炎，4 名病人因肺栓塞死亡，1 名因邊緣葉腦炎而死亡。兩試驗中，最常見的不良反應(病人的發生率至少為 20%)為疲倦、肌肉骨節疼痛、咳嗽、呼吸困難和食慾減退。

表 16 彙整發生在至少 10% 以上接受 OPDIVO 治療病人的常見特定不良反應。

表 16：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於 Docetaxel 組的特定不良反應(組間差異 ≥5% [全部級別] 或 ≥2% [第 3-4 級] (試驗 CA209017 及 CA209057))

不良反應	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
病人百分比(%)				
呼吸、胸腔與縱膈腔異常				
咳嗽	31	0.7	24	0
代謝及營養失調				
食慾降低	28	1.4	23	1.5
皮膚和皮下組織異常				
搔癢	10	0.2	2.0	0

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

OPDIVO 治療組所觀察到的其他具臨床重要性之不良反應，其發生率與 docetaxel 治療組相當且未列於第 6 節者包括：疲倦/虛弱無力(48% 第 1-4 級，5% 第 3-4 級)、肌肉骨節疼痛(33%)、肋膜積水(4.5%)、肺栓塞(3.3%)。

表 17：≥10% OPDIVO 治療病人發生全部 NCI CTCAE 等級自基期以來惡化以及發生率高於 Docetaxel (組間差異≥5%[所有等級]或≥2%[等級 3-4])的特定實驗室檢測值異常(試驗 CA209017 及 CA209057)

實驗室檢測異常	發生實驗室檢測自基期以來惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	所有等級	等級 3-4	所有等級	等級 3-4
化學檢測				
低血鈉症	35	7	34	4.9
AST 增加	27	1.9	13	0.8
鹼性磷酸酶增加	26	0.7	18	0.8
ALT 增加	22	1.7	17	0.5
肌酸酐增加	18	0	12	0.5
甲狀腺刺激素(TSH)增加 ^b	14	無資料	6	無資料

^a每一項檢測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而得：在 OPDIVO 組(範圍：405 至 417 個病人)和 docetaxel 組(範圍：372 至 390 個病人)。^bTSH: OPDIVO 組 314 個病人和 docetaxel 組 297 個病人。

^b不在 NCI CTCAE v4 之分級內。

試驗 CA209078

試驗 CA209078 是一項第 3 期、隨機分配開放性試驗，評估 nivolumab 治療局部晚期或轉移性鱗狀及非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)的安全性(請參閱臨床試驗(14.3 節))。總共有 504 名(451 名來自中國)病人以 2:1 比例，隨機分配接受每 2 週一次 nivolumab 3 mg/kg (338 名)連續靜脈輸注 60 分鐘，或每 3 週一次靜脈輸注 docetaxel 75 mg/m² (166 名)。

Nivolumab 治療組最常通報(≥5%)的藥物相關不良事件為皮疹(11.6%)、疲倦(9.8%)、ALT 增加(9.5%)、AST 增加(9.5%)、搔癢(8.3%)、食慾降低 (7.4%)、澱粉酶增加 (6.2%)。

Nivolumab 治療組在接受最後一劑藥物後 30 天內，出現從基期惡化為第 3 或第 4 級之實驗室檢測異常的病人比例如下：貧血 3% (皆為第 3 級)、血小板減少症 0.6%、白血球減少症 1.5%、淋巴球減少症 4.3%、嗜中性白血球減少症 1.5%、鹼性磷酸酶增加 1.8%、天門冬胺酸轉胺酶增加 1.5%、丙胺酸轉胺酶增加 1.2%、膽紅素增加 0.6%、澱粉酶增加 4.0%、脂肪酶增加 5.1%、高血鈉症 0.3%、低血鈉症 7.4%、高血鉀症 0.9%、低血鉀症 0.9%、高血鈣症 2.5%、低血鈣症 1.8%、高血鎂症 2.5%、低血鎂症 0.3%。

Nivolumab 治療組最常通報之任何等級藥物相關特定不良事件類別為皮膚(21.1%)、肝臟(18.4%)、內分泌(9.5%)及肺臟(6.5%)。在這些特定不良事件類別中的大多數事件都是可以處理的，通常在給予免疫調節藥物(大多為全身性皮質類固醇)後就會緩解。

試驗 CA209078 的整體安全性與全球族群的安全性大致相當。

腎細胞癌

曾經接受過治療的腎細胞癌

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209025 (一項隨機分配、開放性研究，試驗對象為 803 名患有晚期腎細胞癌且先前於接受至少 1 種抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 治療期間或治療後疾病仍然惡化者，給予 OPDIVO 3 mg/kg 每 2 週一次 (406 名) 或 everolimus 每日 10 mg (397 名) 進行評估(請參閱臨床研究

(第 14.4 節))。接受 OPDIVO 治療者的治療時間中位數為 5.5 個月(範圍：1 天至 29.6 個月)，接受 everolimus 治療者的治療時間中位數為 3.7 個月(範圍：6 天至 25.7 個月)。

因不良反應停用 OPDIVO 治療的發生率為 16%，everolimus 治療組為 19%。接受 OPDIVO 治療者有 44% 病人因不良反應延後給藥。以 OPDIVO 治療的嚴重不良反應發生率為 47%。至少 2% 病人被通報的最常見嚴重不良反應為急性腎臟損傷、肋膜積水、肺炎、腹瀉及高血鈣症。

治療期間或試驗藥物最後一次給藥後 30 天之死亡率於 OPDIVO 治療組為 4.7% 及 everolimus 治療組為 8.6%。

最常見的不良反應(病人的發生率至少為 20%)為虛弱狀態、咳嗽、噁心、皮疹、呼吸困難、腹瀉、便秘、食慾降低、背痛及關節痛。表 18 彙整了發生在至少 15% 接受 OPDIVO 治療者的不良反應。

表 18：發生在≥15%接受 OPDIVO 治療者的第 1-4 級不良反應 (試驗 CA209025)

	OPDIVO (406 名)		Everolimus (397 名)	
	病人百分比(%)			
	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級
不良反應	98	56	96	62
全身性異常與用藥部位狀況				
虛弱狀態 ^a	56	6	57	7
發熱	17	0.7	20	0.8
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	34	0	38	0.5
呼吸困難/運動性呼吸困難	27	3.0	31	2.0
上呼吸道感染 ^b	18	0	11	0
胃腸道異常				
噁心	28	0.5	29	1
腹瀉 ^c	25	2.2	32	1.8
便秘	23	0.5	18	0.5
嘔吐	16	0.5	16	0.5
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^d	28	1.5	36	1.0
搔癢/全身性搔癢	19	0	14	0
代謝及營養失調				
食慾降低	23	1.2	30	1.5
肌肉骨骼及結締組織異常				
關節痛	20	1.0	14	0.5
背痛	21	3.4	16	2.8

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

*虛弱狀況包括首選用語虛弱、活動力減少、疲倦及全身無力。

*包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎及病毒性上呼吸道感染。

*包括結腸炎、小腸結腸炎及胃腸炎。

*包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹狀皮疹、搔癢性皮疹、多形性紅斑及紅斑。

試驗 CA209025 中其他具臨床重要性的不良反應：

全身性異常與用藥部位狀況：周邊水腫/水腫

腸胃道異常：腹部疼痛/不適

肌肉骨骼及結締組織異常：四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛

神經系統異常：頭痛/偏頭痛、周邊神經病變

調查研究：體重減輕

皮膚異常：肢端紅腫症

相較於基期惡化的最常見實驗室檢測值異常（病人發生率≥30%）包括肌酸酐增加、淋巴球減少症、貧血、天門冬胺酸轉胺酶(AST)增加、鹼性磷酸酶增加、低血鈉症、三酸甘油酯增加及高血鉀症。表 19 彙整發生在至少 15% 接受 OPDIVO 治療者的實驗室檢測值異常。

表 19：發生在>15%接受 OPDIVO 治療者的相較於基期惡化之第 1-4 級實驗室檢測值(試驗 CA209025)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級
血液學				
淋巴球減少症	42	6	53	11
貧血	39	8	69	16
化學檢測				
肌酸酐增加	42	2.0	45	1.6
AST 增加	33	2.8	39	1.6
鹼性磷酸酶增加	32	2.3	32	0.8
低血鈉症	32	7	26	6
高血鉀症	30	4.0	20	2.1
低血鈣症	23	0.9	26	1.3

ALT 增加	22	3.2	31	0.8
高血鈣症	19	3.2	6	0.3
血脂				
三酸甘油酯增加	32	1.5	67	11
膽固醇增加	21	0.3	55	1.4

*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而得：OPDIVO 治療組(範圍：259 至 401 名病人)和 everolimus 治療組(範圍：257 至 376 名病人)。

此外，基期甲狀腺刺激素(TSH)<正常值上限的病人中，出現治療引起的甲狀腺刺激素(TSH) 上升>正常值上限的病人比例為 OPDIVO 治療組高於 everolimus 治療組（分別為 26%及 14%）。

過去未曾接受過治療的腎細胞癌

OPDIVO 3 mg/kg 和 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療的安全性已在一項隨機、開放性的試驗 CA209214 中針對 1082 名先前未曾接受過治療的晚期腎細胞癌病人進行評估，病人接受 OPDIVO 3 mg/kg 和 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療，每 3 週一次共 4 次劑量，接著每 2 週一次給予 OPDIVO 3 mg/kg 單一藥物治療(547 名)，或每日口服 sunitinib 50 mg 連續服藥 4 週接著停藥 2 週(此為一週期) (535 名)。^[請參閱臨床試驗(第 14.4 節)]。接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者的治療持續時間中位數為 7.9 個月(範圍：1 天至 21.4^a 個月)，接受 sunitinib 治療者則為 7.8 個月(範圍：1 天至 20.2^a 個月)。在這項試驗中，57%病人使用 OPDIVO 併用 ipilimumab 超過 6 個月，38%病人使用 OPDIVO 併用 ipilimumab 長達一年以上。

接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人有 31%因不良反應停用試驗治療，接受 sunitinib 治療的病人中則有 21%。接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人有 54%而接受 sunitinib 治療的病人中則有 43%因不良反應延後試驗治療。接受 sunitinib 治療的病人有 53%需要降低劑量；而接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人則不允許降低劑量。接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人有 59%而接受 sunitinib 治療的病人則有 43%出現嚴重不良反應。被通報的最常見嚴重不良反應(發生率至少 2%)在接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人為腹瀉、發燒、肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、腦下垂體炎、急性腎臟受損、呼吸困難、腎上腺功能不全及結腸炎；在接受 sunitinib 治療的病人為肺炎(pneumonia)、肋膜積水和呼吸困難。

最常見的不良反應(發生於至少 20%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人)為疲倦、皮疹、腹瀉、肌肉骨骼疼痛、搔癢、噁心、咳嗽、發燒、關節痛及食慾降低。表 20 彙整了發生在至少 15%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者的不良反應。

表 20：發生在>15%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者的第 1-4 級不良反應 (試驗 CA209214)

	OPDIVO 併用 ipilimumab (547 名)		Sunitinib (535 名)	
	病人百分比(%)			
	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級
不良反應	99	65	99	76
全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦*	58	8	69	13

發燒	25	0.7	17	0.6
水腫 ^b	16	0.5	17	0.6
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽/有痰性咳嗽	28	0.2	25	0.4
呼吸困難/運動性呼吸困難	20	2.4	21	2.1
胃腸道異常				
腹瀉	38	4.6	58	6
噁心	30	2.0	43	1.5
嘔吐	20	0.9	28	2.1
腹痛	19	1.6	24	1.9
便秘	17	0.4	18	0
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 ^c	39	3.7	25	1.1
搔癢/全身性搔癢	33	0.5	11	0
內分泌異常				
甲狀腺功能低下	18	0.4	27	0.2
神經系統異常				
頭痛	19	0.9	23	0.9
代謝及營養失調				
食慾降低	21	1.8	29	0.9
肌肉骨骼及結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 ^d	37	4.0	40	2.6
關節痛	23	1.3	16	0

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

^a包括虛弱。

^b包括周邊水腫、周邊腫脹。

^c包括痤瘡性皮膚炎、水泡性皮膚炎及剝落性皮膚炎、藥物疹，皮疹包括剝落性、紅斑性、濾泡性、全身性、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性、及膿皰性、固定型藥物疹。

^d包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛、脊椎痛。

相較於基期惡化的最常見實驗室檢測值異常(接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人發生率≥30%)包括脂肪酶增加、貧血、肌酸酐增加、ALT 增加、AST 增加、低血鈉症、澱粉酶增加及淋巴球減少症。表 21 彙整發生在至少 15% 接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者的實驗室檢測值異常。

表 21：發生在>15%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者的相較於基期惡化之第 1-4 級實驗室檢測值(試驗 CA209214)

實驗室檢測異常	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
	OPDIVO 併用 ipilimumab		Sunitinib	
	第 1-4 級	第 3-4 級	第 1-4 級	第 3-4 級
血液學				
貧血	43	3.0	64	9
淋巴球減少症	36	5	63	14
化學檢測				
脂肪酶增加	48	20	51	20
肌酸酐增加	42	2.1	46	1.7
ALT 增加	41	7	44	2.7
AST 增加	40	4.8	60	2.1
澱粉酶增加	39	12	33	7
低血鈉症	39	10	36	7
鹼性磷酸酶增加	29	2.0	32	1.0
高血鉀症	29	2.4	28	2.9
低血鈣症	21	0.4	35	0.6
低血鎂症	16	0.4	26	1.6

^a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而得：OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療組(範圍：490 至 538 名病人)和 sunitinib 治療組(範圍：485 至 523 名病人)。

此外，在基期 TSH≤正常值上限的病人中，OPDIVO 和 Ipilimumab 併用治療組出現治療引起的 TSH 上升>正常值上限之比例低於 sunitinib 治療組(分別為 31%及 61%)。

復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209141 (一項隨機分配、活性對照、開放性之多中心研究，試驗對象為先前曾接受一種含鉑藥物治療期間或治療 6 個月內惡化之復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人) 進行評估 [請參閱臨床試驗(14.5)]。病人接受 OPDIVO 3 mg/kg 每 2 週一次 60 分鐘之靜脈輸注 (236 名)，或由試驗醫師選擇藥物，可能給予：

- cetuximab 起始劑量 400mg/m²後，接著給予每週 IV 250 mg/m² (13 名)
- 或給予 methotrexate 每週 IV 40 - 60 mg/m² (46 名)，或
- 給予 docetaxel 每週 IV 30 - 40 mg/m² (52 名)。

OPDIVO 治療組的治療時間中位數為 1.9 個月(範圍：1 天至 16.1*月)。本試驗有 18%病人接受 OPDIVO 治療超過 6 個月，2.5%病人接受 OPDIVO 治療超過 1 年。

CA209141 排除下列疾病之病人：活躍自體免疫疾病、需接受全身性免疫抑制劑治療的病症、復發或轉

移性鼻咽癌、未知原發性組織學、唾液腺或非鱗狀組織學(例如，黏膜黑色素瘤)的鱗狀細胞癌。

所有進入隨機分配之病人的年齡中位數為 60 歲(範圍：28 至 83 歲)；OPDIVO 治療組年齡 ≥65 歲者占 28%及對照組年齡 ≥65 歲者占 37%，83%為男性及 83%為白人，12%為亞洲人及 4%為黑人。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (20%)或 1 分 (78%)，45%病人先前曾接受過一種全身性藥物治療，其餘 55%病人先前曾接受兩種或更多種藥物治療，且 90%病人先前曾接受放射治療。

因不良反應而停用 OPDIVO 的病人有 14%，延後給藥者有 24%。OPDIVO 治療組病人的嚴重不良反應發生率為 49%。OPDIVO 治療組最常被通報之至少 2%發生率的嚴重不良反應為肺炎、呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸道感染及敗血症。頭頸部鱗狀細胞癌病人發生的不良反應及實驗室檢測異常大致與黑色素瘤及非小細胞肺癌相似。OPDIVO 治療組中發生率至少 10%相較於試驗醫師決定藥物組有更高的發生率其最常見不良反應為咳嗽及呼吸困難。

發生在至少 10%接受 OPDIVO 治療病人最常見的實驗室檢測異常且相較於試驗醫師選擇之治療方式有更高的發生率為鹼性磷酸酶增加、澱粉酶增加、高血鈣、高血鉀、甲狀腺刺激素(TSH)增加。

典型何杰金氏淋巴瘤

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209205 及 CA209039(試驗對象為 266 名患有典型何杰金氏淋巴瘤成人(試驗 CA209205 納入 243 名病人，試驗 CA209039 納入 23 名病人)靜脈輸注給予 OPDIVO 3 mg/kg 每 2 週一次)進行評估。持續治療至疾病惡化、達到最大臨床利益或發生無法接受之毒性。

病人年齡中位數為 34 歲(範圍 18 至 72 歲)，98%的病人曾接受自體 HSCT，無病人曾接受異體 HSCT，74%的病人曾接受 brentuximab vedotin。曾接受全身性治療次數中位數為 4 次 (範圍：2 至 15 次)。OPDIVO 治療劑量(週期)中位數為 23(範圍：1 至 48)，治療期間中位數為 11 個月(範圍：0 至 23 個月)。

有 7%的病人因不良反應而停用 OPDIVO。34%的病人因不良反應而延後給藥。26%的病人發生嚴重不良反應。至少 1%病人被通報的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)、輸注相關反應、發熱、結腸炎或腹瀉、肋膜積水、肺炎(pneumonitis)及皮疹。

11 名病人死於疾病惡化以外的原因：3 名病人於 OPDIVO 最後一次用藥 30 天內因不良反應死亡、2 名病人於完成 nivolumab 治療後 8 至 9 個月因感染死亡及 6 名病人因異體 HSCT 併發症而死亡。

