

益伏注射劑 5毫克/毫升

YERVOY (ipilimumab) Injection 5mg/mL

衛部菌疫輸字第 000958 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2025-08-08

警告：免疫相關不良反應

YERVOY可能會導致嚴重和致死的免疫相關不良反應。這些免疫相關反應可能涉及任何器官系統；然而，最常見的嚴重免疫相關不良反應為腸炎(enterocolitis)、肝炎、皮膚炎(包括毒性表皮溶解症)、神經病變及內分泌病變。這些免疫相關的反應大部份最初在YERVOY治療期間就會出現，但也有少部份會在停藥數週至數個月後才出現。

如果發生嚴重的免疫相關反應，請永久停用YERVOY，並開始使用全身性高劑量皮質類固醇治療[參閱用法用量]。

開始治療前及每次給藥前應評估病人是否出現腸炎、皮膚炎、神經病變或內分泌病變的徵象及症狀，並進行臨床生化評估(包括肝功能檢驗、促腎上腺皮質激素 (ACTH) 濃度、甲狀腺功能檢驗)[參閱警語及注意事項]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Ipilimumab是人類細胞毒性T淋巴細胞抗原4 (CTLA-4)的阻斷抗體。Ipilimumab是重組IgG1 kappa免疫球蛋白，分子量約為148 kDa，Ipilimumab係以哺乳動物(中國倉鼠卵巢)的細胞培養生產。

供應規格有50毫克/10毫升單次劑量小瓶。每毫升含有5毫克的ipilimumab。

1.2 賦形劑

每毫升含下列非活性成分：二乙烯三胺五乙酸(DTPA) (0.04毫克)、甘露醇(10毫克)、聚山梨醇80 (植物來源) (0.1 毫克)、氯化鈉(5.85毫克)、三羥甲基氨基甲烷鹽酸鹽(3.15毫克)、注射用水(USP，pH值7)。

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

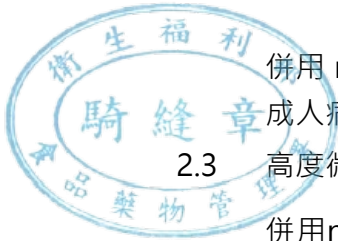
YERVOY (ipilimumab)注射液是無菌、不含防腐劑、清澈至略呈毛玻璃般半透明(opalescent)、無色至淺黃色的靜脈輸注用溶液，可能含有少量可見的半透明至白色的非晶形ipilimumab顆粒。

2 適應症

2.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

併用 nivolumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤之 12 歲以上病人。

2.2 晚期腎細胞癌



併用 nivolumab 適用於中度/重度風險 (intermediate/poor risk) 晚期腎細胞癌 (RCC) 成人病人的第一線治療。

2.3 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌

併用nivolumab適用於接受fluoropyrimidine、oxaliplatin和irinotecan治療後疾病惡化之具有高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌 (CRC)成人病人[參閱臨床試驗]。

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。

2.4 肝細胞癌

- 併用 nivolumab 適用於無法切除或轉移性的肝細胞癌 (HCC) 成人病人的第一線治療。
- 併用 nivolumab 適用於治療先前曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌 (HCC) 成人病人。

2.5 轉移性或復發性非小細胞肺癌

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

2.6 惡性肋膜間皮瘤

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

2.7 食道癌

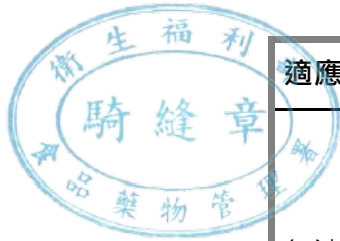
併用 nivolumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 成人病人的第一線治療。

3 用法及用量

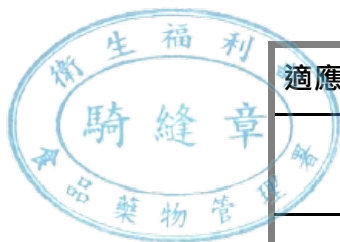
3.1 用法用量

YERVOY 併用其他治療藥物的建議劑量列於表 1。各種治療藥物併用 YERVOY 的建議劑量資訊，請適時參閱個別的處方資訊。

表 1：YERVOY 併用其他治療藥物的建議劑量*



適應症	建議的 YERVOY 劑量	治療持續時間
無法切除或轉移性黑色素瘤	3 毫克/公斤，每 3 週一次 ‡， 併用 nivolumab 1 毫克/公斤‡	最多 4 次劑量或出現無法接受之毒性為止，以較早發生者為準。 完成 4 次劑量的併用治療後，給予 nivolumab 單一療法直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。†
晚期腎細胞癌	1 毫克/公斤，每 3 週一次 ‡， 併用 nivolumab 3 毫克/公斤‡	併用 nivolumab 4 劑。 完成 4 次劑量的併用治療後，給予 nivolumab 單一療法，直到出現無法接受之毒性或疾病惡化為止。†
高度微衛星不穩定性 (MSI-H) 或錯配修復缺陷 (dMMR) 的轉移性大腸直腸癌	1 毫克/公斤，每 3 週一次 ‡， 併用 nivolumab 3 毫克/公斤‡	完成 4 次劑量的併用治療後，給予 nivolumab 單一療法，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。†
肝細胞癌	每 3 週 3 毫克/公斤‡ 併用 nivolumab 1 毫克/公斤‡	併用 nivolumab 最多 4 次劑量。 完成最多 4 次劑量的併用治療後，給予 nivolumab 單一療法，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止
帶有 PD-L1 的轉移性或復發性非小細胞肺癌	每 6 週 1 毫克/公斤 每 2 週併用 nivolumab 3 毫克/公斤或每 3 週併用 nivolumab 360 毫克‡	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。†
轉移性或復發性非小細胞肺癌	每 6 週 1 毫克/公斤 每 3 週併用 nivolumab 360 毫克‡ 並依病理組織學分類進行含鉑雙藥化療，每 3 週一次	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。
		依病理組織學分類進行含鉑雙藥化療 2 個療程。†
惡性肋膜間皮瘤	1 毫克/公斤，每 6 週一次，每 2 週併用 nivolumab	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或



適應症	建議的 YERVOY 劑量	治療持續時間
	3 毫克/公斤，每 3 週併用 nivolumab 360 毫克‡	是病人未發生疾病惡化達 2 年為止。†
食道鱗狀細胞癌	1 毫克/公斤，每 6 週一次 †，每 2 週併用 nivolumab 3 毫克/公斤或每 3 週併用 nivolumab 360 毫克 †	併用 nivolumab 直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是最長達 2 年為止。

* 藥物併用 YERVOY 的建議劑量資訊，請適時參閱處方資訊。

† 在併用 YERVOY 後，nivolumab 的劑量資訊請參閱處方資訊。

‡ 同一天靜脈輸注 30 分鐘。

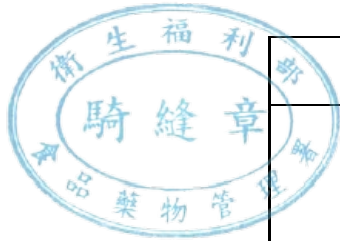
針對不良反應的建議劑量調整方式

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

當 YERVOY 併用 nivolumab 時，應視毒性同時延後或永久停用 YERVOY 和 nivolumab。

表 2：針對不良反應的建議劑量調整方式

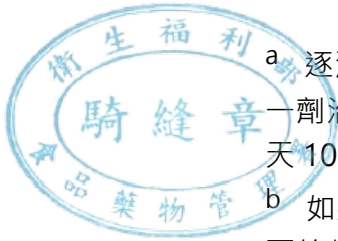
不良反應	嚴重度*	劑量調整
免疫相關不良反應 [參閱警語及注意事項]		
結腸炎	第 2 級	延後給藥 ^a
	第 3 或 4 級	永久停用
腫瘤未侵犯肝臟的肝炎 或 腫瘤/非肝癌侵犯肝臟引發的肝炎	AST 或 ALT 高於 ULN 的 3-5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 1.5-3 倍	延後給藥 ^a
	AST 或 ALT 高於 ULN 的 5 倍 或 總膽紅素高於 ULN 的 3 倍	永久停用
腫瘤侵犯肝臟 ^b /肝細胞癌 ^c 的肝炎	基期 AST/ALT 高於 ULN 的 1-3 倍，並增加到高於 ULN	延後給藥 ^a



不良反應	嚴重度*	劑量調整
	的5-10倍 或 基期 AST/ALT高於ULN的 3-5倍，並增加到高於ULN 的8-10倍	
	AST/ALT高於ULN的10倍 或 總膽紅素高於ULN的3倍	永久停用
脫落性皮膚病	疑似 SJS、TEN 或 DRESS	延後給藥
	確認 SJS、TEN 或 DRESS	永久停用
內分泌病變 ^d	第 3 或 4 級	暫不給藥直到臨床狀況穩定或依嚴重度永久停藥
非感染性肺炎 (Pneumonitis)	第 2 級	延後給藥 ^a
	第 3 或 4 級	永久停用
腎炎伴隨腎功能障礙	第 2 或 3 級血中肌酸酐升高	延後給藥 ^a
	第 4 級血中肌酸酐升高	永久停用
神經毒性	第 2 級	延後給藥 ^a
	第 3 或 4 級	永久停用
心肌炎	第 2、3 或 4 級	永久停用
眼部	第 2、3、4 級接受局部治療後，2 週內病況無法改善至第 1 級，或需要全身性治療	永久停用
其他不良反應		
輸注反應 [參閱警語及注意事項]	第 1 或 2 級	中斷輸注或減緩輸注速率
	第 3 或 4 級	永久停用