所有病人最常見的不良反應(發生率至少為 20%)為上呼吸道感染、疲倦、咳嗽、腹瀉、發熱、肌肉骨骼疼痛、皮疹、噁心及搔癢。

表 22 彙整了於安全性族群中發生率至少 10%的不良反應(除了實驗室檢測值)。

表 22：發生於≥10% cHL 病人非實驗室不良反應(試驗 CA209205 和 CA209039)

	OPDIVO cHL 安全性族群 (n=266)	
	病人百分比(%)	
不良反應 ^a	所有等級	第 3-4 級
全身性異常與用藥部位狀況		
疲倦 ^b	39	1.9
發熱	29	<1
胃腸道異常		
腹瀉 ^c	33	1.5
噁心	20	0
嘔吐	19	<1

腹痛 ^d	16	<1
便秘	14	0.4
感染		
上呼吸道感染 ^e	44	0.8
肺炎/支氣管肺炎 ^f	13	3.8
鼻塞	11	0
呼吸道、胸腔和縱膈異常		
咳嗽/有痰性咳嗽	36	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	15	1.5
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ^g	24	1.5
搔癢	20	0
肌肉骨骼與結締組織異常		
肌肉骨骼疼痛 ^h	26	1.1
關節痛	16	<1
內分泌異常		
甲狀腺功能低下/甲狀腺炎	12	0
神經系統異常		
頭痛	17	<1
周邊神經病變 ⁱ	12	<1
損傷、中毒與手術併發症		
輸注相關反應	14	<1

毒性分級依據 NCI CTCAE v4。

^a包括發生於最後一劑 OPDIVO 後 30 天內的事件，不論原因為何。發生免疫媒介性不良反應後，若在完成初期 OPDIVO 療程後之 30 天內重新給藥時，發生下述情形，則納入該反應。

^b包括無力。

^c包括結腸炎。

^d包括腹部不適與上腹痛。

^e包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎與鼻竇炎。

^f包括細菌性肺炎、黴菌肺炎、肺炎囊腫肺炎。

^g包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、剝落性皮膚炎，以及皮疹包括斑疹、丘疹狀、斑丘狀、搔癢性、剝落性或痤瘡性。

^h包括背痛、骨節痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛與肢體疼痛。

ⁱ包括感覺過度、感覺減退、感覺異常、不悅異常感、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變與多發性神經病變。這些數字特指於治療後出現之事件。

有關臨床上重要不良反應之其他資訊：

免疫媒介性肺炎：試驗 CA209205 與 CA209039 中，接受 OPDIVO 治療者的肺炎(包含間質性肺炎)發生

率為 6.0%(16/266)。接受 OPDIVO 治療者的免疫媒介性肺炎發生率為 4.9%(13/266)(1 名第 3 級及 12 名第 2 級)。發病時間中位數為 4.5 個月(範圍：5 天至 12 個月)。13 名接受全身性皮質類固醇的病人中，12 名獲得緩解。4 名病人因肺炎永久停用 OPDIVO。8 名持續使用 OPDIVO (3 名病人於延後給藥後持續使用)的病人中，其中 2 名肺炎腹瀉。

周邊神經病變：試驗 CA209205 與 CA209039 中，接受 OPDIVO 治療的全部病人中，有 14% (31/266) 病人通報治療後出現之周邊神經病變。28 名(11%)病人為新發生的周邊神經病變，40 名病人中的 3 名自基期起神經惡化。所有事件為第 1 或 2 級，除了 1 名(<1%)為第 3 級事件。發病時間中位數為 50 天(範圍：1 至 309 天)。

使用 OPDIVO 後進行異體 HSCT 病人之併發症：試驗 CA209205 及試驗 CA209039 中，有 17 名接受 OPDIVO 治療後進行異體 HSCT 的 cHL 病人中，有 6 名(35%)病人死於移植相關併發症。5 名病人死於嚴重(第 3 至 4 級)或難治 GVHD。2 名(12%)病人發生超急性 GVHD 及 5 名(29%)病人通報發生第 3 級或更高等級之 GVHD。1 名病人發生肝靜脈栓塞疾病(VOD)，此位病人曾接受含低強度前置治療之異體 HSCT，並因 GVHD 與多重器官衰竭死亡。

表 23 彙整於≥10%之 cHL 病人發生或惡化的實驗室檢測值異常。最常見(發生率至少為 20%)治療後出現之實驗室事件為血細胞減少、肝功能異常和脂肪酶升高。其他常見(發生率至少為 10%)異常發現包含肌酸酐增加、電解質異常和澱粉酶升高。

表 23：發生於≥10%接受 OPDIVO 治療之 cHL 病人的自基期起惡化的實驗室檢測值異常(試驗 CA209205 和 CA209039)

	OPDIVO cHL 安全性族群 ^a (n=266)	
	病人百分比 ^b	
實驗室檢測異常	所有等級	第 3-4 級
血液學		
白血球減少	38	4.5
嗜中性白血球減少	37	5
血小板減少	37	3.0
淋巴球減少	32	11
貧血	26	2.6
化學 ^c		
AST 增加	33	2.6
ALT 增加	31	3.4
脂肪酶增加	22	9
鹼性磷酸酶增加	20	1.5
低血鈉	20	1.1
低血鉀	16	1.9
肌酸酐增加	16	<1
低血鈣	15	<1
低血鎂	14	<1
低血鉀	15	1.5
澱粉酶增加	13	1.5
膽紅素升高	11	1.5

^a 安全性族群之可評估病人人數範圍為 203 人至 266 人。

^b 包括發生於最後一劑 OPDIVO 後 30 天內的事件。發生免疫媒介性不良反應後，若在完成初期 OPDIVO 療程後之 30 天內重新給藥時，發生下述情況，則納入該反應。

^c 此外，於安全性族群中，可評估之 69 名病人中，有 27 名(39%)通報發生空腹高血糖(均為第 1-2 級)及 11 名(16%)通報發生空腹低血糖(均為第 1-2 級)。

泌尿道上皮癌

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209275(一項單臂試驗)，對象為 270 名接受含鉑化學治療期間或之後疾病惡化、或在以含鉑化學治療作為術前輔助性或術後輔助性治療 12 個月內疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌之病人，每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg，直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。治療時間中位數為 3.3 個月(範圍：0 至 13.4)。有 46%病人因不良反應延後給藥。

有 14 名(5.2%)病人非死於疾病惡化，其中含 4 名(1.5%)病人死於肺炎或因 OPDIVO 治療導致之心血管衰竭。有 17%病人因不良反應中斷治療。嚴重不良反應發生於 54%病人。最常見的嚴重不良反應(至少 2% 病人通報發生)為泌尿道感染、敗血症、腹瀉、小腸阻塞與整體生理健康衰退。

有 25 名(9%)病人因免疫媒介性不良反應而接受至少每天口服 40 mg prednisone 或等效劑量(請參閱警語及注意事項[5])。

最常見的不良反應(至少 20%病人通報發生)為疲倦、骨骼肌肉疼痛、噁心與食慾減退。

表 24 彙整發生在 10%以上病人的不良反應。

表 24：發生在≥10%病人的不良反應(試驗 CA209275)

	OPDIVO 泌尿道上皮癌 病人百分比(%)	
	所有等級	第 3-4 級
不良反應	99	51
全身性異常與用藥部位狀況		
虛弱/疲倦/不適	46	7
發熱/腫瘤相關性發燒	17	0.4
水腫/周邊水腫/周邊腫脹	13	0.4
感染及寄生蟲感染		
泌尿道感染/大腸桿菌屬/真菌泌尿道感染	17	7
呼吸道、胸部與縱膈異常		
咳嗽/痰性咳嗽	18	0
呼吸困難/運動性呼吸困難	14	3.3
胃腸道異常		
噁心	22	0.7
腹瀉	17	2.6
便秘	16	0.4
腹痛 ^a	13	1.5
嘔吐	12	1.9
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 ^b	16	1.5
搔癢	12	0
骨骼肌肉與結締組織異常		

骨骼肌肉疼痛 ^c	30	2.6
關節痛	10	0.7
代謝及營養失調		
食慾減退	22	2.2
內分泌失調		
甲狀腺異常 ^d	15	0

毒性分級依據 NCI CTCAE v4。

^a 包括腹部不適、下及上腹痛。

^b 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、大皰性皮膚炎，及全身性、斑疹狀、斑丘狀或搔癢性皮疹。

^c 包括背痛、骨頭痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼不舒服、肌痛、脖子痛、肢端痛及脊椎痛。

^d 包括自體免疫甲狀腺炎、血中 TSH 降低、血中 TSH 增加、甲狀腺功能亢進症、甲狀腺功能低下症、甲狀腺炎、甲狀腺素降低、游離甲狀腺素增加、甲狀腺素增加、游離三碘甲狀腺素增加、三碘甲狀腺素增加。

表 25：發生在≥10%病人基期起發生惡化的實驗室檢測值異常(試驗 CA209275)

檢測	OPDIVO 泌尿道上皮病 ^a	
	病人百分比(%)	
	所有等級	第 3-4 級
血液學		
淋巴球減少	42	9
貧血	40	7
血小板減少	15	2.4
白血球減少	11	0
化學檢測		
高血糖	42	2.4
低血鈉	41	11
肌酸酐增加	39	2.0
鹼性磷酸酶增加	33	5.5
低血鈣	26	0.8
AST 增加	24	3.5
高血鉀	19	1.2
ALT 增加	18	1.2
低血鎂	16	0
脂肪酶增加	20	7
澱粉酶增加	18	4.4

^a 每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：範圍 84 至 256 名病人。

無法切除的晚期或復發性胃癌

試驗 ONO-4538-12 對象為患有無法切除的晚期或復發性胃癌且對標準治療有抗藥性或無法耐受之病人，每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 直到疾病惡化或發生無法接受之毒性。總計有 330 名病人進入安全性分析，治療時間中位數為 1.92 個月(範圍：0 至 19.5)。其中有 25 名(7.6%)病人在治療期間或最後一次用藥後 28 天內死亡，嚴重不良反應發生於 39.7%病人，7.0%的病人因不良反應而停用 OPDIVO，有 300 名

(90.9%)病人出現不良反應，141 名(42.7%)病人出現藥物不良反應(包括實驗室檢測異常)。常見的藥物不良反應(發生率≥5%)有搔癢(30 名病人，9.1%)、腹瀉(23 名病人，7.0%)、皮疹(19 名病人，5.8%)及疲倦(18 名病人，5.5%)。未通報發生率≥10%之藥物不良反應(依核准數據)。

肝細胞癌

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209040 評估(一項開放性、多中心試驗，試驗對象為 145 名患有晚期肝細胞癌且 Child-Pugh A 肝硬化，接受 sorafenib 治療病情惡化或不耐受 sorafenib 之次族群病人)。病人之 AST 和 ALT 須不超過正常上限值 5 倍且總膽紅素低於 3 mg/dL。OPDIVO 曝藥時間中位數為 5.26 個月。

於晚期肝細胞癌病人觀察到之毒性數據與其他癌症大致相似，除了較高發生率的轉氨酶及膽紅素升高。接受 OPDIVO 治療病人中，導致 35 名(24.1%)有治療後出現之第 3 或 4 級 AST、19 名(13.1%)有治療後出現之第 3 或 4 級 ALT 及 16 名(11.0%)有治療後出現之第 3 或 4 級膽紅素。有 6 名(4.1%)病人因免疫媒介性肝炎需要接受全身性皮質類固醇治療。

曾經接受治療的 MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌

OPDIVO 的單一用藥或併用 Ipilimumab 治療的安全性已於試驗 CA209142(一項多中心、非隨機、多個平行試驗世代(cohort)、開放性研究)進行評估。於 CA209142 中，74 名轉移性大腸直腸癌病人接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 治療直到疾病惡化或無法接受毒性為止，119 名轉移性大腸直腸癌病人於以 21 天為單位的週期的第 1 天接受 OPDIVO 3 mg/kg 和 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療共 4 個週期，之後為每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 治療直到疾病惡化或無法接受毒性為止(請參閱臨床研究(第 14.10 節))。

因不良反應導致 13%病人停用 OPDIVO 及 45%病人延後給藥。嚴重不良反應發生於 47%病人。最常見的嚴重不良反應(至少 2%病人通報發生)為結腸炎/腹瀉、肝臟事件、腹痛、急性腎臟損傷、發熱及脫水。最常見的不良反應(至少 20%病人通報發生)為疲倦、腹瀉、發熱、肌肉骨骼疼痛、腹痛、搔癢、噁心、皮疹、食慾降低及嘔吐。

表 26 彙整發生在至少 10%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療之病人的不良反應。表 27 彙整發生在至少 10%接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療之病人，自基礎期起惡化的實驗室檢測。依照試驗 CA209142 之設計，下表所述之數據無法用於鑑別兩個試驗世代間之任何不良反應之統計上顯著差異。

表 26：發生在≥10%病人的不良反應(試驗 CA209142)

	OPDIVO MSI-H/dMMR 世代 (74 名)		OPDIVO 併用 Ipilimumab MSI-H/dMMR 世代 (119 名)	
	病人百分比(%)			
不良反應	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級

全身性異常與用藥部位狀況				
疲倦 ^a	54	5	49	6
發熱	24	0	36	0
水腫 ^b	12	0	7	0
胃腸道異常				
腹瀉	43	2.7	45	3.4
腹痛 ^c	34	2.7	30	5
噁心	34	1.4	26	0.8
嘔吐	28	4.1	20	1.7
便秘	20	0	15	0
骨骼肌肉與結締組織異常				
骨骼肌肉疼痛 ^d	28	1.4	36	3.4
關節痛	19	0	14	0.8
皮膚與皮下組織異常				
搔癢	19	0	28	1.7
皮疹 ^e	23	1.4	25	4.2
皮膚乾燥	7	0	11	0
感染與寄生蟲感染				
上呼吸道感染 ^f	20	0	9	0
代謝及營養失調				
食慾降低	14	1.4	20	1.7
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽	26	0	19	0.8

呼吸困難	8	1	13	1.7
神經系統異常				
頭痛	16	0	17	1.7
頭暈	14	0	11	0
內分泌異常				
高血糖	19	2.7	6	1
甲狀腺功能低下	5	0	14	0.8
甲狀腺功能亢進	4	0	12	0
各項檢查				
體重減輕	8	0	10	0
精神疾病				
失眠	9	0	13	0.8

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

^a 包括無力。

^b 包括周邊水腫和周邊腫脹。

^c 包括上腹痛、下腹痛和腹部不適。

^d 包括背痛、肢端痛、肌痛、頸痛及骨骼痛。

^e 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、以及皮疹如丘疹狀、紅斑性及全身性。

^f 包括鼻咽炎和鼻炎。

在試驗 CA209142 接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療之其他臨床重要不良反應(通報發生於<10%病人)

為：腦炎(0.8%)、壞死性肌炎(0.8%)和葡萄膜炎(0.8%)。

表 27：發生在≥10%病人自基期起惡化的實驗室檢測值異常(試驗 CA209142)

	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 ^a			
實驗室檢測異常	OPDIVO MSI-H/dMMR 世代 (74 名)		OPDIVO + Ipilimumab MSI-H/dMMR 世代 (119 名)	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
血液學				
貧血	50	7	42	9
血小板減少症	16	1.4	26	0.9
淋巴球減少症	36	7	25	6
嗜中性白血球減少症	20	4.3	18	0
化學檢測				
AST 增加	31	1.4	40	12
脂肪酶增加	33	19	39	12
澱粉酶增加	16	4.8	36	3.4
ALT 增加	32	2.8	33	12
鹼性磷酸酶增加	37	2.8	28	5
低血鈉症	27	4.3	26	5
肌酸酐增加	12	0	25	3.6
高血鉀症	11	0	23	0.9
膽紅素增加	14	4.2	21	5
低血鎂症	17	0	18	0
低血鈣症	19	0	16	0
低血鉀症	14	0	15	1.8

^a 每項檢測的發生率乃根據可同時提供基礎期和至少一項試驗期間實驗室測量值的病人人數而得：可評估病人數範圍於 OPDIVO 世代為 62 至 71 名而於 OPDIVO 併用 ipilimumab 世代為 87 至 114 名。

無法切除的晚期或復發性食道鱗狀細胞癌

試驗 ONO-4538-24/BMS CA20947373 乃針對接受 fluoropyrimidine 併用含鉑化學治療後有抗藥性或無法耐受

的食道癌病人，每 2 週給予 OPDIVO 240 mg 一次，直到疾病惡化或發生無法耐受之毒性為止。

總計有 192 名病人接受 OPDIVO 治療，治療時間中位數為 2.69 個月(範圍：0.0 至 29.2 個月)。其中有 14 名 (7.3%) 病人在治療期間或最後一次用藥後 28 天內死亡。嚴重不良反應發生於 57 名 (29.7%) 病人，24 名 (12.5%) 病人因不良反應而停用 OPDIVO，有 172 名 (89.6%) 病人出現不良反應，129 名 (67.2%) 病人出現藥物不良反應 (包括實驗室檢測異常)。

最常見的藥物不良反應 (發生率 ≥ 5%) 為皮疹 (23 名病人，12.0%)、腹瀉 (20 名病人，10.4%)、甲狀腺功能低下 (17 名病人，8.9%)、搔癢 (17 名病人，8.9%)、食慾下降 (15 名病人，7.8%)、發燒 (15 名病人，7.8%) 及疲倦 (14 名病人，7.3%)。

表 28：發生在 ≥ 10% 接受 OPDIVO 治療的病人，且發生率高於對照組的特定不良反應 (組間差異 ≥ 5% [全部級別] 或 ≥ 2% [第 3-4 級] (試驗 ONO-4538-24))

不良反應	OPDIVO (n=192)		Control (n=194)	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
	病人百分比 (%)			
皮膚和皮下組織異常				
搔癢	12	0	6	0

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

表 29：≥ 10% OPDIVO 治療組病人發生全部 NCI CTCAE 等級自基期以來惡化以及發生率高於對照組 (組間差異 ≥ 5% [全部級別] 或 ≥ 2% [第 3-4 級] (試驗 ONO-4538-24))

實驗室檢測異常	發生實驗室檢測自基期以來惡化的病人百分比 ^a			
	OPDIVO (n=192)		Control (n=194)	
	所有等級	第 3-4 級	所有等級	第 3-4 級
化學檢測				
肌酸酐增加	80	0.5	68	0.5
AST 增加	40	6.8	31	1.0
鹼性磷酸酶增加	33	5.2	22	1.0
ALT 增加	32	5.7	21	2.1
高血鈣症	21	6.8	14	3.1
甲狀腺刺激素 (TSH) 增加 ^a	20	N/A	14	N/A
TSH 減少 ^a	13	N/A	3.6	N/A

^a 不在 NCI CTCAE v4 之分級內。

[日本人與西方人不良反應比例差異]

在患有無法切除或轉移性黑色素瘤的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗 A 與試驗 CA209037。

試驗 A 為一項開放性單臂無對照組臨床試驗。試驗納入 35 名曾接受含 dacarbazine 化學治療的無法切除第 III/IV 期或復發性惡性黑色素瘤病人。合格受試者每三週接受一次 Nivolumab 2 mg/kg，以 6 週為一個治療週期。

3 級或以上的系統器官分類不良反應由試驗主持人評估，試驗 A (日本人)發生率高於試驗 CA209037 (西方人)的反應如下(試驗間差異 $\geq 3\%$)：胃腸道異常(日本病人發生率：5.7%)、肝膽異常(日本病人發生率：5.7%)及檢驗值異常(日本病人發生率：17.1%)。

在患有轉移性鱗狀非小細胞肺癌的日本人和西方人之不良反應結果資料分別來自試驗 B 與試驗 CA209017。

試驗 B 為一項開放性、無對照組試驗，試驗納入 35 名不適合接受放療且對含鉑化療具有抗藥性之第 IIIb/IV 期或復發性鱗狀非小細胞肺癌日本病人，評估接受每 2 週一次靜脈輸注 Nivolumab 3 mg/kg 的療效(整體反應率)與安全性。

3 級或以上的系統器官分類不良反應，試驗 B (日本人)發生率高於試驗 CA209017 (西方人)的反應如下(試驗間差異 $\geq 3\%$)：檢驗值異常(日本病人發生率：5.7%)。

6.2 上市後經驗

下列所述不良反應已於 OPDIVO 上市後使用證實。因這類不良反應為由無法確認數量之人群主動通報，可能無法可靠地評估發生頻率或建立藥物暴露因果關係。

眼部異常：原田氏症(Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome)

異體 HSCT 後接受 OPDIVO 治療之併發症：難治、重度急性及慢性的移植植物抗宿主疾病(GVHD)

血液及淋巴系統：噬血球形淋巴組織增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis) (包括致命案例)、自體免疫溶血性貧血(包括致命案例)

6.3 免疫原性

如同所有的治療性蛋白質，此藥物也可能產生免疫原性。

接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 單一藥物治療且可評估是否帶有抗 nivolumab 抗體的 2085 名病人中，以電化學冷光法(electrochemiluminescent assay)檢測治療產生的抗-nivolumab 抗體在 233 名病人(11.2%)身上呈陽性。15 名病人(0.7%)被檢測出對抗 nivolumab 的中和抗體。未有任何證據顯示因形成抗-nivolumab 抗體而改變藥物動力學特性或輸注反應發生率增加。

接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療且可評估是否帶有抗-nivolumab 抗體的病人中，每 3 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg 的抗-nivolumab 抗體發生率為 26% (132/516)，而每 2 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週使用一次 ipilimumab 1 mg/kg 的抗-nivolumab 抗體發生率為 36.7% (180/491)，以及每 3 週一次使用 OPDIVO 1 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 3 mg/kg 的抗-nivolumab 抗體發生率為 38% (149/394)。對抗 nivolumab 的中和抗體於每 3 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg 的病人發生率為 0.8% (4/516)，每 2 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週使用一次 ipilimumab 1 mg/kg 的病人發生率為 1.4% (7/491)，以及每 3 週一次使用 OPDIVO 1 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 3 mg/kg 的病人發生率為 4.6% (18/394)。

接受每 3 週一次使用 OPDIVO 360 mg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 及 2 個週期含鉑雙藥化學治療

且可評估是否帶有抗-nivolumab 抗體的非小細胞肺癌病人中，抗-nivolumab 抗體發生率為 33.8% (104/308)；抗-nivolumab 中和抗體發生率為 2.6% (8/308)。

整體而言，未有任何證據顯示因形成抗-nivolumab 抗體而使輸注反應發生率增加或對療效造成明顯影響。

抗體形成之偵測高度仰賴檢定方法的敏感度和專一性。此外，檢定中觀察到的抗體(包括中和抗體)陽性率可能會受到許多因素影響，包括檢定方法、檢體處理方式、採樣時間、併用藥物及潛在疾病。基於這些原因，比較 OPDIVO 的抗體發生率與其他藥物的抗體發生率可能會造成誤導。

7 藥物交互作用

尚未正式進行 OPDIVO 的藥物動力學藥物交互作用研究。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

根據其作用機轉和動物試驗資料，當對孕婦投予 OPDIVO，可能會對胎兒造成傷害[請參閱作用機轉(12.1)]。在動物生殖研究中，對馬來猴從器官形成開始到生產期間投予 nivolumab，導致流產和早產胎兒死亡情形增加[請參閱資料]。已知人類 IgG4 會通過胎盤障壁，nivolumab 亦為一種免疫球蛋白 G4 (IgG4)；因此，nivolumab 可能會從母體傳遞到發育中的胎兒。OPDIVO 對第二及第三孕期的影響可能較大。目前尚無可說明此藥物相關風險的人類研究資料。應告知孕婦本品對胎兒的潛在風險。

目前不清楚對適用族群之重大先天缺陷和流產的背景風險；不過，在美國一般族群中，臨床上確認懷孕的背景風險分別是重大先天缺陷為 2%-4%，以及流產為 15%-20%。

資料

動物資料

PD-1/PD-L1 途徑的一項核心作用為透過維持母體對胎兒的免疫耐受性來持續孕期。已在懷孕鼠模型證明，阻斷 PD-L1 信號會破壞對胎兒的耐受性並導致流產的增加。從器官形成開始到生產期間，對猴子每週投予兩次 nivolumab (其曝藥量比接受 nivolumab 3 mg/kg 臨床劑量所觀察到之曝藥量高出 9 至 42 倍 [根據血中濃度時間曲線下面積，AUC])，以評估 nivolumab 對產前和產後發育的影響。投予 nivolumab 會導致非劑量相關的自然流產和新生兒死亡增加。根據其作用機轉，胎兒暴露於 nivolumab 可能會使免疫調節性異常或正常免疫反應改變的風險增加，在 PD-1 基因剔除小鼠中曾發生免疫調節性異常。接受 nivolumab 治療的馬來猴存活子代中 (32 隻中有 18 隻相較於未給藥組 16 隻有 11 隻)，產後 6 個月期間並未出現明顯畸形且未對神經行為、免疫學和臨床病理學參數造成影響。

8.2 哺乳

風險摘要

目前不清楚 OPDIVO 是否會分泌至人體乳汁中。由於許多藥物(包括抗體)會分泌至人體乳汁中，且因為 OPDIVO 對接受哺乳的嬰兒可能造成嚴重不良反應，建議孕婦在接受 OPDIVO 治療期間停止哺乳。

8.3 具有生育能力的男性與女性

避孕

根據作用機轉，對孕婦投予 OPDIVO 可能會對胎兒造成傷害[請參閱特殊族群之使用 (第 8.1 節)]。建議具生育能力的女性病人，在接受 OPDIVO 治療期間應採用高度有效的避孕措施，在使用最後一劑 OPDIVO 之後亦應繼續避孕至少 5 個月。

8.4 兒童使用

OPDIVO 的安全性和療效尚未建立於年齡小於 18 歲的兒童病人。

8.5 老年人使用

試驗 CA209017、CA209057、CA209066、CA209025 及 CA209067 中隨機分配接受 OPDIVO 單一藥物治療的 1359 名病人，39% 病人為 65 歲(含)以上及 9% 病人為 75 歲(含)以上。在這些試驗中，年長病人與年輕病人在整體安全性和療效上並無差異。

在試驗 CA209275(泌尿道上皮癌)中，55% 病人為 65 歲(含)以上及 14% 病人為 75 歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。

在試驗 CA209238(黑色素瘤之輔助治療)中，26% 病人為 65 歲(含)以上及 3% 病人為 75 歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性或療效上並無整體差異。

試驗 CA209037、CA209205、CA209039、CA209141、CA209040 及 CA209142 並未納入充足 65 歲(含)以上的病人數以判斷是否與年輕病人反應有所差異。

試驗 CA209067 中隨機分配接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的 314 名病人中，41% 病人為 65 歲(含)以上及 11% 病人為 75 歲(含)以上。在此試驗中，年長病人與年輕病人在安全性和療效上並無整體差異。

試驗 CA209214(腎細胞癌)中隨機分配接受 nivolumab 3 mg/kg 和 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療的 550 名病人中，38% 病人為 65 歲(含)以上及 8% 病人為 75 歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。在中度或重度風險之年長病人並無整體療效差異的報導。

試驗 CA209227(非小細胞肺癌)中隨機分配接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 治療的 576 名病人中，48% 病人為 65 歲(含)以上及 10% 病人為 75 歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。然而與全體受試者相比，75 歲以上受試者有較高比例因不良反應而退出治療(全體受試者 18%；75 歲以上受試者 29%)。在 CA209227 主要療效分析群體(PD-L1 ≥ 1%)，隨機分配以每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 治療的 396 名病人中，199 名未滿 65 歲病人的整體存活率風險比為 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風險比則為 0.91 (95%信賴區間：0.72, 1.15) [請參閱臨床研究(第 14.3 節)]。

試驗 CA2099LA(非小細胞肺癌)中隨機分配接受每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 及每 3 週一次含鉑雙藥化療(2 個週期)的 361 名病人中，51% 病人為 65 歲(含)以上及 10% 病人為 75 歲(含)以上。在年長病人與年輕病人間並無整體安全性差異的報導。然而與全體受試者相比，75 歲以上受試者有較高比例因不良反應而退出治療(全體受試者 24%；75 歲以上受試者 43%)。僅接受化學治療的 75 歲以上病人因不良反應導致的停藥率為 16%，而整體僅接受化學治療病人因不良反應導致的停藥率則為 13%。根據一項針對試驗 CA2099LA 中 361 位隨機分配接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 與含鉑雙藥化療的整體存活期更新分析結果，176 名未滿 65 歲病人的整體存活期風險比為 0.61 (95%信賴區間：0.47, 0.80)，185 名 65 歲以上病人的整體存活期風險比則為 0.73 (95%信賴區間：0.56, 0.95)。

8.6 腎功能不全

根據群體藥物動力學分析，對腎功能不全病人並無劑量調整之建議[請參閱臨床藥理學(第 12.3 節)]。

8.7 肝功能不全

根據群體藥物動力學分析，對輕度或中度肝功能不全病人並無劑量調整之建議。目前尚未針對重度肝功能不全的病人進行 OPDIVO 的研究[請參閱臨床藥理學(第 12.3 節)]。

10 藥物過量

無 OPDIVO 藥物過量之資訊。

11 藥物說明

Nivolumab 是一種人類單株抗體，它能阻斷 PD-1 與其配體 PD-L1 和 PD-L2 之間的交互作用。Nivolumab 是一種 IgG4 kappa 免疫球蛋白，經計算其分子質量約為 146 kDa。在重組中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞株表現。

OPDIVO 是一種無菌、不含防腐劑、無熱原、澄清至乳白色、無色至淺黃色的液體，可能含有少數顆粒物。OPDIVO 靜脈輸注用注射液以單次使用小瓶提供。每毫升 OPDIVO 溶液含有 nivolumab 10 mg、mannitol (30 mg)、pentetic acid (0.008 mg)、polysorbate 80 (0.2 mg)、sodium chloride (2.92 mg)、sodium citrate dihydrate (5.88 mg) 和注射用水 USP。可能包含 hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide 以調節 pH 值至 6。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

PD-1 配體 (PD-L1 和 PD-L2) 與 T 細胞上的 PD-1 受體相結合，能抑制 T 細胞增生和細胞激素的生成。某些腫瘤會調高 PD-1 配體的表現，並透過此途徑的信號傳導抑制活動性 T 細胞對腫瘤的免疫監控。Nivolumab 是一種人類免疫球蛋白 G4 (IgG4) 單株抗體，它可與 PD-1 受體結合並阻斷其與 PD-L1 和 PD-L2 的交互作用，進而釋出調節 PD-1 途徑的免疫抑制作用，包括抗腫瘤免疫反應。在同源基因小鼠腫瘤模型中，阻斷 PD-1 的活性能減緩腫瘤的生長。

併用 nivolumab (抗 PD-1) 和 ipilimumab (抗 CTLA-4) 調節抑制作用所提升 T 細胞功能比任何其一單一抗體的效果更大，並導致在轉移性黑色素瘤及晚期腎細胞癌的抗腫瘤反應提升。在同源基因腫瘤小鼠模型中，PD-1 和 CTLA-4 的雙重封鎖效果導致抗腫瘤活性增加。

12.3 藥物動力學

Nivolumab 之藥物動力學透過群體藥動學(population PK)方法對 OPDIVO 單一藥物治療和 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療進行評估。

OPDIVO 單一藥物治療：Nivolumab 單一藥物治療之藥動學乃針對每 2 或 3 週一次以 60 分鐘靜脈輸注方式給予 OPDIVO 單次劑量或多次劑量，使用劑量範圍介於 0.1-20 mg/kg 的病人進行研究。轉移性腫瘤病人的 nivolumab 廓清率(CL)會隨著時間而降低，相較於基值的平均最大降幅(變異係數%[CV%])為 24.5% (47.6%)，導致穩定狀態廓清率(CLss) (CV%) 的幾何平均數為 8.2 mL/h (53.9%)；CLss 的降低與臨床並無關聯。黑色素瘤完全切除的病人，nivolumab 廓清率不會隨著時間而降低，這群病人在穩定狀態下的族群廓清率幾何平均數比轉移性黑色素瘤病人要低了 24%。穩定狀態的分布體積(Vss) (CV%) 的

幾何平均數為 6.8 L(27.3%)且排除半衰期($t_{1/2}$)的幾何平均數為 25 天(77.5%)。每 2 週一次給予 3 mg/kg, nivolumab 穩定狀態濃度會在 12 週達到, 且全身性累積量為 3.7 倍。當 nivolumab 劑量範圍在 0.1-10 mg/kg 之間, 每 2 週給藥一次, nivolumab 曝藥量會隨著劑量比例增加。在靜脈輸注 30 分鐘後的 nivolumab 預期曝藥量與輸注 60 分鐘後觀察的相當。

OPDIVO 併用 ipilimumab: 與 OPDIVO 單一藥物治療相比, 當 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 時, nivolumab 的廓清率(CL)增加了 29%, 而 ipilimumab 的 CL 與 ipilimumab 單獨使用相比不變。當 OPDIVO 3 mg/kg 併用 ipilimumab 1 mg/kg 時, nivolumab 和 ipilimumab 的 CL 皆不變。

接受每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 及化學治療時, OPDIVO 的 CL 與 OPDIVO 單一藥物治療相比無改變, ipilimumab 的 CL 與 ipilimumab 單一治療相比大約增加了 22%。

當併用給藥時, nivolumab 的廓清率在抗-nivolumab 抗體存在的情況下增加了 20%, 而 ipilimumab 的廓清率在抗-ipilimumab 抗體存在的情況下不受影響。

特殊族群: 依群體藥動學分析顯示下列因素對 nivolumab 的廓清率在臨床上並無重要影響: 年齡(29 至 87 歲)、體重(35 至 160 kg)、性別、種族、乳酸脫氫酶(LDH)基期濃度、PD-L1 的表現、實體腫瘤類型、腫瘤大小、腎功能不全及輕度肝功能不全。

腎功能不全: 腎功能不全對 nivolumab 廓清率的影響, 已針對輕度(腎絲球過濾率[eGFR]為 60-89 mL/min/1.73 m²; 313 名)、中度(eGFR 為 30-59 mL/min/1.73 m²; 140 名)或重度(eGFR 為 15-29 mL/min/1.73 m²; 3 名)腎功能不全病人進行群體藥動學之分析評估。結果並未發現 nivolumab 廓清率在腎功能不全病人和腎功能正常病人之間有臨床上之重要差異[請參閱特殊族群之使用(第 8.6 節)]。

肝功能不全: 肝功能不全對 nivolumab 廓清率的影響, 已針對有肝細胞癌(HCC)(152 名)和其他腫瘤(92 名)的輕度肝功能不全病人(總膽紅素[TB] ≤ 正常值上限(ULN)和天門冬胺轉氨酶(AST) > ULN, 或 TB > 1-1.5 倍 ULN 和任何 AST)以及有肝細胞癌(HCC)的中度肝功能不全病人(TB > 1.5-3 倍 ULN 和任何 AST; 13 名)進行群體藥動學之分析評估。結果並未發現 nivolumab 廓清率在輕/中度肝功能不全病人和肝功能正常病人之間有臨床上之重要差異。Nivolumab 尚未針對重度肝功能不全病人(TB > 3 倍 ULN 和任何 AST)進行研究[請參閱特殊族群之使用(第 8.7 節)]。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育能力受損

尚無評估 nivolumab 潛在致癌性或基因毒性之研究。目前雖無針對 nivolumab 進行的生育力研究。在猴子接受 1 個月和 3 個月重複劑量的毒理學研究中, 未見雄猴與雌猴的生殖器官受到顯著影響; 然而, 這些研究中的大部分動物皆尚未性成熟。