ALT = 丙胺酸轉胺酶；AST = 天門冬胺酸轉胺酶；DRESS = 藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀，SJS = 史蒂芬強森症候群，TEN = 毒性表皮溶解症，ULN = 正常值上限

* 依據不良事件常用術語標準 (CTCAE) 第 4.03 版



- a 逐漸降低皮質類固醇劑量後，完全或部分恢復 (0 至 1 級) 的病人，恢復給藥。最後一劑治療後 12 週內未完全或部分恢復，或開始類固醇治療後 12 週內劑量無法降至每天 10 毫克 prednisone (或等效劑量) 以下的病人，永久停藥。
- b 如果基期 AST/ALT 小於等於 ULN，則依據未侵犯肝臟的肝炎病人決定 YERVOY 暫不給藥或永久停藥。
- c 本準則僅適用於正在接受 YERVOY 合併 nivolumab 治療的肝細胞癌病人。
- d 依臨床嚴重度，考慮對第 2 級內分泌病變的病人延後給藥，直到病人的症狀在補充荷爾蒙後獲得改善。一旦急性症狀緩解後，恢復用藥。

3.2 調製方式

- 請勿搖晃藥品。
- 給藥前應先目視檢查是否有微粒異物及變色的現象。若注射液呈混濁狀、明顯變色(注射液可能帶有淺黃色)，或含有半透明至白色之非晶形顆粒以外的微粒異物時，請將小藥瓶丟棄。

製備注射液

- 製備輸注液之前，先將小藥瓶在室溫下放置約 5 分鐘。
- 抽取所需之 YERVOY 量，注入靜脈輸注袋中。
- 以 0.9% 氯化鈉注射液 (USP) 或 5% 葡萄糖注射液 (USP) 稀釋，配製成最終濃度範圍為 1 毫克/毫升至 2 毫克/毫升。將稀釋溶液輕輕地以上下翻轉的方式混合均勻。
- 製備完成後，此稀釋溶液應於 (冷藏狀態 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F)) 或 20°C 至 25°C (68°F 至 77°F) 室溫下儲存，製備至輸注的間隔時間勿超過 24 小時。
- 請將部分使用過或空的 YERVOY 藥瓶丟棄。

用藥指示

- 不可用同一輸注管路同時輸注其他藥物。
- 每次給藥後，使用 0.9% 氯化鈉注射液 (USP) 或 5% 葡萄糖注射液 (USP) 沖洗靜脈輸注管線。
- 透過具有管路內過濾器 (無菌、無熱原、低蛋白質吸附率) 的靜脈輸注管線投予稀釋溶液。

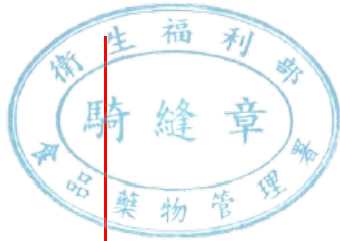
併用 nivolumab 時，需先輸注 nivolumab，接著在同一天輸注 YERVOY。併用 nivolumab 和含鉑雙化療時，先輸注 nivolumab，接著在同一天輸注 YERVOY 並進行含鉑雙藥化療。每次輸注應使用個別的輸注袋和過濾器。

4 禁忌

目前未知。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項



嚴重和致命的免疫相關不良反應

YERVOY 是一種完全的人類單株抗體，可阻斷 CTLA-4 途徑誘導的 T 細胞抑制訊號，進而消除對免疫反應的抑制作用，並可能誘發免疫相關不良反應。以下列出的免疫相關不良反應，可能未包含所有可能重度和致命的免疫相關不良反應。

免疫相關不良反應可能很嚴重或致命，可能發生在任何器官系統或組織中。開始使用 YERVOY 後，免疫相關不良反應可能隨時發生。雖然免疫相關不良反應通常在治療時發生，但也可能在 YERVOY 停藥後出現。

早期識別及處置對於確保安全使用 YERVOY 非常重要。監測可能是潛在免疫相關不良反應之臨床表現的表徵和症狀。在基期和每次用藥前評估臨床生化數據，包含肝臟酵素、肌酸酐、促腎上腺皮質素 (ACTH) 濃度和甲狀腺功能。及時進行醫療處置，包含適當的專科諮詢。

視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY [參閱用法用量]。通常，如果需要中斷或停用 YERVOY，應進行全身性皮質類固醇治療 (每天 prednisone 1 到 2 毫克/公斤或等效劑量藥物)，直至達到第 1 級以下。在改善至第 1 級或以下後，開始逐漸調降皮質類固醇的劑量，並且應以至少 1 個月的時間持續逐漸調降劑量。對於免疫相關不良反應不受皮質類固醇治療控制的病人，可以考慮使用其他全身性免疫抑制劑。

免疫相關的結腸炎

YERVOY 可能會導致免疫相關的結腸炎，可能致命。皮質類固醇治療無效的免疫相關結腸炎病人，曾發生巨細胞病毒 (CMV) 感染/再活化。針對皮質類固醇治療無效的結腸炎案例，應考慮反覆進行感染診斷檢查，以排除其他病因。

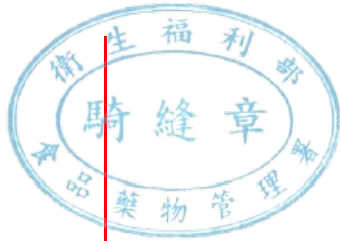
YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 9% (60/666) 發生免疫相關結腸炎，包含第 3 級 (4.4%) 和第 2 級 (3.7%)。因結腸炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 3.2% 及 2.7%。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中，全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關結腸炎所需的診斷標準之一。因此，100% (60/60) 的免疫相關結腸炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 23% 的病人需要併用另一種免疫抑制劑與皮質類固醇。60 位病人中，95% 結腸炎症狀緩解，在因結腸炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 18 位病人中，有 16 位在症狀改善後接受其他治療；10 位結腸炎復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab 1 毫克/公斤

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，25% (115/456) 發生免疫介導性結腸炎，包括第 4 級 (0.4%)、第 3 級 (14%)、第 2 級 (8%) 不良反應。因結腸炎而導致病人永久停



用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 14% 及 4.4%。

100% (115/115) 的結腸炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 23% 的病人在接受高劑量皮質類固醇治療後，需額外使用英利昔單抗 (infliximab)。115 位病人中，93% 結腸炎症狀緩解，在因結腸炎而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 20 位病人中，有 16 位在症狀改善後重新開始治療，9 位結腸炎復發。

免疫相關肝炎

YERVOY 3毫克/公斤併用 Vemurafenib

YERVOY 併用 vemurafenib 的安全性及療效尚未確立 [參閱適應症及用法用量]。在一項劑量探索試驗中，10名同時接受YERVOY (3毫克/公斤)與vemurafenib (960毫克每日2次或720毫克每日2次)治療的病人有6名出現第3級轉胺酶升高(合併或未合併總膽紅素升高)的現象。

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤

接受YERVOY 1毫克/公斤併用nivolumab 治療的腎細胞癌或轉移性結直腸癌病人中，7% (48/666)發生免疫相關肝炎，包含第4級 (1.2%)、第3級 (4.9%) 及第2級 (0.4%)。因免疫相關肝炎而導致病人永久停用YERVOY和nivolumab 的比例為3.6%，暫停使用YERVOY併用nivolumab的病人比例則為2.6%。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中，全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關肝炎所需的診斷標準之一。因此，100% (48/48) 的免疫相關肝炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 19% 的病人需要併用另一種免疫抑制劑與皮質類固醇。48 位病人中，88% 肝炎症狀緩解，在因肝炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 17 位病人中，有 14 位在症狀改善後接受其他治療；10 位肝炎復發。

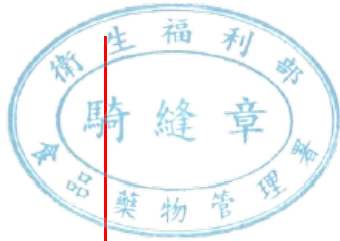
YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab 1 毫克/公斤

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，15% (70/456) 發生免疫介導性肝炎，包括第 4 級 (2.4%)、第 3 級 (11%)、第 2 級 (1.8%) 不良反應。因免疫介導性肝炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 8% 及 3.5%。

100% (70/70) 的肝炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 9% 的免疫介導性肝炎病人在接受高劑量皮質類固醇治療後，需額外使用黴酚酸 (mycophenolic acid)。70 位病人中，91% 肝炎症狀緩解，在因肝炎而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 16 位病人中，有 14 位在症狀改善後重新開始治療，8 位肝炎復發。

免疫相關皮膚不良反應

YERVOY 可能引起免疫相關的皮疹或皮膚炎，包含大疱性和脫落性皮膚炎、史蒂芬強森症候群、毒性表皮溶解症 (TEN) 以及 DRESS (藥物疹合併嗜伊紅血症及全身症狀)。外用潤膚霜及/或外用皮質類固醇可能足以治療輕度至中



度的非大疱性/脫落性皮炎。視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY [參閱用法用量]。

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 16% (108/666) 發生免疫相關皮疹，包含第 3 級 (3.5%) 和第 2 級 (4.2%)。因皮疹而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 0.5% 及 2.0%。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中，全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關皮疹所需的診斷標準之一。因此，100% (108/108) 的病人需使用全身性皮質類固醇治療。108 位病人中，75% 皮疹症狀緩解，在因皮疹而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 13 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；5 位皮疹復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab 1 毫克/公斤