13.2 動物毒理學和/或藥理學

在動物模式中, PD-1 信號傳導受到抑制會增加某些感染的嚴重度並提高發炎反應。相較於野生型對照組, 受結核桿菌感染的 PD-1 基因剔除小鼠其存活率明顯降低, 此與這些動物之細菌增生和發炎反應增加有關。PD-1 基因剔除小鼠在受到淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒感染後, 其存活率亦下降。

14 臨床研究

14.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

曾經接受過治療的轉移性黑色素瘤

試驗 CA209037 是一項多中心、開放性試驗, 將患有無法切除或轉移性黑色素瘤的病人隨機分配 (2:1), 接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg, 或接受試驗主持人選擇之化學治療, 包括每 3 週靜脈輸注一次單一藥物 dacarbazine 1000 mg/m², 或每 3 週靜脈輸注一次 carboplatin AUC 6 併用每 3 週靜脈輸注一次 paclitaxel 175 mg/m²。病人必須符合的條件為接受 ipilimumab 與 BRAF 抑制劑(若為 BRAF V600 突變陽性)期間或之後出現疾病惡化。該試驗排除具有以下病況的病人: 自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症、眼部黑色素瘤、活動性腦轉移, 或曾發生 ipilimumab 相關第 4 級不良反應(內分泌病變除外)或發生 ipilimumab 相關第 3 級不良反應且於事件起始後 12 週內未獲緩解或未獲適當控制。腫瘤評估在隨機分配後 9 週進行, 接著第一年每 6 週評估一次, 之後為每 12 週評估一次。

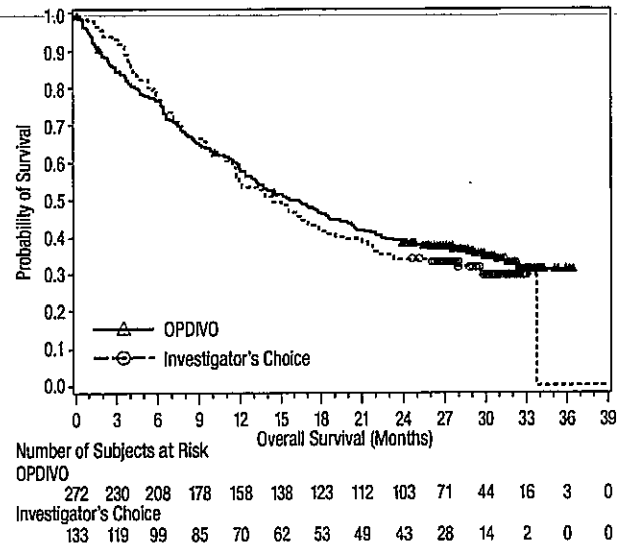
在一項單組、非比較性、預定期中分析中, 對試驗 CA209037 中接受 OPDIVO 治療且至少追蹤 6 個月的前 120 名病人進行療效評估。此族群中的主要療效結果指標為由盲性獨立中央審查採用實體腫瘤反應評估標準(RECIST1.1)所測得之確定客觀反應率(ORR)和反應時間。

在接受 OPDIVO 治療的 120 名病人中, 年齡中位數為 58 歲(範圍: 25 至 88 歲), 65%病人為男性, 98%為白人, 而 ECOG 體能狀態分數為 0 分(58%)或 1 分(42%)。疾病特徵為 M1c 疾病(76%)、BRAF V600 突變陽性(22%)、LDH 升高(56%)、腦轉移病史(18%)以及曾接受兩種(含)以上的全身性療法以治療轉移性疾病(68%)。

接受 OPDIVO 治療者的客觀反應率(ORR)為 32%(95%信賴區間[CI]: 23, 41), 包括 4 例完全反應和 34 例部分反應。38 名出現反應的病人中, 87%病人有持續反應, 反應時間範圍為 2.6⁺至 10⁺個月, 其中包括 13 名病人之持續反應時間達 6 個月(含)以上。

無論病人是否罹患 BRAF V600 突變陽性黑色素瘤, 均觀察到客觀反應。共隨機分配 405 病人且於接受 OPDIVO 治療的病人之整體存活期中位數持續時間為 15.7 個月(95% CI: 12.9, 19.9)相比接受試驗主持人選擇之治療的病人為 14.4 個月(95% CI: 11.7, 18.2) (HR 0.95; 95.54% CI: 0.73, 1.24)。圖 1 彙整了整體存活期結果。

圖 1：整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線：試驗 CA209037*



*OS 初步分析未因考慮後續治療方式而調整，於化學治療組中有 54 名病人(40.6%)後續接受抗-PD1 治療。OS 可能被退出、不對等的後續治療以及基期因子不同干擾。

過去未曾接受過治療的轉移性黑色素瘤

試驗 CA209066

試驗 CA209066 是一項多中心、隨機雙盲試驗，將患有無法切除或轉移性 BRAF V600 野生型(wild-type)黑色素瘤的病人隨機分配(1:1)到接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg，或每 3 週靜脈輸注一次 dacarbazine 1000 mg/m²，直到疾病惡化或發生無法接受的毒性。隨機分配是以 PD-L1 的狀態(以免疫組織化學法做腫瘤細胞膜染色，≥5%腫瘤細胞表現相較於<5%或不確定結果)和 M 分期(M0/M1a/M1b 相較於 M1c)做分層隨機。主要納入條件包括：經組織學確認的無法切除或轉移性，皮膚、黏膜或肢端的黑色素瘤；先前沒有接受針對轉移性疾病的治療；在隨機分配前至少 6 週完成之前的輔助性(adjuvant)或前導性治療(neoadjuvant)；ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分；沒有自體免疫疾病；沒有進行性腦部或軟腦膜轉移。此試驗排除眼部黑色素瘤的病人。於隨機分配後 9 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。

此試驗的主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他結果指標包括由試驗主持人依據 RECIST1.1 版評估的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)。

共 418 名病人隨機分配至 OPDIVO 組(210 名)或 dacarbazine 組(208 名)。年齡中位數為 65 歲(範圍：18 至 87 歲)，59%為男性，99.5%為白人。疾病特徵為 M1c 分期的疾病(61%)、皮膚黑色素瘤(74%)、黏膜黑色素瘤(11%)、LDH 升高(37%)、有≥5%腫瘤細胞表現 PD-L1(35%)、腦轉移病史(4%)。在 OPDIVO 組

有更多病人的 ECOG 體能狀態分數為 0 分(71%相較於 58%)。

根據整體存活期的期中分析(佔所有預定事件數的 47%)，試驗 CA209066 證實了隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 dacarbazine 治療組病人，在整體存活期(OS)上具有統計意義之顯著改善。表 30 和圖 2 彙整了這些療效結果。

表 30：療效結果- 試驗 CA209066

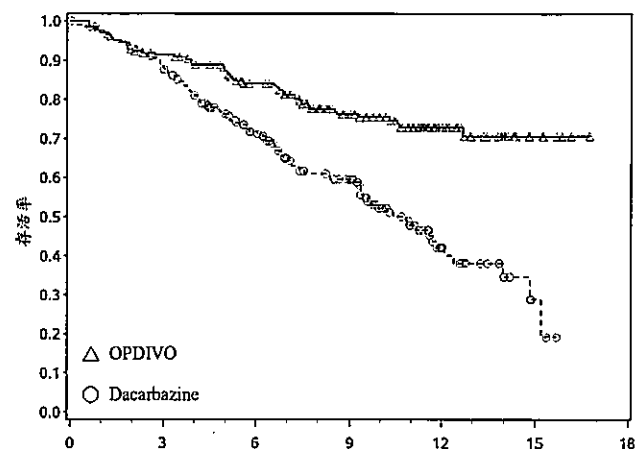
	OPDIVO (210 名)	Dacarbazine (208 名)
整體存活期		
死亡(%)	50 (24)	96 (46)
中位數(月) (95%CI)	尚未達到	10.8 (9.3, 12.1)
危險比(95%CI) ^a	0.42 (0.30, 0.60)	
p 值 ^{b,c}	<0.0001	
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	108 (51)	163 (78)
中位數(月) (95%CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
危險比(95%CI) ^a	0.43 (0.34, 0.56)	
p 值 ^{b,c}	<0.0001	
客觀反應率 (95%信賴區間)	34% (28%, 41%)	9% (5%, 13%)
完全反應率	4%	1%
部份反應率	30%	8%

^a 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。

^c p 值在此期中分析上是與α值 0.0021 作比較。

圖 2：整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線- 試驗 CA209066



處於風險病人數	整體存活期(月)					
OPDIVO	0	3	6	9	12	15
210	165	150	105	45	8	0
Dacarbazine	0	3	6	9	12	15
208	177	123	82	22	3	0

在分析的時候，有 88% 接受 OPDIVO 的病人(72 名中有 63 名)有持續反應，其中有 43 名病人反應持續時間達 6 個月或更久。

試驗 CA209067

試驗 CA209067 是一項多中心、隨機分配、雙盲試驗，納入 945 名先前未接受治療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人接受下列任一治療組：OPDIVO 併用 ipilimumab、OPDIVO 或 ipilimumab。病人需要在隨機分配至少 6 週前已完成術後或術前輔助性治療，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病。

病人隨機分配接受：

- 每 3 週靜脈輸注 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 持續 4 次劑量，接著每 2 週靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg 單一藥物(OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組)，
- 每 2 週靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg (OPDIVO 治療組)，或
- 每 3 週靜脈輸注 ipilimumab 3 mg/kg 持續 4 次劑量，接著每 2 週安慰劑(ipilimumab 治療組)。

隨機分配的分層是依據臨床試驗分析法判定 PD-L1 的表現($\geq 5\%$ 相較於 $< 5\%$ 腫瘤細胞膜表現)、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 PFS(依據 RECIST 1.1 版)和 OS。其他療效結果指標為已確認的 ORR 和反應持續時間。

試驗族群特性為：年齡中位數 61 歲(範圍：18 至 90)；65%男性；97%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 $\geq 5\%$ 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 CA209067 顯示隨機分配至含 OPDIVO 之治療組的病人相較於 ipilimumab 治療組，在 OS 及 PFS 具有統計上之顯著改善。本試驗並非旨在評估 OPDIVO 併用 ipilimumab 相比單一用藥 OPDIVO 能否改善 PFS 或 OS。療效結果呈現於表 31 和圖 3。

表 31：試驗 CA209067 的療效結果

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
整體存活期^a			
死亡(%)	128 (41%)	142 (45%)	197 (63%)
危險比 ^b (相較於 ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.55 (0.44, 0.69)	0.63 (0.50, 0.78)	
p 值 ^{c,d}	<0.0001	<0.0001	
無惡化存活期^a			
疾病惡化或死亡(%)	151 (48%)	174 (55%)	234 (74%)
中位數(月)(95% CI)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
危險比 ^b (相較於 ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
p 值 ^{c,e}	<0.0001	<0.0001	
已確認的客觀反應率^a	50%	40%	14%
(95%信賴區間)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
p 值 ^f	<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 ⁺ 至 15.8 ⁺	1.3 ⁺ 至 14.6 ⁺	1.0 ⁺ 至 13.8 ⁺

^a OS結果基於最終的OS分析，最少追蹤28個月；PFS(共同主要指標)以及ORR(次要指標)結果則基於最少追蹤9個月的初步分析。

^b 依據分層比例風險模型而得。

^c 依據分層對數等級檢定而得。

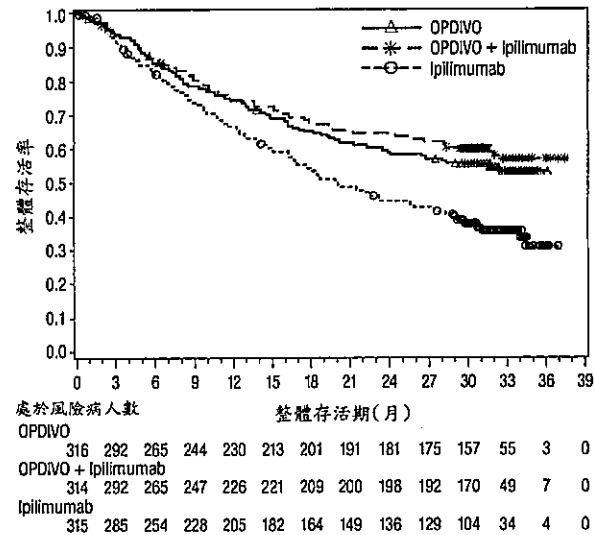
^d 若兩個OS p值的最大值小於0.04(Hochberg步驟分配的顯著程度)，則兩個p值均視為顯著。

^e p值在此期中分析上是與最終PFS治療比較所分配的 α 值0.005做比較。

^f 依據分層Cochran-Mantel-Haenszel檢定。

^g 設限觀察

圖 3：整體存活期-試驗 CA209067



根據至少48個月的追蹤，於OPVIO併用ipilimumab治療組之OS中位數尚未達到(95% CI: 38.2, NR)。於OPDIVO治療組之OS中位數為36.9個月(95% CI: 28.3, NR)，而於ipilimumab治療組則為19.9個月(95% CI: 16.9, 24.6)。

根據至少28個月的追蹤，於OPVIO併用ipilimumab治療組之PFS中位數為11.7個月(95% CI: 8.9, 21.9)，於OPDIVO治療組為6.9個月(95% CI: 4.3, 9.5)，於ipilimumab治療組為2.9個月(95% CI: 2.8, 3.2)。根據至少28個月的追蹤，於OPVIO併用ipilimumab治療組反應持續至少24個月的比例為55%，於OPDIVO治療組為56%，於ipilimumab治療組為39%。

14.2 黑色素瘤之輔助治療

試驗 CA209238 是一項隨機、雙盲試驗，納入對象為已接受手術完全切除第 IIIB/C 期或第 IV 期黑色素瘤之病人。病人以隨機分配方式(1:1) 接受每 2 週一次靜脈輸注 60 分鐘 OPDIVO 3 mg/kg，或接受每 3 週一次靜脈輸注 ipilimumab 10 mg/kg，共給予 4 次劑量，自第 24 週起每 12 週給藥一次至 1 年為止。納入試驗的病人必須在隨機分組前 12 週內完全切除黑色素瘤且無腫瘤殘留(margins negative)。本試驗排除有眼部/葡萄膜黑色素瘤病史、自體免疫疾病、及任何需要全身性皮質類固醇治療(≥ 10 mg /day prednisone 或等效劑量)或其他免疫抑制藥物之病人，以及先前已接受過黑色素瘤治療，但不包括手術、

神經手術切除中樞神經系統病變後之輔助性放射治療、以及隨機分組前 6 個月(含以上)已完成干擾素輔助治療之病人。隨機分組乃依據 PD-L1 狀態(陽性[以 $\geq 5\%$ 作為判別標準]vs.陰性/無法確定)及美國癌症聯合委員會(AJCC)分期 (第 IIIB/C 期 vs.第 IV 期 M1a-M1b vs.第 IV 期 M1c) 進行分層。主要療效結果指標為無復發存活期(recurrence-free survival)，其定義為從隨機分組當日算起至首次復發當日(局部、區域性或遠端轉移)這段期間、新的原發性黑色素瘤，或死亡(不論任何原因)，以先發生者為準且經由試驗主持人評估。病人在最初 2 年內為每 12 週一次對腫瘤復發情形進行影像攝影，之後為每 6 個月一次。

試驗 CA209238 共有 906 名病人進入隨機分組：453 名病人分配至 OPDIVO 治療組及 453 名病人分配至 ipilimumab 治療組。年齡中位數為 55 歲(範圍：18 至 86 歲)，58%病人為男性，95%為白人，且 90%病人的 ECOG 體能狀態分數為 0 分。疾病特徵為 AJCC 第 IIIB 期 (34%)、第 IIIC 期 (47%)、第 IV 期 (19%)、M1a-b (14%)、BRAF V600 突變陽性(42%)、BRAF 野生型 (45%)、LDH 升高(8%)、經臨床試驗檢測確定 $\geq 5\%$ 腫瘤細胞膜表現 PD-L1 (34%)、肉眼可見的淋巴結(48%)，以及腫瘤潰瘍(32%)。

試驗 CA209238 證實了隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 ipilimumab 10 mg/kg 治療組的病人，在無復發存活期(RFS)上具有統計意義之顯著改善。

療效結果呈現於表 32 和圖 4。

表 32：試驗 CA209238 的療效結果

無復發存活期	OPDIVO 453 名	Ipilimumab 10 mg/kg 453 名
事件數(%)	154 (34.0%)	206 (45.5%)
中位數(月) (95%信賴區間)	NR ^a	NR ^a (16.56, NR ^a)
危險比 ^b (95%信賴區間)		0.65 (0.53, 0.80)
p 值 ^{c,d}		p<0.0001

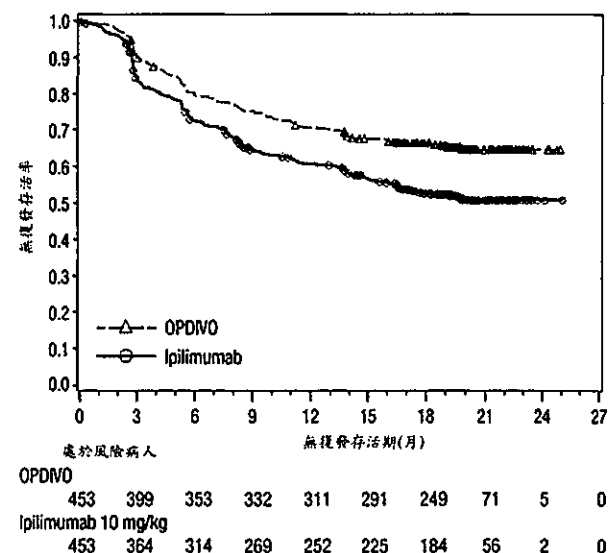
^a NR：尚未達到

^b 依據比例風險模型分層而得。

^c 依據對數等級檢定分層而得。

^d p 值在此分析為與 α 值 0.0244 作比較。

圖 4：無復發存活期 - 試驗 CA209238



14.3 轉移性非小細胞肺癌

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 ipilimumab 併用

試驗 CA209227 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腫瘤治療(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、瘤性腦膜炎、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，則符合納入條件。