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，28% (127/456) 發生免疫介導性皮炎，包括第 3 級 (4.8%) 和第 2 級 (10%) 不良反應。因免疫介導性皮炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 0.4% 及 3.9%。

100% (127/127) 的免疫介導性皮炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。127 位病人中，84% 皮疹症狀緩解，在因皮疹而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 18 位病人中，有 15 位在症狀改善後重新開始治療，8 位皮疹復發。

免疫相關內分泌病變

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤

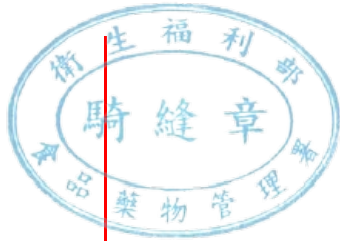
腦下垂體炎：

YERVOY 可能會導致免疫相關的腦下垂體炎。腦下垂體炎可能伴隨出現腫塊效應相關的急性症狀，例如頭痛、畏光或視野減小。腦下垂體炎可能造成腦下垂體功能低下。視臨床需要補充荷爾蒙。視嚴重度延後使用或永久停用 YERVOY [參閱用法用量]。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 4.4% (29/666) 發生腦下垂體炎，包含第 4 級 (0.3%)、第 3 級 (2.4%) 和第 2 級 (0.9%)。因腦下垂體炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 1.2% 及 2.1%。約 72% 腦下垂體炎病人接受荷爾蒙補充療法治療。72% (21/29) 的免疫相關腦下垂體炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。29 位病人中，59% 腦下垂體炎症狀緩解，在因腦下垂體炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 14 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；2 位腦下垂體炎復發。

腎上腺功能低下：

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 7% (48/666) 發生腎上腺功能不全，包含第 4 級 (0.3%)、第 3



級 (2.5%) 和第 2 級 (4.1%)。

因腎上腺功能不全而導致病人永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的比例為 1.2%，暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 2.1%。約 94% 腎上腺功能不全的病人接受荷爾蒙替代療法。

94% (45/48) 的腎上腺功能不全病人需使用全身性皮質類固醇治療。48 位病人中，29% 腎上腺功能低下症狀緩解，在因腎上腺功能不全而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 14 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；2 位腎上腺功能不全復發。

甲狀腺機能亢進：

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 12% (80/666) 發生甲狀腺機能亢進，包含第 3 級 (0.6%) 和第 2 級 (4.5%)。沒有病人因甲狀腺機能亢進而停用 YERVOY。因甲狀腺機能亢進而導致 2.3% 的病人延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療。約 19% 的病人接受了甲狀腺合成抑制劑治療。20% (16/80) 的甲狀腺機能亢進病人需使用全身性皮質類固醇治療。80 位病人中，85% 甲狀腺機能亢進症狀緩解，在因甲狀腺機能亢進而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 15 位病人中，有 11 位在症狀改善後接受其他治療；3 位甲狀腺機能亢進復發。

甲狀腺功能低下：

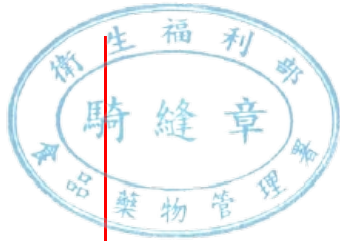
接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 18% (122/666) 發生甲狀腺功能低下，包含第 3 級 (0.6%) 和第 2 級 (11%)。因甲狀腺功能低下而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 0.2% 及 1.4%。約 82% 的病人接受了甲狀腺素補充治療。7% (9/122) 的甲狀腺功能低下病人需使用全身性皮質類固醇治療。122 位病人中，27% 甲狀腺功能低下症狀緩解，在因甲狀腺功能低下而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 9 位病人中，有 5 位在症狀改善後接受其他治療；1 位甲狀腺功能低下復發。

甲狀腺炎：

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 2.7% (22/666) 發生甲狀腺炎，包含第 3 級 (4.5%) 和第 2 級 (2.2%)。因甲狀腺炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 0.2% 及 0.8%。18% (4/22) 的甲狀腺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。22 位病人中，64% 甲狀腺炎症狀緩解，在因甲狀腺炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 5 位病人中，有 5 位在症狀改善後接受其他治療；沒有病人甲狀腺炎復發。

第 1 型糖尿病：

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 2.7% (15/666) 發生糖尿病，包含第 4 級 (0.6%)、第 3 級 (0.3%) 和第 2 級 (0.9%)。因糖尿病而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 併用 nivolumab 治療的比例，分別為 0.5% 及 0.5%。7% (1/15) 的糖尿病病



人需使用全身性皮質類固醇治療。15 位病人中，27% 糖尿病症狀緩解，在因糖尿病而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 3 位病人中，有 2 位在症狀改善後接受其他治療；沒有病人糖尿病復發。

YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab 1 毫克/公斤

腦下垂體炎：

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，9% (42/456) 發生腦下垂體炎，包括第 3 級 (2.4%) 和第 2 級 (6%) 不良反應。因腦下垂體炎而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 0.9% 及 4.2%。

約 86% 腦下垂體炎病人接受荷爾蒙替代療法治療。88% (37/42) 的腦下垂體炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。42 位病人中，38% 腦下垂體炎症狀緩解，在因腦下垂體炎而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 19 位病人中，有 9 位在症狀改善後重新開始治療，1 位腦下垂體炎復發。

腎上腺功能低下：

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤 的黑色素瘤或 HCC 病人中，8% (35/456) 發生腎上腺功能低下，包括第 4 級 (0.2%)、第 3 級 (2.4%)、第 2 級 (4.2%) 不良反應。因腎上腺功能低下而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 0.4% 及 2.0%。

約 71% (25/35) 腎上腺功能低下的病人接受荷爾蒙替代療法，包括全身性皮質類固醇治療。35 位病人中，37% 腎上腺功能低下症狀緩解，在因腎上腺功能低下而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 9 位病人中，有 7 位在症狀改善後重新開始治療，所有病人皆需使用荷爾蒙替代療法治療持續發生的腎上腺功能低下。

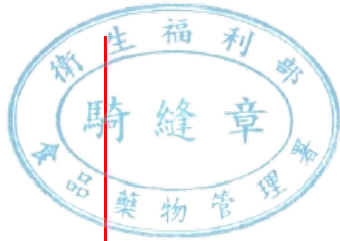
甲狀腺功能低下：

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，20% (91/456) 發生甲狀腺功能低下，包括第 3 級 (0.4%) 和第 2 級 (11%) 不良反應。因甲狀腺功能低下而導致病人永久停用或延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的比例，分別為 0.9% 及 0.9%。

約 89% 甲狀腺功能低下的病人接受 levothyroxine 治療。2.2% (2/91) 的甲狀腺功能低下病人需使用全身性皮質類固醇治療。91 位病人中，41% 甲狀腺功能低下症狀緩解，在因甲狀腺功能低下而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 4 位病人中，有 2 位在症狀改善後重新開始治療，沒有人甲狀腺功能低下復發。

甲狀腺機能亢進：

每 3 週一次接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的黑色素瘤或 HCC 病人中，9% (42/456) 發生甲狀腺機能亢進，包括第 3 級 (0.9%) 和第 2 級 (4.2%) 不良反應。沒有病人因甲狀腺機能亢進導致永久停



用 YERVOY 合併 nivolumab 治療，延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的病人比例為 2.4%。

約 26% 甲狀腺機能亢進的病人接受 methimazole 治療，約 21% 接受 carbimazole 治療。17% (7/42) 的病人需使用全身性皮質類固醇治療。42 位病人中，91% 甲狀腺機能亢進症狀緩解，在因甲狀腺機能亢進而延後使用 YERVOY 合併 nivolumab 治療的 11 位病人中，有 8 位在症狀改善後重新開始治療，1 位甲狀腺機能亢進復發。

免疫相關肺炎

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 3.9% (26/666) 發生免疫相關非感染性肺炎(pneumonitis)，包含第 3 級 (1.4%) 和第 2 級 (2.6%)。因非感染性肺炎而導致病人永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的比例為 1.8%，暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 1.5%。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中，全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關非感染性肺炎所需的診斷標準之一。因此，100% (26/26) 的免疫相關非感染性肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。約 8% 的病人需要併用另一種免疫抑制劑與皮質類固醇。26 位病人中，92% 肺炎症狀緩解，在因非感染性肺炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 10 位病人中，有 10 位在症狀改善後接受其他治療；4 位非感染性肺炎復發。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 的

非小細胞肺癌病人中，9% (50/576) 發生免疫相關肺炎，包含第 4 級 (0.5%)、第 3 級 (3.5%)、第 2 級 (4.0%) 的免疫相關非感染性肺炎。4 位 (0.7%) 病人死於肺炎，肺炎持續時間中位數為 1.5 個月 (範圍：5 天至 25+ 個月)。因免疫相關肺炎而導致永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 5%，暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的比例則為 3.6%。

100% 的肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療，之後逐漸調整皮質類固醇劑量。72% 的病人肺炎症狀緩解，約 13% (2/16) 的病人在重新給予 YERVOY 併用 nivolumab 後肺炎復發。