試驗先以 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay 檢驗受試者的腫瘤檢體，病人依 PD-L1 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)，療效的評估是根據以下兩組的比較結果：

- OPDIVO 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，併用 ipilimumab 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次；或

- 含鉑雙藥化療。

非鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為 pemetrexed (500 mg/m²)併用 cisplatin (75 mg/m²)，或 pemetrexed (500 mg/m²)併用 carboplatin (AUC 5 或 6)；鱗狀非小細胞肺癌的化學治療為 gemcitabine (1000 或 1250 mg/m²)併用 cisplatin (75 mg/m²)、或 gemcitabine (1000 mg/m²) 併用 carboplatin (AUC 5) (每個療程第 1 天及第 8 天使用 gemcitabine)。

OPDIVO 併用 ipilimumab 的試驗治療持續至疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多達 24 個月為止。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為仍具臨床效益，則疾病惡化後仍可繼續接受治療。因 ipilimumab 所造成的不良事件停用合併治療的病人可繼續接受 OPDIVO 單藥治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初 12 個月為每 6 週評估一次，之後為每 12 週評估一次直到疾病惡化或試驗治療停藥為止。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)及反應持續時間。

在 1a 部分中，總共有 793 名病人隨機分配接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療(396 名)或含鉑雙藥化學治療(397 名)。年齡中位數為 64 歲 (範圍：26 至 87 歲)且 49%病人≥65 歲及 10%病人≥75 歲、76%為白人、65%為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(34%)或 1 分(65%)、50%病人的 PD-L1 表現≥50%、29%病人腫瘤組織型態為鱗狀細胞型及 71%為非鱗狀細胞型、10%有腦轉移，以及 85%病人以前/目前有抽菸。

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學治療，隨機分配接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療在整體存活期(OS)上具有統計顯著效益。療效結果見表 33 及圖 5。

表 33：療效結果 (PD-L1 ≥1%) - 試驗 CA209227

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (396 名)	化學治療 (397 名)
整體存活期		
事件(%)	258 (65.2)	298 (75.1)

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (396 名)	化學治療 (397 名)
中位數(月) (95% CI)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
危險比(97.72% CI) ^a	0.79 (0.65, 0.96)	
分層對數等級檢定 p-值	0.0066	
12 個月時的比例(95% CI)	62.6 (57.7, 67.2)	56.2 (51.1, 61.0)
24 個月時的比例(95% CI)	40.0 (35.1, 44.9)	32.8 (28.2, 37.5)
無惡化存活期		
事件(%)	288 (72.7)	286 (72.0)
危險比(95% CI) ^a	0.82 (0.69, 0.97)	
中位數(months) ^b (95% CI)	5.1 (4.07, 6.31)	5.6 (4.63, 5.82)
整體反應率(%)^c	142 (35.9)	119 (30.0)
(95% CI)	(31.1, 40.8)	(25.5, 34.7)
完全反應(%)	23 (5.8)	7 (1.8)
部分反應(%)	119 (30.1)	112 (28.2)
反應持續時間		
中位數(月) (95% CI) ^b	23.2 (15.2, 32.2)	6.2 (5.6, 7.4)
持續時間≥12 個月所占% ^d	64	28
持續時間≥24 個月所占% ^d	49	11

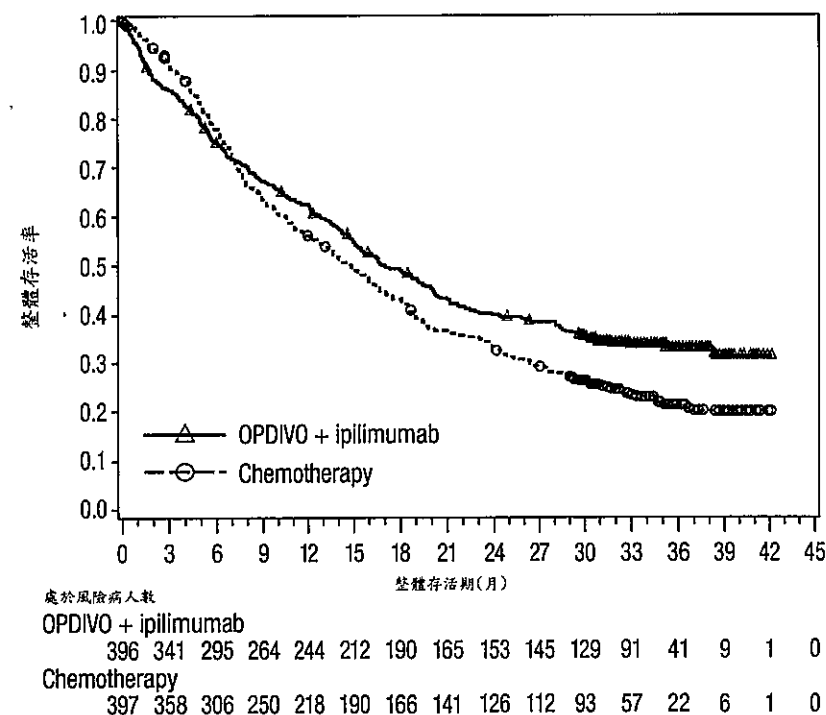
^a 從分層 Cox 比例危險模型而得。

^b 以 Kaplan-Meier 估算。

^c 完全反應或部分反應的比例；依據 Clopper 和 Pearson 方法而得之信賴區間。

^d 反應持續時間依據 Kaplan-Meier 估算。

圖 5：整體存活期(PD-L1≥1%)—試驗 CA209227



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

試驗 CA2099LA 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 分且先前不曾接受轉移性疾病的抗癌治療(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 EGFR 突變或 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。患有腦轉移但疾病狀態穩定的病人，仍可符合試驗資格。

病人以 1:1 比例隨機接受：

- 每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 連續靜脈輸注 30 分鐘併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘及每 3 週一次靜脈輸注含鉑雙藥化學治療共 2 週期；或
- 每 3 週一次含鉑雙藥化學治療共 4 週期。

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 mg/m²；或 cisplatin

75 mg/m² 與 pemetrexed 500 mg/m²，鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療則為 carboplatin (AUC 6)與 paclitaxel 200 mg/m²。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為腫瘤 PD-L1 表現程度(≥1% 相對於 <1%或無法定量)、組織學(鱗狀細胞相對於非鱗狀細胞)，以及性別(男性相對於女性)。

試驗治療持續至疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多達 2 年為止。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為仍具臨床效益，即使疾病惡化後仍可繼續接受治療。因 ipilimumab 所造成的不良事件導致停用合併治療的病人可繼續接受 OPDIVO 單藥治療。腫瘤評估從試驗治療第一次給藥後開始算起，最初 12 個月為每 6 週評估一次，接著為每 12 週評估一次直到疾病惡化或停止試驗治療為止。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標包括由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得的無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)及反應持續時間。

總共有 719 名病人隨機分配接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療(361 名)或含鉑雙藥化學治療(358 名)。年齡中位數為 65 歲(範圍：26 至 86 歲)且 51%病人≥65 歲及 10%病人≥75 歲、89%為白人、70%為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(31%)或 1 分(68%)、57%病人的 PD-L1 表現≥1%及 37%病人的腫瘤 PD-L1 表現<1%，31%病人腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及 69%病人的腫瘤為非鱗狀細胞型、17%病人有腦轉移，以及 86%病人以前/目前有抽菸。

試驗結果顯示，隨機分組中接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 及含鉑雙藥化學治療 2 個週期的病人相較於只接受含鉑雙藥化學治療的病人在整體存活期(OS)、無惡化存活期(PFS)和客觀反應率(ORR)上具有統計顯著效益。預先設定於觀察到 351 起事件(計畫最終分析事件總數的 87%)的期中分析療效結果如表 34 所示。

表 34：療效結果—試驗 CA2099LA

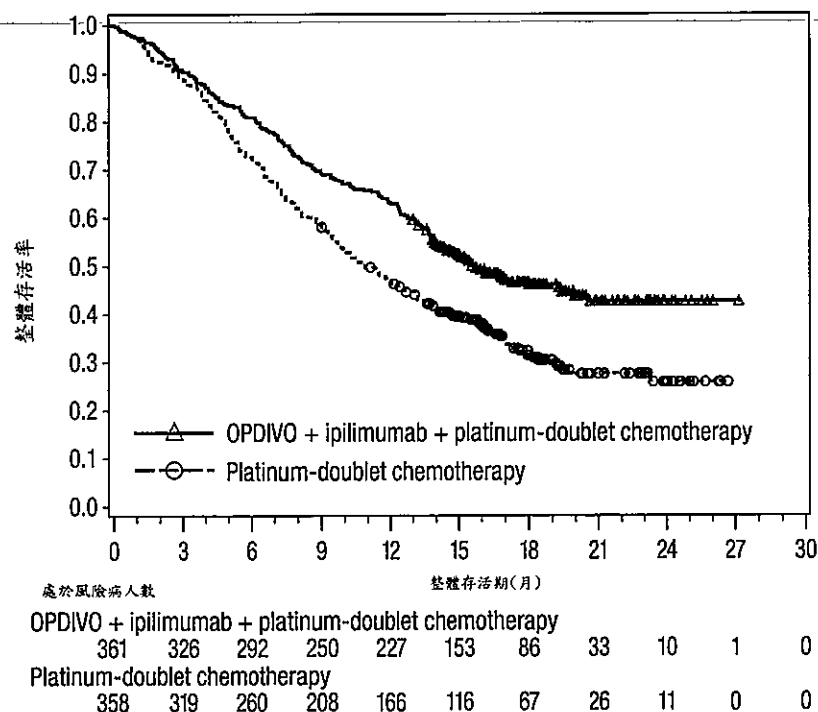
	OPDIVO 併用 Ipilimumab 和含鉑雙藥化學治療 (361 名)	含鉑雙藥化學治療 (358 名)
整體存活期		
事件(%)	156 (43.2)	195 (54.5)
中位數(月) (95% CI)	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
危險比 (96.71% CI) ^a	0.69 (0.55, 0.87)	
分層對數等級檢定 p-值 ^b	0.0006	
6 個月時的比例 (95% CI)	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)
由 BICR 評估而得的無惡化存活期		
事件(%)	232 (64.3)	249 (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 ^c	0.0001	

	OPDIVO 併用 Ipilimumab 和含鉑雙藥化學治療 (361 名)	含鉑雙藥化學治療 (358 名)
中位數(月) ^d (95% CI)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
6 個月時的比例 (95% CI)	51.7 (46.2, 56.8)	35.9 (30.5, 41.3)
由 BICR 評估的客觀反應率(%) ^e	38	25
(95% CI) ^f	(33, 43)	(21, 30)
分層 CMH 檢定 p-值 ^g	0.0003	
完全反應(%)	7 (1.9)	3 (0.8)
部分反應(%)	129 (35.7)	87 (24.3)
由 BICR 評估的反應持續時間		
中位數(月) (95% CI) ^d	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)
持續時間≥6 個月所占% ^h	74	41

- ^a 依據分層 Cox 比例危險模型而得。
- ^b p 值為與本期中分析分配的α值 0.033 作比較。
- ^c p 值為與本期中分析分配的α值 0.0252 作比較。
- ^d 以 Kaplan-Meier 估算。
- ^e 完全反應或部分反應的比例：依據 Clopper 和 Pearson 方法而得的信賴區間。
- ^f p 值為與本期中分析分配的α值 0.025 作比較。
- ^g 反應持續時間依據 Kaplan-Meier 估算。

額外追蹤 4.6 個月的結果顯示，整體存活期的風險比為 0.66(95%信賴區間:0.55, 0.80)，接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 和含鉑雙藥化學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)，接受含鉑雙藥化學治療病人的整體存活中位數則為 10.9 個月(95% 信賴區間: 9.5, 12.5)(圖 6)。

圖 6：整體存活期—試驗 CA2099LA



轉移性鱗狀非小細胞肺癌(Squamous NSCLC)之第二線治療

試驗 CA209017 是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，納入 272 名曾在接受一種含鉑雙藥化學治療期間或之後出現疾病惡化的轉移性鱗狀非小細胞肺癌病人。病人接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg (135 名)，或每 3 週靜脈輸注一次 docetaxel 75 mg/m² (137 名)之治療。依照曾接受 paclitaxel 相較於其他先前治療及區域(美國/加拿大相較於歐洲相較於世界其他地區)隨機分層。本試驗所納入病人不考慮 PD-L1 的狀態。此項試驗排除患有自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制治療之病症、症狀性間質性肺病或未經驗治療轉移的病人。先前已接受腦轉移治療的病人可符合資格，只要在納入前至少 2 週的神經學檢查恢復至基期狀態，且皮質類固醇已停用或者使用穩定或減少劑量為 <10 mg/day prednisone 或等效劑量之皮質類固醇。第一次腫瘤評估在隨機分配後 9 週進行，之後持續每 6 週評估一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括由試驗主持人評估的客觀反應率(ORR)與無惡化存活期(PFS)。

試驗 CA209017 中，病人年齡中位數為 63 歲(範圍：39 至 85 歲)，其中 44% ≥65 歲及 11% ≥75 歲。大多數病人為白人(93%)和男性(76%)，主要納入病人在歐洲(57%)，其餘納入病人在美國/加拿大(32%)及世界其他地區(11%)。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(24%)或 1 分(76%)，及 92%以前/目前有抽菸。試驗主持人報告之族群基期疾病特性為第 IIIb 期(19%)、第 IV 期(80%)與腦部轉移(6%)。所有病人先前

曾接受含鉑雙藥治療(platinum-doublet regimen)且 99%病人其腫瘤組織學為鱗狀細胞。

依據本試驗預先設定的期中分析(當觀察到 199 起事件發生時，占最終分析預定事件數的 86%) 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 docetaxel 治療組病人在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善(表 35 和圖 7)。

表 35：試驗 CA209017 的療效結果

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
整體存活期		
死亡(%)	86 (64%)	113 (82%)
中位數(月)	9.2	6.0
(95% CI) ^a	(7.3, 13.3)	(5.1, 7.3)
危險比 (95% CI) ^a	0.59 (0.44, 0.79)	
p 值 ^{b,c}	0.0002	
客觀反應率	27 (20%)	12 (9%)
(95% CI)	(14, 28)	(5, 15)
p 值 ^d	0.0083	
完全反應	1 (0.7%)	0
反應期間中位數，月(95% CI)	尚未達到 (9.8, 尚未達到)	8.4 (3.6, 10.8)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	105 (78%)	122 (89%)
中位數(月)	3.5	2.8
危險比 (95% CI) ^a	0.62 (0.47, 0.81)	
p 值 ^b	0.0004	

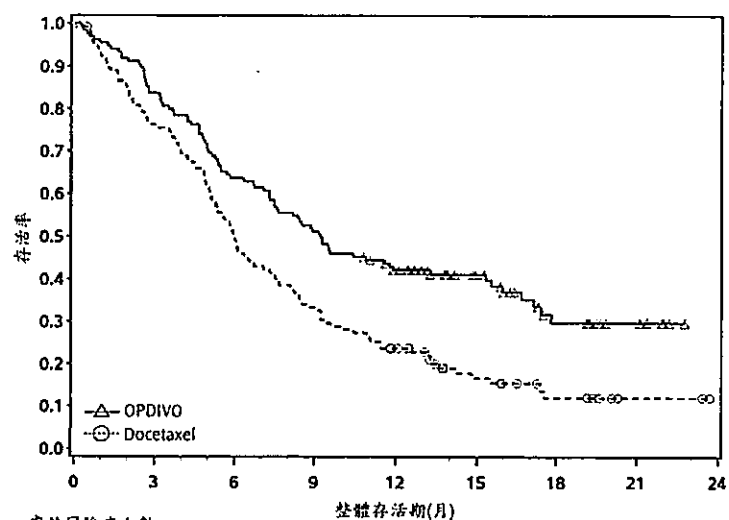
^a 依據比例風險模型分層而得。

^b 依據分層對數等級檢定而得。

^c p 值在此期中分析上是與 α 值 0.0315 比較。

^d 依據 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定分層而得。

圖 7： 整體存活期 - 試驗 CA209017



留存的腫瘤檢體進行 PD-L1 表現之回溯確認。試驗族群中，有 17%(47/272)病人未獲得量化結果。其餘具量化結果的 225 名病人中，47%病人(225 名中有 106 名)為 PD-L1 陰性(其定義為<1%鱗狀非小細胞肺癌腫瘤細胞有 PD-L1 表現)，53%病人(225 名中有 119 名)為 PD-L1 陽性(其定義為≥1%鱗狀非小細胞肺癌腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。在預先設定的探索性次族群分析中，PD-L1 陰性次族群之存活危險比為 0.58 (95% CI: 0.37, 0.92)，PD-L1 陽性次族群之存活危險比為 0.69 (95% CI: 0.45, 1.05)。

轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(Non-Squamous NSCLC)之第二線治療

試驗 CA209057 為一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，共納入 582 名曾在接受一種含鉑雙重化療期間或之後出現疾病惡化的轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(Non-Squamous NSCLC)病人。對於已知有敏感性表皮生長因子受體(EGFR)突變或間變性淋巴瘤激酶(ALK)轉位基因突變且先前曾接受過常規治療的病人可加入試驗。病人接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg (292 名)，或 docetaxel 75 mg/m² (290 名) 每 3 週靜脈輸注一次之治療。隨機分組會依照先前是否曾接受維持治療(是或否)及先前接受治療之次數(1 次或 2 次)進行分層。本試驗排除患有自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症、症狀性間質性肺病，或未經治療腦轉移的病人。已接受治療的腦轉移病人只要神經學狀態穩定即符合資格。第一次腫瘤評估在隨機分組後 9 週進行，之後持續每 6 週評估一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。其他療效結果指標為試驗醫師評估的客觀反應率(ORR)及疾病無惡化存活期(PFS)。此外，針對 PD-L1 表現定義之次族群進行預先設定分析。