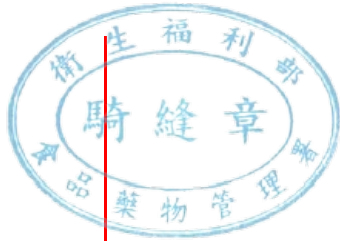
YERVOY 3 毫克/公斤併用 Nivolumab 1 毫克/公斤

接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 的 HCC 或黑色素瘤病人中，7% (31/456) 發生免疫介導性肺炎，包括第 4 級 (0.2%)、第 3 級 (2.0%) 和第 2 級 (4.4%)。因免疫介導性肺炎而導致病人永久停用或延後治療的比例分別為 2.9% 及 3.9%。

100% 的肺炎病人需使用全身性皮質類固醇治療。94% 的病人肺炎症狀緩解，在因非感染性肺炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 13 位病人中，有 13 位在症狀改善後接受其他治療，有 4 位非感染性肺炎復發。

免疫相關腎炎伴隨腎功能不全

YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab 3 毫克/公斤



接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或轉移性結直腸癌的病人中，有 4.1% (27/666) 發生免疫相關腎炎伴隨腎功能障礙，包含第 4 級 (0.6%)、第 3 級 (1.1%) 和第 2 級 (2.2%)。因腎炎伴隨腎功能障礙而導致病人永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的比例為 1.2%，暫停使用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 1.8%。

接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 的病人中，全身性皮質類固醇的使用是鑑定免疫相關腎炎伴隨腎功能障礙所需的診斷標準之一。因此，100% (27/27) 的免疫相關腎炎伴隨腎功能障礙病人需使用全身性皮質類固醇治療。27 位病人中，67% 腎炎伴隨腎功能障礙症狀緩解，在因腎炎而延後使用 YERVOY 或 nivolumab 的 12 位病人中，有 10 位在症狀改善後接受其他治療；4 位腎炎復發。

其他免疫相關不良反應

在 YERVOY 與 nivolumab 併用治療的臨床試驗中，除另有說明外，發生下列具有臨床意義之免疫相關不良反應的病人比例 <1%，包含部分最後致死個案：

神經系統：自體免疫神經病變 (2%)、腦膜炎、腦炎、脊髓炎及髓鞘脫失、肌無力症候群/重症肌無力、格林-巴利症候群 (Guillain Barré syndrome)、神經麻痺、運動功能障礙

心血管：血管病變、心肌炎、心包膜炎、顛動脈炎、血管炎

眼部：瞼緣炎、上鞏膜炎、虹膜炎、眼眶肌炎、鞏膜炎、葡萄膜炎。部分案例可能與視網膜剝離相關。若葡萄膜炎合併發生其他免疫相關不良反應，考量到在接受 YERVOY 治療的病人曾經發現疑似原田氏症 (Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome)，可能需要用全身性皮質類固醇治療以降低永久失明的風險。

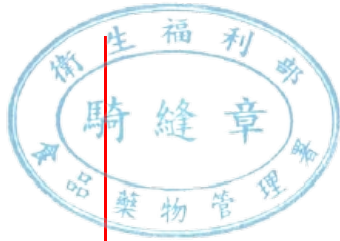
胃腸道：十二指腸炎、胃炎、胰臟炎 (1.3%)

肌肉骨骼及結締組織：關節炎、肌炎、風濕性多發性肌痛症、多肌炎、橫紋肌溶解症

其他 (血液學/免疫學)：再生不良性貧血、結膜炎、血球減少 (2.5%)、嗜酸性白血球增多 (2.1%)、多形性紅斑、組織細胞壞死性淋巴腺炎 (Kikuchi 氏淋巴腺炎)、過敏性血管炎、腦膜炎、神經感覺性聽力減退、乾癬、類肉瘤病、全身性發炎反應症候群

輸注相關反應

YERVOY 可能發生嚴重的輸注反應。病人出現嚴重或危及生命的輸注反應時，應停用 YERVOY。病人出現輕度或中度輸注反應時，請中斷輸注或減緩輸注速率 [參閱用法用量]。接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 治療腎細胞癌或大腸直腸癌的病人中，有 5% (33/666) 發生輸注反應。接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 治療肝細胞癌的病人中，有 8% (4/49) 發生輸注反應。以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫



克/公斤(每2週一次)治療的惡性肋膜間皮瘤病人中，12% (37/300) 出現輸注反應；其中 1.7% (5/300) 以免疫調節藥物治療。

接受 YERVOY 治療後進行異體造血幹細胞移植的併發症

病人如果在異體造血幹細胞移植 (HSCT) 之前或之後，曾接受 YERVOY 治療，可能會致命，或是發生嚴重的移植物對抗宿主疾病 (GVHD)。儘管在 CTLA-4 受體阻斷抗體與異體造血幹細胞移植之間介入治療，也可能發生這些併發症。

密切追蹤病人是否出現 GVHD 的跡象，並立即介入治療 [參閱不良反應]。進行異體造血幹細胞移植後，應考量 YERVOY 治療的效益與風險。

5.5 其他注意事項

胚胎-胎兒毒性

依據作用機轉及動物研究發現，懷孕女性使用 YERVOY，可能對胎兒造成傷害。動物生殖研究中，懷孕食蟹猴從器官發生期開始時接受 ipilimumab 直到生產，曾導致高發生率的流產、死胎、早產(出生體重相對較輕)、新生兒高死亡率，並且都具劑量相關性。Ipilimumab 對於第二及第三孕期的影響似乎較大。請告知懷孕女性，對胎兒可能造成風險。建議有生育能力的女性在接受 YERVOY 期間，以及最後一劑治療後3個月，採取有效的避孕措施 [參閱特殊族群注意事項]。

併用 Nivolumab 時的相關風險

YERVOY 經核准併用 nivolumab 治療晚期腎細胞癌、MSI-H 或 dMMR 轉移性結直腸癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌及惡性肋膜間皮瘤，參閱 nivolumab 完整處方資訊，取得適用於合併使用治療的其他風險相關資料。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

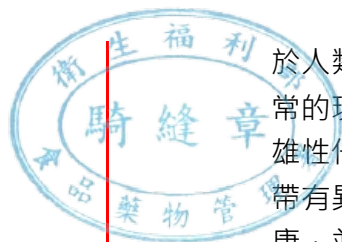
風險摘要

根據動物試驗的發現及其作用機轉 [參閱臨床藥理特性]，YERVOY 用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害。關於孕婦曝露到 YERVOY，目前並無充分資料。動物生殖研究中，懷孕食蟹猴從器官發生期開始時接受 ipilimumab 直到生產，曾導致高發生率的流產、死胎、早產(出生體重相對較輕)、新生兒高死亡率，並且都具劑量相關性(參閱研究資料)。Ipilimumab 對於第二及第三孕期的影響似乎較大。人類 IgG1 已知可穿越胎盤屏障，而 ipilimumab 為 IgG1；因此，ipilimumab 有可能從母體傳遞給發育中的胎兒。應提醒孕婦對胎兒的潛在風險。

研究資料

動物研究資料

在胚胎-胎兒及產期-產後發育的合併研究中，對懷孕的食蟹猴從第一孕期的器官發育期開始，每3週投予一次 ipilimumab 直到分娩。第一、二孕期時，沒有發現生殖方面的治療相關不良作用。從第三孕期開始，ipilimumab 的曝藥量比人類曝藥量(3毫克/公斤)高出 2.6 至 7.2 倍時，導致與劑量相關的流產、死胎、早產(出生體重相對較輕)，以及高新生兒死亡率。此外，曾在 2 隻出生前曾曝露於 30 毫克/公斤之 ipilimumab (相當



於人類劑量3毫克/公斤下之曲線下暴露面積的7.2倍)的仔猴中發現泌尿生殖系統發育異常的現象。其中一隻雌性仔猴是左腎及輸尿管出現單側腎臟發育不全的現象，另一隻雄性仔猴則是出現尿道閉鎖的現象，並因而造成泌尿道阻塞及陰囊皮下水腫。

帶有異基因型CTLA-4 (CTLA-4+/-) (即ipilimumab的作用目標)的基因工程小鼠看似健康，並可產下健康的CTLA-4+/-異基因型子代。CTLA-4+/-異基因型小鼠在交配後也會產下缺乏CTLA-4 (同基因型陰性，CTLA-4-/-)的子代。CTLA-4-/-同基因型陰性的子代在出生時看似健康，但在2週大時即出現多重器官淋巴組織增生性疾病的徵象，且在3-4週大時皆因大量淋巴組織增生和多重器官組織破壞而死亡。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並不清楚YERVOY是否會進入人類乳汁。曾在猴子的乳汁發現ipilimumab (參閱研究資料)。目前尚無資料評估YERVOY對於泌乳的影響。建議女性接受YERVOY治療期間，直到最後一劑之後3個月，中斷哺乳。

研究資料

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

6.3 有生育能力的女性與男性

驗孕

有生育能力的女性在開始 YERVOY 治療之前，需檢查是否懷孕 [參閱特殊族群注意事項]

避孕

YERVOY用於懷孕女性可能對胎兒造成傷害[參閱特殊族群注意事項]。建議有生育能力的女性在YERVOY治療期間，直到最後一劑治療後3個月，使用有效的避孕措施。

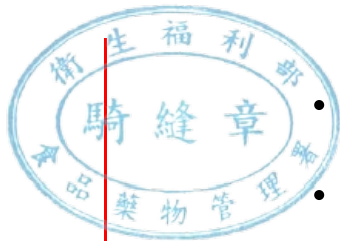
6.4 小兒

Ipilimumab 併用 nivolumab 於 12 歲以上兒童病人以治療無法切除或轉移性黑色素瘤的安全性及療效已建立。 [參閱用法用量、不良反應、臨床藥理特性、臨床試驗]。由本品用於黑色素瘤成人病人之適當且具良好對照的試驗，以及額外的兒童病人藥物動力學資料，支持 YERVOY 用於上述適應症。Ipilimumab在兒童病人中的曝露量與成人相當，且成人與兒童病人的黑色素瘤病程具相似性可允許成人安全性和療效資料外推至兒童病人。

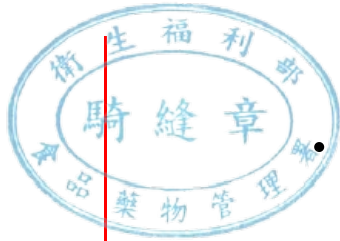
YERVOY用於12歲以下兒童病人以治療無法切除或轉移性黑色素瘤的安全性及療效尚未建立。

6.5 老年人

- 在試驗CA209-067中，隨機分配接受nivolumab併用YERVOY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。
- 在CA209-142 (轉移性大腸直腸癌)試驗中所包含65歲或以上的病人人數不足以決定他們的反應是否不同於年輕病人。
 - 在CA209-214 (腎細胞癌)試驗中，隨機分配以YERVOY 1毫克/公斤併用nivolumab 治療的550位病人中，38%為65歲或以上，8%為75歲或以上。這些病人與較年輕病人之間沒有安全性方面的整體性差異。在中度或高度風險的老年病人中，並未觀測到療效方面的整體性差異。
 - 在CA209-9DW (肝細胞癌) 試驗中，隨機分配至併用 nivolumab 治療的335 名無法手術切除的肝細胞癌病人中，有 52% 年齡為 65 歲以上，14% 為 75 歲以上。老年病人與較年輕病人的安全性沒有整體差異。
 - 在 CA209-040 (曾接受治療的肝細胞癌) 試驗中接受至 nivolumab 1 毫克/公斤併用 YERVOY 3 毫克/公斤治療的 49名病人中，28% 為 65 歲以上未滿75歲，10% 為 75 歲以上。較年老及較年輕的病人之間沒有安全性方面的整體性差異。
 - 在 CA209-227 (非小細胞肺癌) 試驗中，隨機分配以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 治療的 576 名病人，有 48% 為 65 歲以上，10% 為 75 歲以上。老年病人和較年輕的病人之間，沒有安全性方面的整體性差異；然而，接受 YERVOY 併用 nivolumab 的 75 歲以上病人 (29.3%)，因不良反應導致的停藥率高於全部 YERVOY 併用 nivolumab 的病人 (18.1%)。在CA209-227主要療效分析群體(PD-L1 \geq 1%)，隨機分配以YERVOY 1 毫克/公斤(每6週一次)併用nivolumab 3毫克/公斤(每2週一次)治療的396名病人中，199名未滿65歲病人的整體存活率危險比為0.70 (95%信賴區間: 0.55, 0.89)，197名65歲以上病人的整體存活率危險比則為0.91 (95%信賴區間: 0.72, 1.15) [參閱臨床試驗]。
 - 在 CA209-9LA (非小細胞肺癌) 試驗中，361 位病人隨機分配接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 (每 3 週一次) 與含鉑雙藥化療 (每 3 週一次，共 2 個療程)，其中 51% 為 65 歲以上，10% 為 75 歲以上。老年病人和較年輕的病人之間，整體安全性方面沒有差異；然而，接受 YERVOY 併用 nivolumab 與化療的 75 歲以上病人 (43%)，因不良反應導致的停藥率高於整體 YERVOY 併用 nivolumab 與化療的病人 (24%)。僅接受化療的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CA209-9LA中361位隨機分配接受YERVOY併用nivolumab與含鉑雙藥化療的整體存活期更新分析結果，176位未滿65歲病人的整體存活期危險比為0.61(95%信賴區間:0.47, 0.80)，185名65歲以上病人的整體存活率危險比則為0.73(95%信賴區間:0.56, 0.95)。
 - 在 CA209-743 (惡性肋膜間皮瘤) 試驗中，隨機分配以 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 治療的 303 位病人，有 77% 為 65 歲以上，26% 為 75 歲以上。老年病人與年輕病人在安全性方面沒有整體差異；然而相對於所有接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 (分別為 54% 和 28%)，年齡 75 歲以上之病人的嚴重不良反應及因不良反應導致的停藥率較高 (分別為 68% 和 35%)。75 歲以上接受化療的病人，嚴重不良反應發生率為 34%，因不良反應導致的停藥率為 26%，而所有病人分別為 28% 及 19%。71 位未滿 65 歲病人的整體存活期風險比為 0.76 (95% CI : 0.52，



1.11) · 而 232 位 65 歲以上隨機分配到 YERVOY 併用 nivolumab 組的病人，整體存活期風險比為 0.74 (95% CI : 0.59 · 0.93)。

• 在 CA209-648 (食道鱗狀細胞癌) 試驗中，接受 YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 2 週一次) 治療的 325 位病人，有 43% 為 65 歲以上，7% 為 75 歲以上。老年病人與年輕病人在安全性方面沒有整體差異；然而，相對於所有接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 (23%)，年齡 75 歲以上之病人因不良反應導致停藥的比例較高 (38%)。75 歲以上接受化療的病人因不良反應導致的停藥比例為 33%，而所有病人為 23%。相對於只接受化療的病人，185 位 65 歲以下病人的整體存活期危險比為 0.92 (95% CI: 0.72, 1.18)，140 位 65 歲以上病人的危險比為 0.63 (95% CI: 0.47, 0.84)。

7 交互作用

藥物交互作用研究

Ipilimumab 併用 *Nivolumab*

將 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 3 毫克/公斤 (每 3 週一次) 時，*ipilimumab* 的廓清率 (CL) 與單獨使用 YERVOY 時相同。

YERVOY 3 毫克/公斤 (每 3 週一次) 併用 nivolumab 1 毫克/公斤 (每 3 週一次) 時，與單獨使用 *ipilimumab* 相比，*ipilimumab* 的 CL 不變；與單獨使用 nivolumab 相比，nivolumab 的 CL 增加 29%。

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

YERVOY 1 毫克/公斤 (每 6 週一次) 併用 nivolumab 360 毫克 (每 3 週一次) 及化療時，與單獨使用 YERVOY 相比，*ipilimumab* 的 CL 增加 22%；與單獨使用 nivolumab 相比，nivolumab 的 CL 不變。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列具臨床意義的不良反應在本仿單的其他段落說明。

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

8.2 臨床試驗經驗

因為不同的臨床試驗是在迥然不同的條件下進行，所以在一種藥品的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，不能直接與其他臨床試驗中另一種藥物之不良反應發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的不良反應發生率。

「警語及注意事項」一章中敘述的資料，說明試驗 CA209-214、CA209-142、CA209-227 及 CA209-743 中，1362 位病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 3 毫克/公斤治療；試驗 CA209-067、CA209-040 及另一項隨機分配試驗中，456 位病人接受 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤治療；試驗 CA209-9LA 中，病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 及含鉑雙藥化療。



無法手術切除或轉移性黑色素瘤：併用Nivolumab

YERVOY 併用 nivolumab 或 YERVOY 作為單一藥物治療的安全性已在試驗 CA209-067 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、無法手術切除或轉移性黑色素瘤病人 [參閱臨床試驗]。本試驗排除自體免疫疾病、需要全身性皮質類固醇治療 (>10 毫克 prednisone/天或等效藥物) 或試驗開始前 14 天內需要其他免疫抑制藥物、B 型肝炎或 C 型肝炎檢驗結果陽性，或是患有 HIV 的病人。

病人隨機接受：

- 靜脈輸注 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤，每 3 週一次，持續 4 次劑量，接著以靜脈輸注 nivolumab 3 毫克/公斤作為單一療法，每 2 週一次 (YERVOY 併用 nivolumab 治療組；n=313)，或
- Nivolumab 3 毫克/公斤，每 2 週一次 (nivolumab 治療組；n = 313)；或
- YERVOY 3 毫克/公斤 (靜脈輸注 90 分鐘)，每 3 週一次，持續最多 4 次劑量 (YERVOY 治療組；n = 311)。

Nivolumab 曝藥時間中位數在 YERVOY 併用 nivolumab 治療組為 2.8 個月 (範圍：1 天至 36.4 個月)。在 YERVOY 併用 nivolumab 治療組，有 39% 病人接受 nivolumab 治療超過 6 個月，30% 病人接受 nivolumab 治療超過 1 年。

接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人，發生嚴重不良反應 (74%)、導致永久停藥的不良反應 (47%) 或延後給藥 (58%)、第 3 或第 4 級不良反應 (72%)。

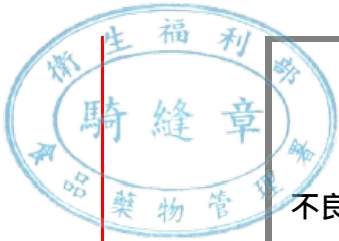
Nivolumab 併用 YERVOY 治療組和 nivolumab 治療組最常見 (≥10%) 的嚴重不良反應為腹瀉 (13%)、結腸炎 (10%) 及發熱 (10%)。YERVOY 併用 nivolumab 治療組最常見導致停用 YERVOY 及 nivolumab 兩種藥物的不良反應為結腸炎 (10%)、腹瀉 (8%)、ALT 增加 (4.8%)、AST 增加 (4.5%) 及非感染性肺炎 (1.9%)。