試驗 CA209057 中，病人年齡中位數為 62 歲(範圍: 21 至 85 歲)，其中 42%≥65 歲及 7%≥75 歲。大多數病人為白人(92%)和男性(55%)；大多數的收納病人來自歐洲 (46%)，其次為美國/加拿大 (37%)及全

球其他地區(17%)。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (31%)或 1 分 (69%)，79%病人以前/現在有抽菸，3.6%病人為間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因重組的非小細胞肺癌(NSCLC)，14%病人為表皮生長因子受體(EGFR)突變之非小細胞肺癌(NSCLC)，12%為先前曾接受過治療的腦轉移病人。先前的治療包括含鉑雙重化療 (100%)及 40%病人曾在第一線治療中接受維持治療。組織學亞型包括腺癌(93%)、大細胞癌(2.4%)及支氣管肺泡癌(0.9%)。

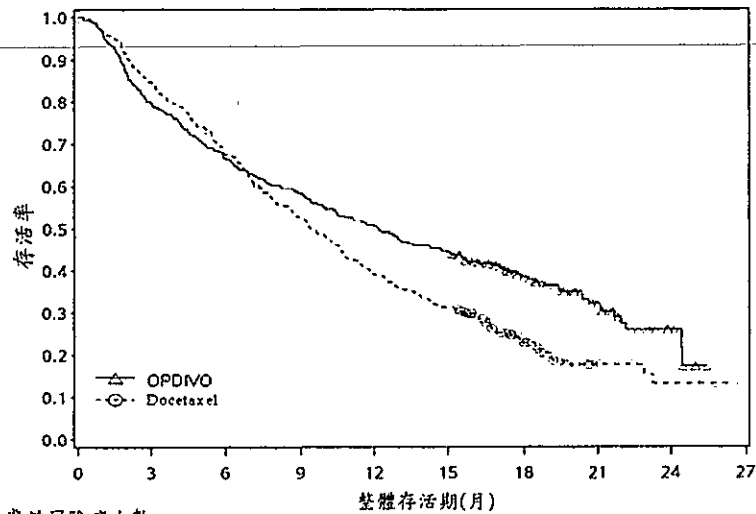
依據試驗 CA209057 預先設定的期中分析(當觀察到 413 起事件發生時，此占最終分析預定事件數的 93%) 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 docetaxel 治療組病人在整體存活期 (OS) 上為具有統計意義之顯著改善 (表 36 和圖 8)。

表 36：試驗 CA209057 療效結果

	OPDIVO (292 名)	Docetaxel (290 名)
整體存活期		
死亡(%)	190 (65%)	223 (77%)
中位數(月) (95%信賴區間)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
危險比 (95%信賴區間) ^c	0.73 (0.60, 0.89)	
p 值 ^{a,b}	0.0015	
客觀反應率		
(95%信賴區間)	56 (19%) (15, 24)	36 (12%) (9, 17)
p 值 ^d	0.02	
完全反應率	4 (1.4%)	1 (0.3%)
反應持續時間中位數 (月) (95%信賴區間)	17 (8.4, NA)	6 (4.4, 7.0)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡 (%)	234 (80%)	245 (84%)
中位數(月)	2.3	4.2
危險比 (95%信賴區間) ^c	0.92 (0.77, 1.11)	
p 值 ^a	0.39	

^a 依據分層對數等級檢定而得。
^b 將 p 值與為本項期中分析分配的α值 0.0408 比較。
^c 依據比例危險模型分層而得。
^d 依據 Cochran-Mantel-Maenszel 檢定分層而得。

圖 8：整體存活期 - 試驗 CA209057



處於風險病人數									
OPDIVO									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

留存的腫瘤檢體於試驗完成後進行 PD-L1 表現之評估。試驗族群中，有 22% 病人 (582 名中有 127 名) 未獲得量化結果。其餘 455 名病人中，根據使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 免疫組織化學檢測法對 PD-L1 進行檢測，獲得明確確認的次族群比例如下：46% 病人 (455 名中有 209 名) 為 PD-L1 陰性 (其定義為 <1% 腫瘤細胞有 PD-L1 表現)，54% 病人 (455 名中有 246 名) 有 PD-L1 表現 (其定義為 ≥1% 腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。有 PD-L1 表現的 246 名病人中，其腫瘤細胞 ≥1% 且 <5% 呈染色陽性的病人比例為 26% (246 名中有 65 名)。腫瘤細胞 ≥5% 且 <10% 呈染色陽性的病人比例為 7% (246 名中有 16 名)，及腫瘤細胞 ≥10% 呈染色陽性的病人比例為 67% (246 名中有 165 名)。從圖 9 可概要看出各個次族群 (依腫瘤細胞 PD-L1 表現之不同比例分層) 在預先設定之期中分析的存活期結果。從圖 10 可概要看出各個次族群 (依腫瘤細胞 PD-L1 表現之不同比例分層) 在預先設定之期中分析的疾病無惡化存活期結果。

圖 9：森林圖 (Forest Plot)：依 PD-L1 表現之整體存活期- 試驗 CA209057

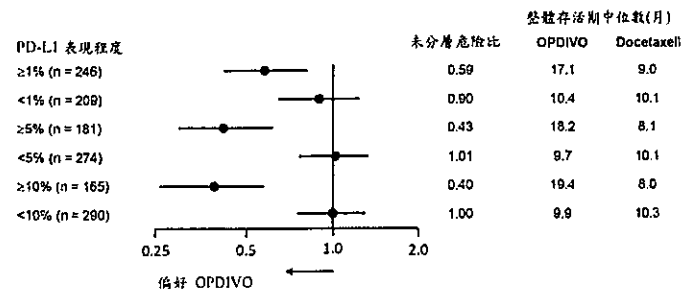
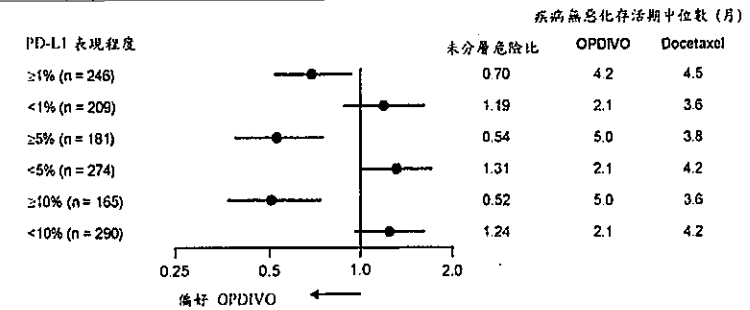


圖 10：森林圖 (Forest Plot)：依 PD-L1 表現之疾病無惡化存活期- 試驗 CA209057



試驗 CA209078

Nivolumab 3 mg/kg 單一藥物治療局部晚期或轉移性鱗狀及非鱗狀非小細胞肺癌 (NSCLC) 的療效已在一項第 3 期、隨機分配開放性試驗 (CA209078) 中進行評估。若病人有表皮生長因子受體 (EGFR) 突變 (非鱗狀細胞) 或已知有間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 轉位基因突變則予以排除。本試驗納入的病人 (18 歲或以上) 於先前接受一次含鉑雙重化學治療期間或之後曾出現疾病惡化且 ECOG 體能狀態為 0 或 1 分。不論病人試驗前腫瘤 PD-L1 表現狀態為何，皆可納入試驗，且將依照 PD-L1 表現進行分層 (區分點為 1%)。已接受治療的腦轉移病人，若神經學狀態在納入試驗前至少 2 週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，則符合納入條件。

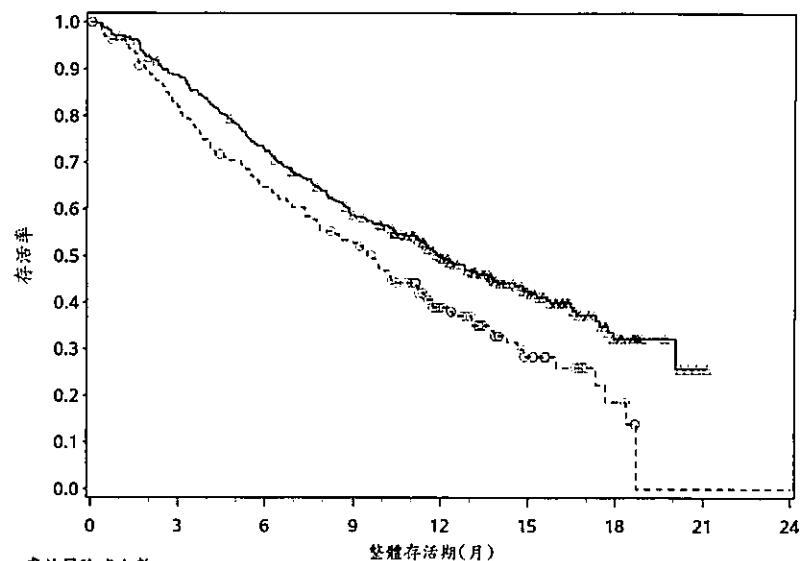
總共有 504 名病人以 2:1 比例，隨機分配方式，接受每 2 週一次 nivolumab 3 mg/kg (338 名) 連續靜脈輸注 60 分鐘，或每 3 週一次 docetaxel 75 mg/m² (166 名)。只要可觀察到臨床效益，就會持續給予治療，或直到治療不耐受為止。腫瘤評估在隨機分組後每 6 週進行一次。主要療效結果指標為整體存活期 (OS)。次要療效結果指標為試驗主持人根據 RECIST 第 1.1 版評估的客觀反應率 (ORR) 及無惡化存活期 (PFS)。

兩組的基期特性大致相當。年齡中位數為 60.0 歲 (範圍：27 至 78 歲)，≥65 歲者佔了 25.2%，≥75 歲者佔了 2.4%。大多數病人為中國人 (90.7%) 及男性 (78.8%)。所有納入的病人中有 20.6% 病人最近先前療程之最佳反應為疾病惡化，且有 53.6% 病人是在最近先前療程完成後的 3 個月內接受 nivolumab 或 docetaxel 治療。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (13.5%) 或 1 分 (86.3%)。總共 39.7% 病人為鱗狀細胞癌，70.2% 病人目前或以前有抽菸，且有 PD-L1 表現 (≥1%) 者佔了 50.0%。

根據觀察到 301 個事件 (佔最終分析預定事件數的 79%) 時，所作的預先設定期中分析顯示，隨機分配至 nivolumab 治療組的病人相較於 docetaxel 治療組在整體存活期 (OS) 上獲得具統計意義之顯著改善。

圖 11 所示為整體存活期 (OS) 的 Kaplan-Meier 曲線

圖 11：整體存活期 (OS) - 試驗 CA209078



處於風險病人數

Nivolumab 3 mg/kg

338 295 240 189 132 72 21 1 0

Docetaxel

166 130 102 82 45 18 5 0 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (事件數：192/338)，中位數及 95% CI: 11.99 (10.35, 14.00)

- - - □ - - Docetaxel (事件數：109/166)，中位數及 95% CI: 9.63 (7.62, 11.24)

Nivolumab 3 mg/kg vs Docetaxel— 風險比 (95% CI): 0.68 (0.54, 0.87)，p-值：0.0017

在最短達 8.8 個月的追蹤期間，nivolumab 治療組的整體存活期(OS)優於 docetaxel 治療組，危險比為 0.68 [95%CI: 0.54,0.87]且分層對數等級檢定 p 值為 0.0017。Nivolumab 治療組的 OS 中位數為 11.99 個月 (95%CI: 10.35,14.00)相對於 docetaxel 治療組的 OS 中位數為 9.63 個月 (95%CI: 7.62,11.24)。療效結果見表 37。

表 37：試驗 CA209078 療效結果

	Nivolumab (338 名)	Docetaxel (166 名)
ITT 族群		
整體存活期		
事件數(%)	192 (56.8%)	109 (65.7%)
危險比 ^a	0.68	
95%CI	(0.54, 0.87)	
p 值	0.0017 ^b	
中位數(月)(95%CI)	11.99 (10.35, 14.00)	9.63 (7.62, 11.24)
6 個月時的存活比例(95%CI), %	72.4 (67.3, 76.9)	64.8 (56.8, 71.6)

12 個月時的存活比例(95%CI), %	49.7 (44.1, 55.0)	38.8 (31.1, 46.5)
已確定的客觀反應率	56 (16.6%)	7 (4.2%)
95%CI	(12.8, 21.0)	(1.7, 8.5)
勝算比 (95%CI)	4.42 (1.99, 9.85)	
p 值	0.00000125 ^c	
完全反應(CR)	1 (0.3%)	0
部分反應(PR)	55 (16.3%)	7 (4.2%)
疾病穩定(SD)	121 (35.8%)	77 (46.4%)
反應持續時間中位數		
月(最小值，最大值)	NA (2.3, 19.2 ⁺)	5.29 (2.2 ⁺ , 8.6 ⁺)
無惡化存活期		
事件	270 (79.9%)	134 (80.7%)
危險比	0.77	
95%CI	(0.62, 0.95)	
p 值	0.0147 ^b	
中位數(月)(95%CI)	2.76 (2.37, 3.35)	2.76 (1.64, 2.92)
6 個月時的無惡化存活比例(95%CI), %	28.9 (24.0, 33.9)	22.7 (16.0, 30.1)

NA：無資料

^a 從分層 Cox 比例危險模型而得。

^b p 值依分層對數等級檢定而得。

^c p 值依分層 CMH 檢定而得。

Nivolumab 治療組有 90.5%病人及 docetaxel 治療組有 91%病人被檢測出可量化的腫瘤 PD-L1 表現。兩個治療組 (nivolumab 相對於 docetaxel) 在各項事前定義的腫瘤 PD-L1 表現程度中，包括<1% (45.1% 相對於 44.4%)和≥1% (54.9 % 相對於 55.6%)，其腫瘤 PD-L1 表現程度皆相當。

在所有被定義有腫瘤 PD-L1 表現的次族群分析中顯示，nivolumab 比 docetaxel 更有可能改善存活期。

表 38：依 PD-L1 腫瘤表現和組織學彙整的整體存活期(OS)結果(試驗 CA209078)

PD-L1 表現	Nivolumab	Docetaxel	
整體存活期(ITT)	事件數 (病人數)		未分層危險比 (95%CI)
<1%	78 (138)	44 (67)	0.75 (0.52, 1.09)
中位數(月)(95%CI)	11.37 (8.84, 16.46)	10.25 (7.62, 13.11)	
≥1%	98 (168)	58 (84)	0.62 (0.45, 0.87)
中位數(月)(95%CI)	12.29 (10.18, 14.00)	7.89 (5.32, 9.86)	
整體存活期(非鱗狀細胞)			
<1%	51 (86)	29 (41)	0.78 (0.49, 1.24)
中位數(月)(95%CI)	9.95 (8.08, 14.85)	10.25 (7.62, 14.65)	
≥1%	53 (97)	31 (47)	0.67 (0.43, 1.04)
中位數(月)(95%CI)	12.29 (9.03, 15.31)	8.97 (4.11, 11.73)	
整體存活期(鱗狀細胞)			
<1%	27 (52)	15 (26)	0.71 (0.38, 1.33)

中位數(月)(95%CI)	11.76 (8.28, NA)	9.46 (2.66, NA)	
≥1%	45 (71)	27 (37)	0.52 (0.32; 0.86)
中位數(月)(95%CI)	12.29 (8.08, 14.00)	7.79 (4.27, 11.43)	

14.4 腎細胞癌

曾經接受過治療的腎細胞癌

試驗 CA209025 是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，試驗對象為曾在接受 1 種或 2 種抗血管新生療法(anti-angiogenic therapy)期間或之後出現疾病惡化的晚期腎細胞癌(RCC)病人。納入病人之 Karnofsky 氏體能表現狀態 (Karnofsky Performance Score, KPS)≥70%且不論其 PD-L1 表現狀態。試驗 CA209025 排除有下列任何病史或併有下列病症之病人，包括腦轉移、先前曾接受哺乳動物雷帕黴素標靶蛋白(mTOR)抑制劑治療、患有活躍自體免疫疾病、或需使用全身性免疫抑制劑治療之病症。根據病人的區域、史隆-凱特林紀念癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)危險分群及先前曾接受抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy)之次數進行分層。

病人隨機分配給予 OPDIVO (410 名) 3 mg/kg 每 2 週靜脈輸注一次，或 everolimus (411 名)每日口服 10 mg。病人年齡中位數為 62 歲(範圍：18 至 88 歲)，其中 40%≥65 歲及 9%≥75 歲。大多數病人為男性 (75%)和白人(88%)，基期 Karnofsky 氏體能表現狀態 (KPS)為 70%-80%及 90%-100%的病人分別占了 34%及 66%。大多數的病人 (77%)曾接受過 1 種抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy)。病人在 MSKCC 危險分群中的分布分別為 34%良好、47%中等，及 19%較差。

第一次腫瘤評估在隨機分組後 8 週進行，之後在第 1 年持續每 8 週評估一次，接著每 12 週評估一次直到疾病惡化或治療停止，以較晚發生者為準。

主要療效結果指標為整體存活期 (OS)依據本試驗預先設定的期中分析 (當觀察到 398 起事件發生時，此占最終分析預定事件數的 70%) 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 everolimus 治療組病人在整體存活期 (OS)上為具有統計意義之顯著改善 (表 39 及圖 12)。無論病人的 PD-L1 表現程度如何，均可看出在整體存活期 (OS)上之效益。

其他指標，包括已確認之客觀反應率也列入表 39。

表 39：療效結果-試驗 CA209025

	OPDIVO (410 名)	Everolimus (411 名)
整體存活期		
死亡(%)	183 (45)	215 (52)
存活期中位數(月) (95%CI)	25.0 (21.7, 無法估計)	19.6 (17.6, 23.1)
危險比 (95%CI) ^a	0.73 (0.60, 0.89)	
p 值 ^{b,c}	0.0018	
確認之客觀反應率 (95%CI)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
反應持續時間中位數 (月) (95%CI)	23.0 (12.0, 無法估計)	13.7 (8.3, 21.9)

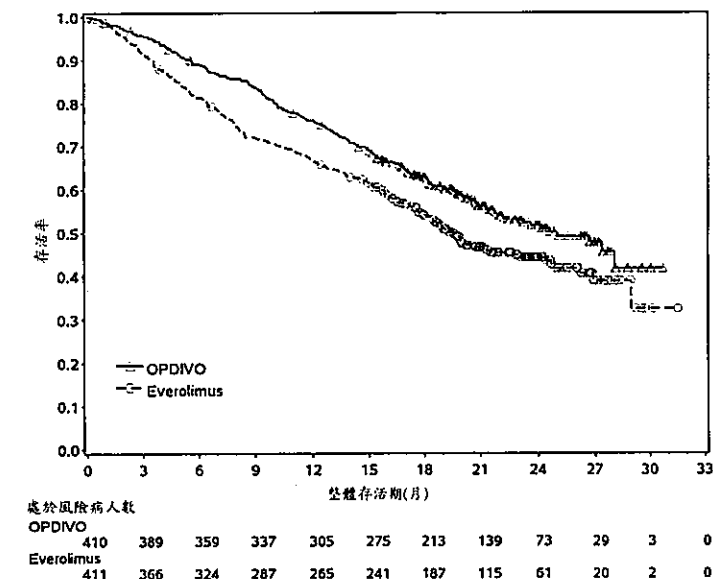
確認反應開始出現之月中位時間 (最小值, 最大值)	3.0 (1.4, 13.0)	3.7 (1.5, 11.2)
---------------------------	-----------------	-----------------

^a 依比例風險模型分層而得。

^b 依據分層對數等級檢定而得。

^c p 值在此期中分析為與α值 0.0148 作比較。

圖 12：整體存活期-試驗 CA209025



過去未曾接受過治療的腎細胞癌

試驗 CA209214 是一項隨機分配(1:1)、開放性試驗，試驗對象為過去未曾接受治療的晚期腎細胞癌(RCC)病人。納入病人不論其 PD-L1 表現狀態。試驗 CA209214 排除有下列任何病史或併有下列病症之病人，包括腦轉移、活躍自體免疫疾病、或需使用全身性免疫抑制劑治療之病症。病人依據國際轉移性腎細胞癌資料庫聯盟(International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC))預後評分和區域進行分層。

療效於中度/重度風險且 6 項預後風險因子至少有 1 項或以上的病人中評估，此乃依據 IMDC 標準(從腎細胞癌確診至進入隨機分組之期間不到 1 年、Karnofsky 氏體能表現狀態<80%、血紅素低於正常值下限、校正後之血鈣濃度>10 mg/dL、血小板計數大於正常值上限，以及絕對嗜中性白血球計數大於正常值上限)。

中度/重度風險病人隨機分配給予 OPDIVO 3 mg/kg 和 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療(425 名)，每 3 週靜脈輸注一次共 4 次劑量，接著給予 OPDIVO 3 mg/kg 單一藥物治療，每 2 週一次，或每日口服 sunitinib 50 mg (422 名)連續服藥 4 週接著停藥 2 週(此為一週期)。治療持續至疾病惡化或無法接受之毒性為止。

病人年齡中位數為 61 歲(範圍: 21 至 85 歲), 其中 38% ≥ 65 歲及 8% ≥ 75 歲。大多數病人為男性(73%) 和白人(87%), 基期 KPS 為 70%-80% 及 90%-100% 的病人分別佔了 26% 及 74%。

於中度/重度風險的病人主要療效結果指標為 OS、PFS(由 IRRC 判定)及確認之 ORR(由 IRRC 判定)。試驗證實經隨機分配接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者相較於接受 sunitinib 治療者具有統計上顯著改善 OS 及 ORR。(表 40 及圖 13)。無論病人的 PD-L1 表現程度如何, 均可看出在 OS 上之效益。本試驗並未證實統計上顯著改善 PFS。

試驗 CA209214 療效結果呈現於表 40。

表 40: 療效結果-試驗 CA209214

	中度/重度風險	
	OPDIVO 併用 Ipilimumab (425 名)	Sunitinib (422 名)
整體存活期		
死亡(%)	140 (32.9)	188 (44.5)
存活期中位數(月)	無法估計	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)
p 值 ^{d,e}	<0.0001	
完全反應 (CR)	40 (9.4)	5 (1.2)
部分反應 (PR)	137 (32.2)	107 (25.4)
反應持續時間中位數(月) (95%CI)	無法估計 (21.8, 無法估計)	18.2 (14.8, 無法估計)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡 (%)	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 ^f	

^a 依據比例風險模型分層而得。

^b 依據分層對數等級檢定而得。

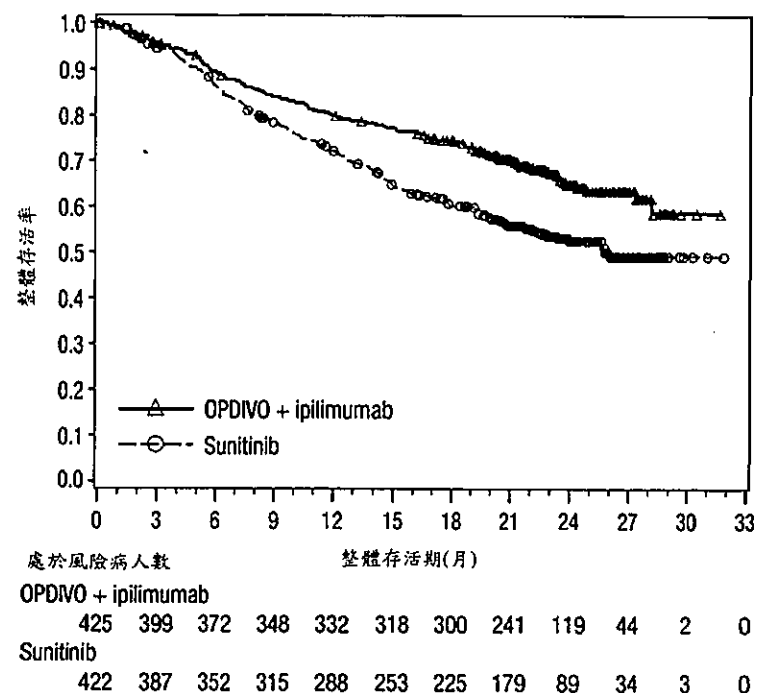
^c p 值與 α 值 0.002 作比較以達到統計意義。

^d 依據 DerSimonian-Laird 檢定分層而得。

^e p 值與 α 值 0.001 作比較以達到統計意義。

^f p 值與 α 值 0.009 作比較無統計意義。

圖 13: 整體存活期 (中度/重度風險族群)-試驗 CA209214



試驗 CA209214 亦隨機分配 249 名良好風險(根據 IMDC 標準)的病人至 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組(125 名)或 sunitinib 治療組(124 名)。這些病人並未納入療效性分析族群。於良好風險病人中, OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組的病人相較於 sunitinib 治療組的病人 OS 之危險比為 1.45(95% CI: 0.75, 2.81)。於先前未曾接受過治療的良好風險腎細胞癌病人接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 之療效尚未建立。

14.5 復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌

試驗 CA209141 是一項隨機分配 (2:1)、活性對照、開放性試驗, 納入轉移或復發且於先前曾接受一種含鉑藥物治療期間或治療 6 個月內惡化之頭頸部鱗狀細胞癌病人。所接受的治療不是術後輔助性治療 (adjuvant)、術前輔助性治療 (neo-adjuvant) 及原發(無法切除的局部晚期)就是轉移性處理。本試驗排除患有自體免疫疾病、需接受免疫抑制劑治療之病症、復發或轉移性鼻咽癌、未知原發性組織學之鱗狀細胞癌、唾液腺或非鱗狀組織學(例如, 黏膜黑色素瘤), 或未經治療的腦轉移病人。若腦轉移已治療之病人其神經學處於穩定狀態, 則可符合資格納入試驗。病人隨機分配靜脈給予 OPDIVO 3 mg/kg, 每 2 週靜脈輸注或由試驗醫師選擇:

- cetuximab 起始劑量 400 mg/m² 後, 接著給予每週 IV 250 mg/m²
- 給予 methotrexate 每週 IV 40 - 60 mg/m², 或
- 給予 docetaxel 每週 IV 30 - 40 mg/m²。

隨機分配乃依照先前是否曾接受 cetuximab 治療(有/無) 進行分層。第一次腫瘤評估在隨機分配後 9 週進行，之後每 6 週持續評估一次。主要療效指標為整體存活期(OS)。其他療效指標為無惡化存活期(PFS)及客觀反應率(ORR)。

試驗 CA209141 中，進入隨機分組的病人共 361 名，OPDIVO 治療組(240 名)及由試驗主持人選擇治療方式(121 名，45%接受 docetaxel、43%接受 methotrexate 及 12%接受 cetuximab)。病人年齡中位數為 60 歲(範圍：28 至 83 歲)，其中有 31%≥65 歲，83%為白人、12%為亞洲人、4%為黑人及 83%為男性。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (20%) 或 1 分(78%)，76%病人以前/目前有抽菸，90%病人有第 IV 期癌症，45%病人先前僅接受一種全身性藥物治療，其餘 55%病人先前曾接受兩種或更多種全身性藥物治療，且腫瘤為人類乳突病毒(HPV)-p16 陽性的病人比例為 25%，人類乳突病毒(HPV)-p16 陰性的病人比例為 24%，且 51%病人為未知狀態。

依據本試驗事先定義的期中分析 (占最終分析預定事件數的 78%) 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於試驗醫師決定藥物組的病人在整體存活期(OS)上具有統計意義之顯著改善(表 41 和圖 14)。兩組之無惡化存活期(PFS) [HR=0.89; 95%CI: 0.70, 1.13] 或客觀反應率(ORR)於 OPDIVO 治療組 (13.3% [95%CI: 9.3, 18.3]) 相較於試驗醫師選擇之治療方式(5.8% [95%CI: 2.4, 11.6]) 無統計學上顯著差異。

表 41：CA209141 之整體存活期

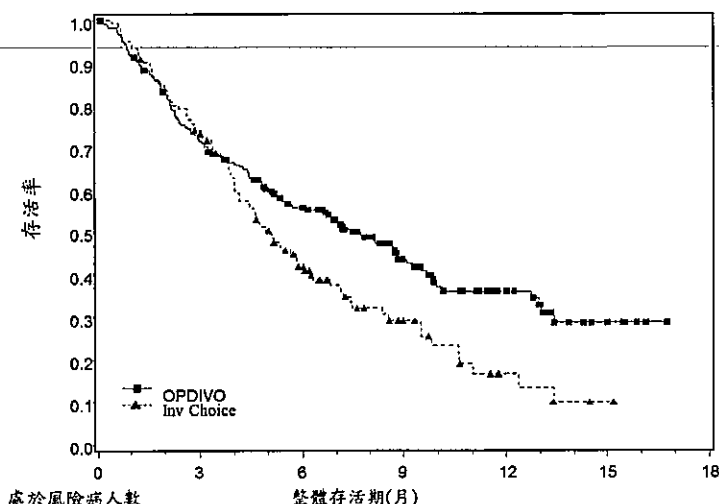
	OPDIVO (240 名)	由試驗醫師決定藥物組 (121 名)
整體存活期		
死亡 (%)	133 (55%)	85 (70%)
中位數 (月) (95%信賴區間)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
危險比 (95%CI) ^a	0.70 (0.53, 0.92)	
p 值 ^{b,c}	0.0101	

^a 依據比例風險模型分層而得。

^b 依據對數等級檢定分層而得。

^c p 值在此期中分析為與 α 值 0.0227 作比較。

圖 14：整體存活期 - 試驗 CA209141



留存的腫瘤檢體進行 PD-L1 表現之回溯確認(使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 分析)。試驗族群中，有 28%(101/361)病人未獲得量化結果。其餘具量化結果的 260 名病人中，43%病人(260 名中有 111 名)為頭頸部鱗狀細胞癌 PD-L1 陰性 (其定義為<1%腫瘤細胞有 PD-L1 表現)，57%病人(260 名中有 149 名)為頭頸部鱗狀細胞癌 PD-L1 陽性 (其定義為≥1%腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。在預先設定的探索性次族群分析中，PD-L1 陰性次族群之存活危險比為 0.89 (95% CI: 0.54, 1.45)，OPDIVO 與化學治療組之存活期中位數分別為 5.7 和 5.8 個月。頭頸部鱗狀細胞癌 PD-L1 陽性次族群之存活危險比為 0.55 (95% CI: 0.36, 0.83)，OPDIVO 與化學治療組之存活期中位數分別為 8.7 和 4.6 個月。

14.6 典型何杰金氏淋巴瘤

OPDIVO 作為單一藥物治療之療效已於針對自體 HSCT 失敗後之典型何杰金氏淋巴瘤(cHL)成人病人兩項試驗中評估。

試驗 CA209205 為針對 cHL 所進行的一項單組、開放性、多中心、多群組試驗。試驗 CA209039 為納入 cHL 病人之一項開放性、多中心、劑量遞增試驗。兩項試驗納入病人時均不分腫瘤 PD-L1 狀態，且排除基期 ECOG 體能狀態 2(含)以上、自體免疫疾病、具有症狀的間質性肺病、肝臟轉胺酶超過 3 倍 ULN、肌酸酐廓清率低於 40 mL/min、曾接受異體 HSCT 或於 24 週內曾接受胸部放射治療之病人。此外，兩項試驗均要求曾發生肺部毒性的病人必須為調整後肺部一氧化氮擴散容量(DLCO)超過 60%。病人接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 靜脈輸注 60 分鐘，直到疾病惡化、達到最大臨床效益或發生無法接受之毒性。一個週期包含一個劑量。不允許降低劑量。

依據獨立放射線評估委員會(IRRCC)所判定之客觀反應率(ORR)進行療效評估。其它結果指標包括反應持續期間(DOR)。

試驗 CA209205 與 CA209039 共針對 95 名曾在自體 HSCT 失敗及移植後接受 brentuximab vedotin 之病

人進行療效評估。年齡中位數為 37 歲(範圍: 18 至 72 歲)。大部分為男性(64%)與白種人(87%)。病人曾接受的全身性療程數中位數為 5(範圍: 2 至 15)。病人接受 OPDIVO 劑量中位數為 27 劑(範圍: 3 至 48), 治療持續時間中位數為 14 個月(範圍: 1 至 23 個月)。

結果請參閱表 42。

表 42: 接受過自體 HSCT 移植與移植後 Brentuximab Vedotin 治療之 cHL 病人療效

	試驗 CA209205 與 CA209039 (n=95)
客觀反應率, n (%) ^a (95% 信賴區間)	63 (66%) (56, 76)
完全緩解率 (95% 信賴區間)	6 (6%) (2, 13)
部分緩解率 (95% 信賴區間)	57 (60%) (49, 70)
反應持續時間 (月) 中位數 ^b (95% 信賴區間) 範圍 ^c	13.1 (9.5, NE) 0 ⁺ , 23.1 ⁺
反應發生時間 (月) 中位數 範圍	2.0 0.7, 11.1

^a 依據 2007 年修訂之國際工作小組標準

^b 以 Kaplan-Meier 估算。反應者中, 以首次出現反應當日算起的反應持續時間(DOR)追蹤中位數為 9.9 個月。

^c + 記號表示為無限值。

亦針對試驗 CA209205 及試驗 CA209039 合併之 258 名接受自體 HSCT 後 cHL 復發或惡化的病人進行療效評估。該分析包括上述組別。年齡中位數為 34 歲 (範圍: 18 至 72 歲)。大多數為男性(59%)及白人(86%)。病人曾接受的全身性治療療程數中位數為 4 (範圍: 2 至 15), 有 85%病人先前接受全身性治療療程數為 3(含)以上, 且有 76%病人曾接受 brentuximab vedotin 治療。195 名先前曾接受 brentuximab vedotin 治療的病人中, 17%病人只在接受自體 HSCT 前使用過 brentuximab vedotin, 78%病人只在接受 HSCT 後使用過, 5%病人在接受 HSCT 前後皆使用過。病人接受 OPDIVO 劑量中位數為 21 劑 (範圍: 1 至 48), 治療持續時間中位數為 10 個月(範圍: 0 至 23 個月)。結果請參閱表 43。

表 43: 接受過自體 HSCT 移植之 cHL 病人療效

	試驗 CA209205 與 CA209039 (258 名)
客觀反應率, n (%) (95%信賴區間)	179 (69%) (63, 75)
完全緩解率 (95%信賴區間)	37 (14%) (10, 19)
部分緩解率 (95%信賴區間)	142 (55%) (49, 61)
反應持續時間 (月) 中位數 ^{a, b} (95%信賴區間) 範圍	NE (12.0, NE) 0 ⁺ , 23.1 ⁺
反應發生時間 (月) 中位數 範圍	2.0 0.7, 11.1