YERVOY 併用 nivolumab 治療組最常見 (≥20%) 的不良反應為倦怠、腹瀉、皮疹、噁心、發熱、搔癢、肌肉骨骼疼痛、嘔吐、食慾減退、咳嗽、頭痛、呼吸困難、上呼吸道感染、關節痛和轉胺酶升高。

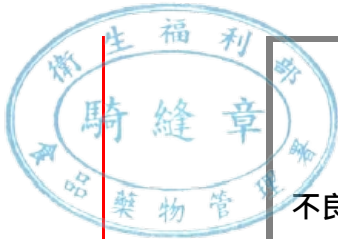
表 3 及 4 分別彙整 CA209-067 試驗的不良反應及實驗室檢驗異常結果發生率。

表3：YERVOY 併用 Nivolumab 治療組 ≥10% 病人發生，或 Nivolumab 治療組發生率高於 YERVOY 治療組的不良反應 (組間差異 ≥5% [所有等級] 或 ≥2% [第3-4級]) (試驗 CA209-067)

不良反應	病人比例(%)					
	YERVOY+Nivolumab b (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (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						
疲倦 ^a	62	7	59	1.6	51	4.2



不良反應	病人比例(%)					
	YERVOY+Nivoluma b (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (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 (%)
發熱	40	1.6	16	0	18	0.6
胃腸異常						
腹瀉	54	11	35	35	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 病	9	0	10	0.3	5	0
肌肉骨骼及結締組織						
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						
食慾 減退	29	1.9	22	0	24	1.3
呼吸道、胸腔及縱膈腔						
咳嗽/ 痰咳	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						



不良反應	病人比例(%)					
	YERVOY+Nivolumab b (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (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 (%)
上呼 吸道感染 d	23	0	22	0.3	17	0
內分泌						
甲狀 腺功能低 下	19	0.6	11	0	5	0
甲狀 腺機能亢 進	11	1.3	6	0	1	0
實驗室檢驗						
體重 減輕	12	0	7	0	7	0.3
血管性						
高血 壓 ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。

^a 包括無力和倦怠。

^b 包括膿疱型皮疹、皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、大疱性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、藥疹、脫落性皮疹、紅斑疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、鱗屑性丘疹和癢疹。

^c 包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎疼痛。

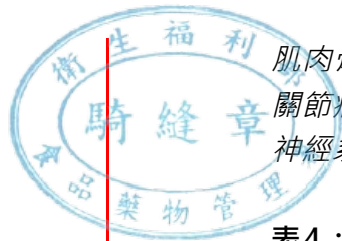
^d 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎和鼻炎。

^e 包括高血壓和血壓升高。

發生於 < 10% 接受 YERVOY 併用 nivolumab 病人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

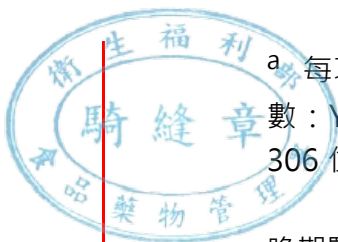


肌肉骨骼及結締組織異常：肌肉病變、修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、脊椎關節病變

神經系統異常：神經炎、腓骨神經麻痺

表4：發生在≥20%接受YERVOY併用Nivolumab或Nivolumab單一藥物治療的病人，且發生率高於YERVOY治療組的實驗室檢測值異常(從基期^a起發生惡化，組間差異≥5% [所有等級]或≥2% [第3-4級]) (試驗CA209-067)

實驗室檢測異常	YERVOY 併用 Nivolumab		Nivolumab		YERVOY	
	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	15	23	3.0	28	2.7
高血糖	53	5	46	7	26	0
AST增加	52	13	29	3.7	29	1.7
低血鈉症	45	9	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：YERVOY 併用 nivolumab (範圍：75 至 297 位病人)；nivolumab (範圍：81 至 306 位病人)；YERVOY (範圍：61 至 301 位病人)。

晚期腎細胞癌：併用 Nivolumab

YERVOY 與 nivolumab 併用時的安全性在收錄 1082 位先前未接受治療的晚期腎細胞癌病人的試驗 CA209-214 [參閱臨床試驗] 中進行評估。病人接受每 3 週輸注一次 YERVOY 1 毫克/公斤併用 nivolumab 3 毫克/公斤，持續給予 4 劑後，接續以每 2 週一次 nivolumab 3 毫克/公斤單一用藥 (n = 547) 或接續以每天口服一次 sunitinib 50 毫克持續 4 週，接著停用 2 週，此 6 週為一個療程 (n = 535)。以 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人的持續治療時間中位數為 7.9 個月 (範圍：1 天至超過 21.4 個月)。在此試驗中，57% 病人接受治療的時間大於 6 個月，38% 的病人接受治療的時間大於 1 年。

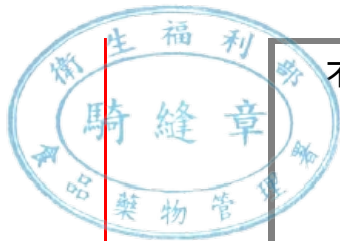
接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人發生嚴重不良反應的比例為 59%，發生於至少 $\geq 2\%$ 病人的最常見嚴重不良反應為腹瀉、發燒、肺炎 (pneumonia)、非感染性肺炎 (pneumonitis)、腦下垂體炎、急性腎損傷、呼吸困難、腎功能不全及結腸炎。

接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中，因不良反應而停止試驗治療的比例為 31%，而因不良反應而延後治療的比例為 54%。

YERVOY 併用 nivolumab 組病人通報發生率 $\geq 20\%$ 的最常見不良反應為疲倦、皮疹、腹瀉、肌肉骨骼疼痛、搔癢、噁心、咳嗽、發燒、關節痛、嘔吐、呼吸困難及食慾降低。表 5 彙整 CA209-214 中的不良反應。

表 5：YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 $> 15\%$ 病人的不良反應 (CA209-214)

不良反應	YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身性及注射部位症狀				
疲倦 ^a	58	8	69	13
發燒	25	0.7	17	0.6
水腫 ^b	16	0.5	17	0.6
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^c	39	3.7	25	1.1
搔癢/全身性搔癢	33	0.5	11	0
胃腸道				
腹瀉	38	4.6	58	6



不良反應	YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
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
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^d	37	4.0	40	2.6
關節痛	23	1.3	16	0
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽/痰咳	28	0.2	25	0.4
呼吸困難/運動 性呼吸困難	20	2.4	21	2.1
代謝及營養				
食慾不振	21	1.8	29	0.9
神經系統				
頭痛	19	0.9	23	0.9
內分泌				
甲狀腺功能低 下	18	0.4	27	0.2

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。

a 包含虛弱。

b 包含周邊水腫、周邊腫脹。

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

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

表6彙整試驗CA209-214中的實驗室檢測異常。

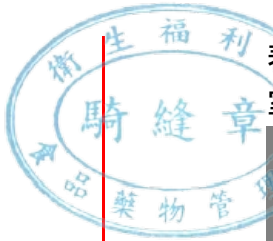


表6：CA209-214 中接受 YERVOY 併用 Nivolumab 的病人自基期以來惡化的實驗室檢驗異常 (>15%)

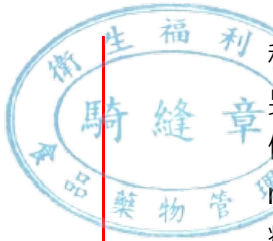
實驗室檢驗異常	YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab ^a		Sunitinib ^a	
	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學檢測				
脂肪酶增加	48	20	51	20
肌酸酐增加	42	2.1	46	1.7
ALT 增加	41	7	44	2.7
AST 增加	40	4.8	60	2.1
澱粉酶增加	39	12	33	7
低血鈉症	39	10	36	7
鹼性磷酸酶增加	29	2.0	32	1.0
高血鉀症	29	2.4	28	2.9
低血鈣症	21	0.4	35	0.6
低血鎂症	16	0.4	26	1.6
血液學				
貧血	43	3.0	64	9
淋巴球減少症	36	5	63	14

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

此外，YERVOY併用nivolumab組中，基期TSH檢測值 \leq ULN、治療中產生TSH升高 \geq ULN的病人比例低於sunitinib組(分別為31%及61%)。

MSI-H 或 dMMR 轉移性大腸直腸癌：併用 Nivolumab

YERVOY併用nivolumab的安全性曾在試驗CA209-142 [參閱臨床試驗] 的一個單臂世代進行評估。在試驗CA209-142中，119位先前曾接受治療、患有MSI-H或dMMR 轉



移性大腸直腸癌病人，接受YERVOY併用nivolumab進行治療。在試驗CA209-142的另一個單臂世代中，74位轉移性大腸直腸癌病人則接受nivolumab單一藥物治療。兩個群組的所有病人均曾因為轉移性疾病而接受含fluorouracil的化療。在YERVOY加上nivolumab群組中，69%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療，29%曾接受抗EGFR抗體治療。

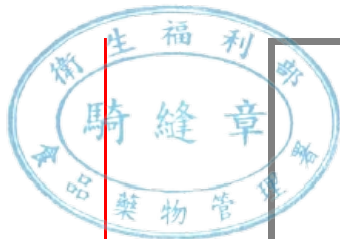
在每個21天療程的第1天，YERVOY加上nivolumab群組病人接受4劑的YERVOY 1毫克/公斤與nivolumab 3毫克/公斤，接著接受每2週一劑nivolumab 3毫克/公斤，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。在nivolumab單一藥物治療群組中的病人，接受每2週一劑nivolumab 3毫克/公斤，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

YERVOY治療持續時間中位數為2.1個月。以YERVOY併用nivolumab治療的病人中，47%發生嚴重不良反應。通報發生於 $\geq 2\%$ 病人的最常見嚴重不良反應為結腸炎/腹瀉、肝臟事件、腹痛、急性腎損傷、發燒及脫水。YERVOY併用nivolumab世代最常見的不良反應($\geq 20\%$)為疲倦、腹瀉、發燒、肌肉骨骼疼痛、腹痛、搔癢、噁心、皮疹、食慾減低及嘔吐。

表7彙整試驗CA209-142的不良反應。

表7：發生於 $\geq 10\%$ 病人的不良反應 (CA209-142)

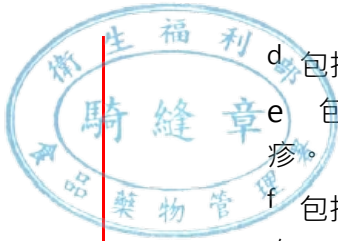
不良反應	YERVOY + Nivolumab MSI-H/dMMR 世代 (n=119)	
	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)
全身性與給藥部位狀況		
疲倦 ^a	49	6
發燒	36	0
水腫 ^b	7	0
胃腸		
腹瀉	45	3.4
腹痛 ^c	30	5
噁心	26	0.8
嘔吐	20	1.7
便秘	15	0
肌肉骨骼與結締組織		
肌肉骨骼疼痛 ^d	36	3.4
關節痛	14	0.8



不良反應	YERVOY + Nivolumab MSI-H/dMMR 世代 (n=119)	
	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)
皮膚及皮下組織		
搔癢	28	1.7
皮疹 ^e	25	4.2
皮膚乾燥	11	0
感染與寄生蟲感染		
上呼吸道感染 ^f	9	0
代謝與營養		
食慾不振	20	1.7
呼吸道、胸腔與縱隔		
咳嗽	19	0.8
呼吸困難	13	1.7
神經系統		
頭痛	17	1.7
頭暈	11	0
內分泌		
高血糖	6	1
甲狀腺功能低下	14	0.8
甲狀腺功能亢進	12	0
各項檢查		
體重減輕	10	0
精神性		
失眠	13	0.8

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。

- a 包含虛弱。
- b 包含周邊水腫及周邊腫脹。
- c 包括上腹部疼痛、下腹部疼痛及腹部不適。



d. 包括背痛、四肢疼痛、肌痛、頸部疼痛及骨痛。

e. 包括皮膚炎、痤瘡型皮膚炎、痤瘡型皮膚炎以及形容為斑丘疹、皮疹及全身性的發疹。

f. 包括鼻咽炎及鼻炎。

在CA209-142臨床試驗中，發生於 < 10%以YERVOY治療的病人的其他臨床重要不良反應為腦炎(0.8%)、壞死性肌炎(0.8%)及葡萄膜炎(0.8%)。

表8 歸納了 CA209-142 中的實驗室檢驗異常。

表8：發生在≥ 10%病人自基期^a以來惡化的實驗室檢測值異常(CA209-142)

實驗室檢測值異常	YERVOY 併用 Nivolumab MSI-H/dMMR 世代 (n=119)	
	所有等級 (%)	第3 - 4級 (%)
血液學		
貧血	42	9
血小板減少	26	0.9
淋巴球減少症	25	6
嗜中性白血球減少	18	0
化學檢測		
AST增加	40	12
脂肪酶增加	39	12
澱粉酶增加	36	3.4
ALT增加	33	12
鹼性磷酸酶增加	28	5
低血鈉症	26	5
肌酸酐增加	25	3.6
高血鉀症	23	0.9
膽紅素增加	21	5
低血鎂症	18	0
低血鈣症	16	0
低血鉀症	15	1.8

^a 各檢測發生率是根據具有基期檢測及至少一次試驗中實驗室檢測結果可供取得的病人數來計算。數據可取得的病人數在nivolumab + YERVOY組為87至114人。



nivolumab組則為62至71人。

無法切除或轉移性肝細胞癌：併用 Nivolumab

YERVOY 併用 nivolumab 對於無法手術切除肝細胞癌 (HCC) 病人的安全性，已在 CA209-9DW 隨機分配、開放性試驗中進行評估 [參閱臨床試驗]。病人接受 YERVOY 併用 nivolumab (n=332)，或試驗主持人選擇 lenvatinib (n=275) 或 sorafenib (n=50) 治療，劑量如下：

- YERVOY 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，併用 nivolumab 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，最多 4 次劑量；然後單獨使用 nivolumab 480 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘，每 4 週一次；或
- 試驗主持人選擇：
 - Lenvatinib 每日口服 8 毫克 (體重 <60 公斤) 或每日口服 12 毫克 (體重 ≥60 公斤)，或
 - Sorafenib 400 毫克，每日口服 2 次

在 YERVOY 併用 nivolumab 治療組，nivolumab 治療持續時間中位數為 4.7 個月 (範圍：<0.1 至 24.4 個月)，45% 的病人治療持續時間超過 6 個月，30% 超過 1 年。在接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人，有 53% 發生嚴重不良反應。其中有 17% 發生肝相關嚴重不良反應發生，包含 16% 病人出現 3-4 級事件。最常通報的肝臟相關嚴重不良反應 (≥1%) 包含免疫相關肝炎 (3%)、AST/ALT 升 (3%)、肝功能衰竭 (2.4%)、腹水 (2.4%) 和肝毒性 (1.2%)。最常通報的非肝臟相關嚴重不良反應 (≥2%) 包含腹瀉/結腸炎 (4.5%)、胃腸道出血 (3%) 和皮疹 (2.4%)。

12 名 (3.6%) 病人發生致命不良反應，其中 4 人 (1.2%) 死於免疫相關或自體免疫性肝炎與 4 人 (1.2%) 死於肝衰竭。因不良反應而永久停藥的比例為 27%。導致 >1% 病人永久停藥的不良反應包括免疫媒介性肝 (1.8%)、腹瀉/結腸炎 (1.8%) 與肝衰竭 (1.2%)。因不良反應而需要暫停劑量的比例為 62%。導致 >5% 病人需暫停劑量的不良反應包括 AST 升高 (13%)、ALT 升高 (11%) 與腹瀉/結腸炎 (8%)。

最常見 (>20%) 的不良反應為皮疹、搔癢、倦怠和腹瀉。

表 9 及 10 分別彙整 CA209-9DW 試驗的不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 9：YERVOY 併用 Nivolumab 組病人發生率 ≥10% 的不良反應 – (CA209-9DW)

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=332)		Lenvatinib 或 Sorafenib (n=325)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^a	36	3.6	15	1.2
搔癢	34	1.5	7	0.3
全身				
倦怠 ^a	33	2.4	39	4
發熱 ^a	15	0.6	9	1.5

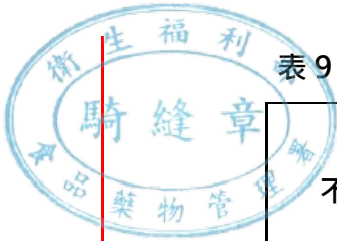


表 9：YERVOY 併用 Nivolumab 組病人發生率 ≥10% 的不良反應 – (CA209-9DW)

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=332)		Lenvatinib 或 Sorafenib (n=325)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
水腫 ^a	13	1.2	13	1.5
胃腸道				
腹瀉	25	6	39	3.4
腹痛 ^a	14	1.2	27	2.5
噁心	10	0.3	16	0.9
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^a	17	0.6	23	0.3
關節痛	12	0.3	13	0.6
代謝及營養				
食慾減退	16	1.2	28	1.8
內分泌				
甲狀腺功能低下 ^a	14	0	27	0
甲狀腺功能亢進	11	0.6	1.5	0
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽 ^a	13	0	8	0

毒性依 NCI CTCAE 第五版分級。

^a 包含多個相關症狀的綜合

YERVOY 併用 nivolumab 組病人發生率 <10% 的臨床重要不良反應，包括高血糖 (7.8%)、結腸炎 (4.4%)、腎上腺素不足 (4.2%)、非感染性肺炎 (2.7%)、胰臟炎 (2.4%)。

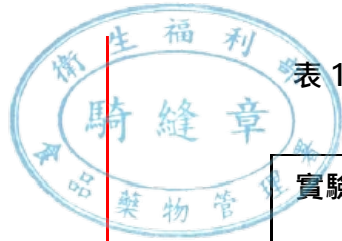


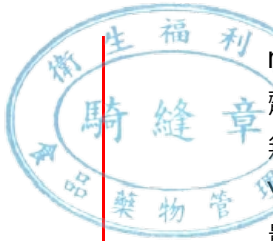
表 10 : YERVOY 併用 Nivolumab 組病人發生率 $\geq 20\%$ 的較基期^a惡化的實驗室檢測值異常 (CA209-9DW)

實驗室檢驗異常	YERVOY 併用 Nivolumab (n=332)		Lenvatinib 或 Sorafenib (n=325)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學				
貧血	44	5	40	3.8
淋巴球減少	40	6.1	40	8
血小板減少	27	4	44	4.8
嗜中性白血球減少	24	4	32	3.5
化學檢測				
AST 升高	62	29	51	14
ALT 升高	61	17	46	9
脂肪酶升高	58	16	39	5
白蛋白升高	48	0.9	57	0.6
低血鈉	45	6	42	3.8
高血糖	44	15	32	2.1
膽紅素升高	44	10	44	8
澱粉酶升高	41	6	26	1
鹼性磷酸酶升高	36	1.2	38	5
低血鈣	29	0.9	46	0
肌酸酐升高	26	2.4	23	0.6
低血鉀	21	2.1	20	2.6