^a 以 Kaplan-Meier 估算。反應者中, 以首次出現反應當日算起的反應持續時間(DOR)追蹤中位數為 6.7 個月。

^b 部分反應(PR)持續時間中位數估計值為 13.1 個月(95%信賴區間, 9.5, 無法估計(NE))。完全反應(CR)持續時間中位數尚未達到。

14.7 泌尿道上皮癌

試驗 CA209275 納入 270 名接受含鉑化療期間或之後疾病惡化、或在先導性(neoadjuvant)或輔助性含鉑化療治療 12 個月內疾病惡化的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌病人接受 OPDIVO 治療。本試驗排除活動性腦部或軟腦膜轉移、活躍自體免疫疾病、需要使用全身性免疫抑制藥物的病症及 ECOG 狀態>1 之病人。病人接受每 2 週靜脈輸注一次 OPDIVO 3 mg/kg, 直到無法接受之毒性或放射學或臨床惡化。前 48 週每 8 週評估一次腫瘤反應之後每 12 週一次。主要療效結果指標包含確認之客觀反應率(ORR)由獨立放射學評審委員會(IRRC)採用 RECIST v1.1 版及反應持續時間(DOR)。

病人年齡中位數為 66 歲(範圍: 38 至 90 歲), 78%男性, 86%白人。27%的病人患有非膀胱泌尿道上皮癌, 84%患有內臟轉移。34%的病人先前曾接受先導性或輔助性含鉑治療後疾病惡化。29%的病人曾因轉移性疾病接受≥2 項全身性療程。36%的病人曾僅接受 cisplatin 治療, 23%曾僅接受 carboplatin 治療, 7%的轉移性癌症病人接受 cisplatin 與 carboplatin 治療。46%的病人 ECOG 體能狀態為 1。18%的病人血紅素<10 g/dL, 28%的病人基期時肝臟轉移。無論 PD-L1 狀態, 皆納入病人。

腫瘤檢體於中央實驗室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 分析法進行預期性評估, 而其結果用於定義預先設定之次族群分析。270 名病人中, 46%的病人定義為 PD-L1 表現≥1%(其定義為≥1%腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。其餘 54%的病人則分類為 PD-L1 表現<1%(其定義為<1%腫瘤細胞有 PD-L1 表現)。表 44 彙整所有病人及兩個 PD-L1 次族群之確認 ORR。反應時間中位數為 1.9 個月(範圍: 1.6 至 7.2 個月)。在先前僅接受一種先導性或輔助性全身性治療的 77 名病人中, 其 ORR 為 23.4% (95%信賴區間: 14.5%, 34.4%)。

表 44：試驗 CA209275 的療效結果

	所有病人	PD-L1<1%	PD-L1≥1%
	N=270	N=146	N=124
確認之客觀反應率, n (%) (95% 信賴區間)	53 (19.6%) (15.1, 24.9)	22 (15.1%) (9.7, 21.9)	31 (25.0%) (17.7, 33.6)
完全反應率	7 (2.6%)	1 (0.7%)	6 (4.8%)
部分反應率	46 (17.0%)	21 (14.4%)	25 (20.2%)
反應持續時間中位數(月) ^a (範圍)	10.3 (1.9*, 12.0*)	7.6 (3.7, 12.0*)	NE (1.9*, 12.0*)

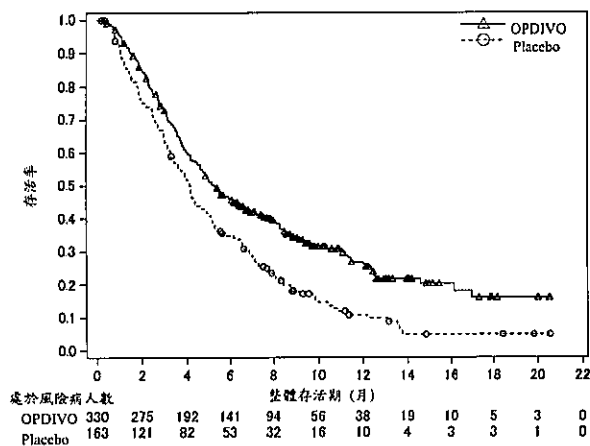
^a 從 Kaplan-Meier Curve 預估

14.8 胃癌

以胃癌病人為對象的第三期全球性試驗 (試驗 ONO-4538-12)

對於患有無法切除的晚期或復發性胃癌且對標準治療有抗藥性或無法耐受的 493 名病人 (OPDIVO 治療組有 330 名；安慰劑組有 163 名) 給予 OPDIVO 3 mg/kg 每 2 週一次之靜脈輸注以探討其相較於安慰劑的療效和安全性。主要試驗指標為整體存活期(中位數 [95%信賴區間])於 OPDIVO 治療組及安慰劑組分別為 5.26 [4.60, 6.37]個月及 4.14 [3.42, 4.86] 個月。OPDIVO 相較於安慰劑能延長整體存活期且具有統計學上之顯著意義 (危險比(Hazard Ratio, HR), 0.63 [95%信賴區間, 0.51, 0.78], $p < 0.0001$ [分層對數等級檢定])。

圖 15：整體存活期- 試驗 ONO-4538-12



14.9 肝細胞癌

OPDIVO 的療效已於試驗 CA209040 評估(一項多中心、開放性試驗, 試驗對象為 145 名患有肝細胞癌且先前接受 sorafenib 治療病情惡化或不耐受 sorafenib 之次族群病人)。額外納入條件包括：經組織學確認的肝細胞癌及 Child-Pugh 等級 A。該試驗排除具有以下病況的病人：活躍自體免疫疾病、腦轉移、

肝性腦病變病史、臨床顯著腹水、感染 HIV、或活動性同時感染 HBV 及 HCV 或 HBV 及 HDV；然而病人若僅為活動性-HBV-或-HCV-則可納入。病人接受 OPDIVO 3-mg/kg-每 2 週一次 60 分鐘之靜脈注射。腫瘤評估每 6 週評估一次持續 48 週，之後為每 12 週評估一次。

主要療效結果指標為由盲性獨立中央審查(BICR)採用 RECIST1.1 及肝細胞癌調整之 RECIST (mRECIST) 所評估之客觀反應率(objective response rate, ORR)。其他評估指標包括反應時間。

總共 145 位病人接受 OPDIVO 3 mg/kg 每 2 週一次 60 分鐘之靜脈注射治療，病人年齡中位數為 63 歲 (範圍：19 至 81 歲)、77%為男性、46%為白人。綜觀病人族群，30%活動性感染 HBV、21%活動性感染 HCV 及 50%無活動性感染 HBV 或 HCV 證據。肝細胞癌病因分類為酒精性肝臟疾病的病人占 19.3% 及非酒精性肝臟疾病的病人占 6.9%。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分(64%)或 1 分(36%)。67%病人為 Child-Pugh 等級 A5、32%病人為等級 A6、1%病人為等級 B7。71%病人有肝臟外轉移(extrahepatic spread)，28%病人有血管侵犯，38%病人 α -胎兒蛋白(AFP) $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 。先前治療方式包括手術切除(66%)、放射性治療(25%)或局部區域治療(59%)。病人先前全部接受過 sorafenib 治療，其中 34 名(23.4%)無法耐受 sorafenib；18.6%病人先前曾接受 2 種或 2 種以上系統性治療。

表 45 彙整療效結果。

表 45：療效結果-試驗 CA209040

	OPDIVO (n = 145)
BICR 評估之客觀反應率 ^a , n (%), RECIST v1.1 (95% CI) ^b	21 (14.5%) (9.2, 21.3)
完全反應	2 (1.4%)
部分反應	19 (13.1%)
BICR 評估之反應持續時間, RECIST v1.1 (n=21)	(n=21)
範圍(個月)	(3.2, 13.8*)
持續 ≥ 6 個月(%)	90.5%
持續 ≥ 12 個月(%)	38.1%
BICR 評估之客觀反應率 ^a , n (%), mRECIST (95% CI) ^b	27 (18.6%) (12.6, 25.9)
完全反應	4 (2.8%)
部分反應	23 (15.9%)

^a 由 BICR 評估之客觀反應率。^b 依據 Clopper and Pearson 方法而得之信賴區間。

14.10 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌

試驗 CA209142 是一項多中心、非隨機、多個平行試驗世代(cohort)、開放性，試驗對象為地區實驗室判定具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯誤配對修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌病人且先前曾接受以 fluoropyrimidine、oxaliplatin 或 irinotecan 為基礎藥物之化學治療並於治療期間或治療後疾病惡化。主要納入條件為至少曾接受一種轉移性疾病治療、ECOG 體能狀態為 0 或 1 且無以下情況：活動性腦轉移、活躍自體免疫疾病，或需要使用全身性免疫抑制劑治療的病症。

OPDIVO 單一藥物治療世代納入之 MSI-H mCRC 病人每 2 週接受一次靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg 治療。OPDIVO 併用 Ipilimumab 治療世代納入之 MSI-H mCRC 病人每 3 週接受一次靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg 併用 Ipilimumab 1 mg/kg 治療，共 4 次劑量，之後每 2 週接受一次靜脈輸注 OPDIVO 3 mg/kg 單一藥物治療。兩個世代均治療至無法接受之毒性或放射影像惡化為止。

腫瘤評估在最初 24 週為每 6 週一次，之後為每 12 週一次。療效結果指標包括由獨立放射線造影評估委員會 (IRRC) 採用實體腫瘤反應評估標準 (RECIST v1.1) 評估客觀反應率 (ORR) 及反應持續期間 (DOR)。

OPDIVO 單一藥物治療世代共納入 74 名 MSI-H mCRC 病人。年齡中位數為 53 歲 (範圍: 26 至 79 歲)，有 23% 病人 ≥ 65 歲，有 5% 病人 ≥ 75 歲，59% 為男性及 88% 為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (43%)、1 分 (55%) 或 3 分 (1.4%)，且有 36% 病人有遺傳性非息肉性結直腸癌 (Lynch Syndrome)。這 74 名病人中有 72% 先前曾接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療；先前曾接受 0、1、2、3、或 4 種以上治療轉移性疾病的病人比例分別為 7%、30%、28%、19% 及 16%，且有 42% 病人曾接受抗-EGFR 抗體治療。

OPDIVO 併用 Ipilimumab 治療世代共納入 119 名 MSI-H mCRC 病人。年齡中位數為 58 歲 (範圍: 21 至 88 歲)，有 32% 病人 ≥ 65 歲，有 9% 病人 ≥ 75 歲，59% 為男性及 92% 為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (45%) 及 1 分 (55%)，且有 29% 病人有遺傳性非息肉性結直腸癌 (Lynch Syndrome)。這 119 名病人中有 69% 先前曾接受過 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療；先前曾接受 1、2、3、或 4 種以上治療轉移性疾病的病人比例分別為 10%、40%、24% 及 15%，且有 29% 病人曾接受抗-EGFR 抗體治療。

各單臂世代療效結果請參閱表 46。

表 46：療效結果 - 試驗 CA209142

	OPDIVO MSI-H/dMMR 世代		OPDIVO + Ipilimumab MSI-H/dMMR 世代	
	所有病人 (74 名)	先前治療 (Fluoropyrimidine 、 Oxaliplatin 及 Irinotecan) (53 名)	所有病人 (119 名)	先前治療 (Fluoropyrimidine 、 Oxaliplatin 及 Irinotecan) (82 名)
IRRC 客觀反應率; n (%)	24 (32%)	15 (28%)	58 (49%)	38 (46%)
(95%信賴區間) ^a	(22, 44)	(17, 42)	(39, 58)	(35, 58)
完全反應 (%)	2 (2.7%)	1 (1.9%)	5 (4.2%)	3 (3.7%)
部分反應 (%)	22 (30%)	14 (26%)	53 (45%)	35 (43%)
反應持續時間				
持續 ≥ 6 個月 (%)	63%	67%	83%	89%
持續 ≥ 12 個月 (%) ^b	38%	40%	19%	21%

a 依據 Clopper-Pearson 方法預估。

b 於單一藥物治療世代，20 名持續有反應的病人中有 55% 病人自反應開始日起追蹤少於 12 個月。於併用藥物世代，51 名持續有反應的病人中有 78% 病人自反應開始日起追蹤少於 12 個月。

14.11 食道鱗狀細胞癌

以食道癌病人為對象的第三期全球性試驗 (試驗 ONO-4538-24/BMS CA209473)

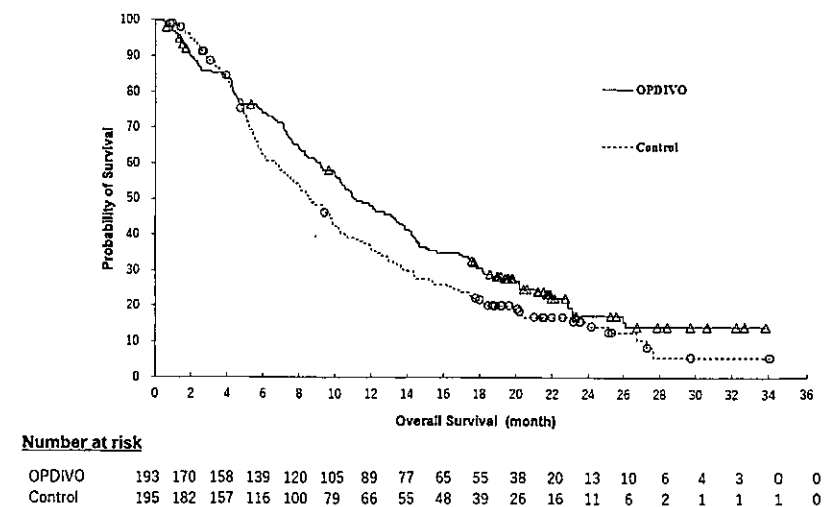
對於接受併用化療 (包含 fluoropyrimidine 及含鉑藥物) 後有抗藥性或無法耐受的 388 名食道鱗狀細胞癌病人 (OPDIVO 治療組有 193 名；對照組有 195 名) 每 2 週靜脈輸注 OPDIVO 240 mg 一次，以評估其相較於 taxane 類藥物 (每 3 週靜脈輸注 docetaxel 75 mg/m² 一次或每週靜脈輸注 paclitaxel 100 mg/m² 一次，連續 6 週後休息 2 週) 之療效。

OPDIVO 組別試驗族群特性：年齡中位數為 65 歲 (範圍: 37 至 82 歲)，且 50.8% 病人 ≥ 65 歲，83.9% 病人為男性，95.3% 病人為亞洲人以及 4.7% 為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (49.7%) 或 1 分 (50.3%)。所有病人 (100%) 之組織學型態均為鱗狀細胞癌。最常見的轉移部位為淋巴結 (77.2%)、肺臟 (45.1%) 及肝臟 (28.0%)。

主要試驗指標為整體存活期 (中位數 [95% 信賴區間]) 於 OPDIVO 治療組及對照組分別為 11.17 [9.99, 13.73] 個月及 8.54 [7.20, 9.89] 個月。OPDIVO 相較於 taxane 類藥物已證實能延長整體存活期且具統計學上之顯著意義 (危險比, 0.79 [95% 信賴區間, 0.63, 0.99], p = 0.0381 [分層對數等級檢定])。

圖 16 所示為整體存活期 (OS) 的 Kaplan-Meier 曲線

圖 16：整體存活期- 試驗 ONO-4538-24/BMS CA209473



16 供應/儲存和處理方式

OPDIVO® (nivolumab) 的供應方式：20 mg/2 mL 單次使用小瓶及 100 mg/10 mL 單次使用小瓶。

OPDIVO 應冷藏儲存於 2°C-8°C (36°F-46°F)。OPDIVO 使用前應避光儲存，並存放於原包裝中。請勿冷凍或搖晃。

17 病人諮詢資訊

應告知病人有發生免疫媒介性不良反應的風險，這可能需要使用皮質類固醇治療及暫時停用或永久停用 OPDIVO，包括：

- 肺炎：若有任何新出現的咳嗽、胸痛或呼吸急促，或前述症狀惡化，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.1 節)]。
- 結腸炎：若出現腹瀉或嚴重腹痛，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.2 節)]。
- 肝炎：若出現黃疸、嚴重噁心或嘔吐、右側腹部疼痛、昏昏欲睡或容易瘀青或出血，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.3 節)]。
- 內分泌病變：若出現腦下垂體炎、腎上腺功能不全、甲狀腺功能低下症、甲狀腺功能亢進症及糖尿病的徵兆或症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.4 節)]。
- 腎炎和腎功能不全：若出現腎炎的徵兆或症狀，包括尿量減少、血尿、腳踝腫脹、食慾不振，及任何的腎功能不全症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.5 節)]。
- 皮膚不良反應：若出現皮疹，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者[請參閱警語及注意事項(第 5.6 節)]。
- 腦炎：若出現腦炎的神經學徵兆或症狀，建議病人立即聯絡其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第 5.7 節)]。
- 輸注反應：應告知病人有發生輸注反應的潛在風險[請參閱警語及注意事項(第 5.9 節)]。
- 使用 OPDIVO 後進行異體造血幹細胞移植(HSCT)之併發症：應告知病人有移植後併發症的潛在風險 [請參閱警語及注意事項(第 5.10 節)]。
- 具有生育能力的女性：應告知具生育能力的女性有關本品對胎兒的潛在風險，並在確定或疑似懷孕時告知其醫療照護提供者 [請參閱警語及注意事項(第 5.11 節)，特殊族群之使用 (8.1)]。建議具生育能力的女性在 OPDIVO 治療期間及至 OPDIVO 最後一劑給藥後至少 5 個月，採取有效的避孕措施[請參閱特殊族群之使用(第 8.3 節)]。
- 哺乳：應告知婦女在接受 OPDIVO 治療期間不得進行哺乳[請參閱特殊族群之使用(第 8.2 節)]。

製造廠：ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. FUJIYAMA PLANT

廠址：5221-1, AZAHIGASHISHIMOGUMI, KITAYAMA, FUJINOMIYA-SHI, SHIZUOKA, JAPAN

藥商：台灣小野藥品工業股份有限公司

地址：臺北市信義區忠孝東路 5 段 68 號 12 樓

2021 年 01 月 26 日修訂 20210126 (NSCLC update)