^a 各項檢驗發生率是依據有基期測量值及至少一次試驗中測量值的病人數計算：YERVOY 併用 nivolumab 組 (範圍：168 至 331名病人) · lenvatinib 或 sorafenib 組 (範圍：145 至 315名病人)。

先前曾接受治療的肝細胞癌: 併用 Nivolumab

針對 49 名患有肝細胞癌且 Child-Pugh 肝硬化分級為 A 之病人子群體 (CA209-040 試驗第 4 世代病情惡化或不耐受 sorafenib) · 評估了 YERVOY 3 毫克/公斤併用



nivolumab 1 毫克/公斤的安全性。YERVOY 併用 nivolumab 每3週一次，持續 4 次劑量，接著以nivolumab 240 毫克做為單一藥物，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

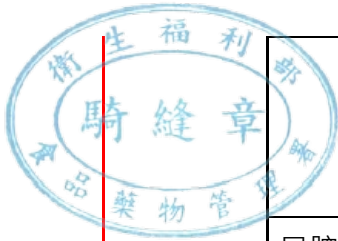
YERVOY 併用 nivolumab 期間，49 位病人中，有 33 位 (67%) 接受全部 4 次預定劑量的 YERVOY 併用 nivolumab 治療。整個治療期間，YERVOY 治療持續時間中位數為 2.1 個月 (範圍：0 至 4.5 個月)，nivolumab 則為 5.1 個月 (範圍：0 至 35+ 個月)。47% 的病人接受治療的時間 >6 個月，35% 的病人接受治療的時間 >1 年。59% 病人發生嚴重(serious)不良反應，29% 病人因發生不良反應停止治療，65% 病人延後治療。

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

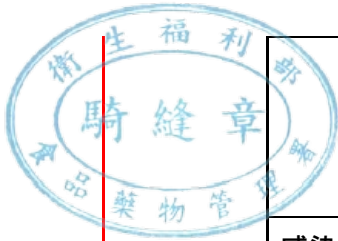
表 11 及表 12 分別彙整 CA209-040 試驗中 YERVOY 併用 nivolumab 的不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 11：CA209-040 試驗第 4 世代 YERVOY 併用 Nivolumab 病人 (發生率≥10%) 的不良反應

不良反應	YERVOY與 Nivolumab (n=49)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
皮膚及皮下組織		
皮疹	53	8
搔癢	53	4
肌肉骨骼及結締組織		
肌肉骨骼疼痛	41	2
關節痛	10	0
胃腸道		
腹瀉	39	4
腹痛	22	6
噁心	20	0
腹水	14	6
便秘	14	0
口乾	12	0
消化不良	12	2
嘔吐	12	2



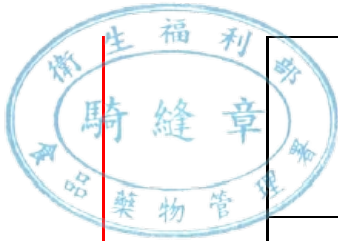
不良反應	YERVOY與 Nivolumab (n=49)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
口腔炎	10	0
呼吸道、胸腔及縱隔		
咳嗽	37	0
呼吸困難	14	0
肺炎	10	2
代謝及營養		
食慾降低	35	2
一般注意事項		
疲倦	27	2
發燒	27	0
不適(malaise)	18	2
水腫	16	2
類流感症狀	14	0
發冷	10	0
神經系統		
頭痛	22	0
頭暈	20	0
內分泌		
甲狀腺功能低下	20	0
腎上腺功能不全	18	4
各項檢查		
體重減輕	20	0
精神性		
失眠	18	0
血液及淋巴系統		
貧血	10	4



不良反應	YERVOY與 Nivolumab (n=49)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
感染		
流感	10	2
血管性		
低血壓	10	0

發生於 <10% 接受 YERVOY 併用 nivolumab 病人的臨床重要不良反應為高血糖 (8%)、結腸炎 (4%) 及血中肌酸磷酸激酶增加 (2%)。

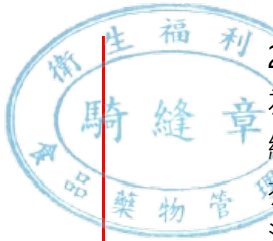
表 12 : CA209-040 試驗第 4 世代 YERVOY 併用 Nivolumab 治療組 (發生率 $\geq 10\%$) 較基期惡化的實驗室檢驗異常



實驗室檢測異常	YERVOY 併用Nivolumab (n=47)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學		
淋巴球減少症	53	13
貧血	43	4.1
嗜中性白血球減少	43	9
白血球減少	40	2.1
血小板減少	34	4.3
生化學		
AST 增加	66	40
ALT 增加	66	21
膽紅素增加	55	11
脂肪酶增加	51	26
低血鈉症	49	32
低血鈣症	47	0
鹼性磷酸酶增加	40	4.3
澱粉酶增加	38	15
低血鉀症	26	2.1
高血鉀症	23	4.3
肌酸酐增加	21	0
低血鎂症	11	0

轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療：併用 Nivolumab

CA209-227 (NCT02477826) 是一項隨機分配、多中心、多組、開放性試驗，評估先前未曾治療、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人，接受 YERVOY 併用 nivolumab 的安全性 [參閱臨床試驗]。試驗排除未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病或需要全身性免疫抑制治療的病人。病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次，以及 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，或是接受含鉑雙藥化療，每 3 週一次共 4 個療程。病人接受 YERVOY 併用 nivolumab 的治療持續時間中位數為 4.2 個月 (範圍：1 天至 25.5 個月)；39% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月，23% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >1 年。族群特性為：年齡中位數 64 歲 (範圍：



26 至 87 歲)；48% 為 ≥65 歲；76% 為白種人；67% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (35%) 或 1 (65%)；85% 的病人過去/目前吸菸；11% 患有腦轉移；28% 腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型，72% 為非鱗狀細胞型。

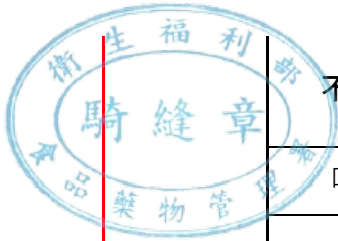
有 58% 病人出現嚴重不良反應。24% 病人因不良反應停用 YERVOY 和 nivolumab 併用治療，以及 53% 病人因不良反應至少暫停 1 次劑量。

最常見 (≥2%) 的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia)、腹瀉/結腸炎、肺炎 (pneumonitis)、肝炎、肺栓塞、腎上腺功能不全與腦下垂體炎。1.7% 病人發生致命的不良反應，包括：肺炎 (pneumonitis，4 名病人)、心肌炎、急性腎傷害、休克、高血糖、多系統器官衰竭與腎衰竭。最常見 (≥20%) 的不良反應為疲倦、食慾不振、肌肉骨骼疼痛、腹瀉/結腸炎、呼吸困難、咳嗽、肝炎、噁心和搔癢。

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

表 13：YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 ≥10% 病人的不良反應 (CA209-227)

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=576)		含鉑雙藥化療 (n=570)	
	第 1 - 4 級 (%)	第 3 - 4 級 (%)	第 1 - 4 級 (%)	第 3 - 4 級 (%)
全身				
疲倦 ^a	44	6	42	4.4
發燒	18	0.5	11	0.4
水腫 ^b	14	0.2	12	0.5
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^c	34	4.7	10	0.4
搔癢 ^d	21	0.5	3.3	0
代謝及營養				
食慾不振	31	2.3	26	1.4
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^e	27	1.9	16	0.7
關節痛	13	0.9	2.5	0.2
胃腸道				
腹瀉/結腸炎 ^f	26	3.6	16	0.9
噁心	21	1.0	42	2.5
便秘	18	0.3	27	0.5



不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=576)		含鉑雙藥化療 (n=570)	
嘔吐	13	1.0	18	2.3
腹痛 ^g	10	0.2	9	0.7
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
呼吸困難 ^h	26	4.3	16	2.1
咳嗽 ⁱ	23	0.2	13	0
肝膽				
肝炎 ^j	21	9	10	1.2
內分泌				
甲狀腺功能 低下 ^k	16	0.5	1.2	0
甲狀腺機能 亢進 ^l	10	0	0.5	0
感染與寄生蟲感染				
肺炎 ^m	13	7	8	4.0
神經系統				
頭痛	11	0.5	6	0

a 包含疲倦及虛弱。

b 包含眼瞼水腫、臉部水腫、全身性水腫、局部性水腫、水腫、周邊水腫、以及眼眶水腫。

c 包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、大疱性皮膚炎、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、膿皰疹、毒性表皮溶解。

d 包含搔癢及全身性搔癢。

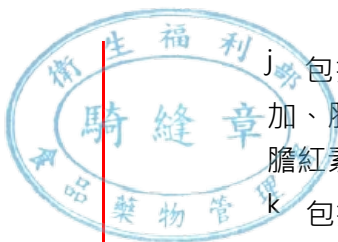
e 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌肉骨骼疼痛、肌痛及肢端痛。

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 包含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、E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。

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。

在 CA209-227 臨床試驗中，其他臨床重要不良反應為：

皮膚及皮下組織：蕁麻疹、掉髮、多形性紅斑、白斑病

胃腸道：口腔炎、胰臟炎、胃炎

肌肉骨骼及結締組織：關節炎、風濕性多發性肌痛症、橫紋肌溶解症

神經系統：周邊神經病變、自體免疫腦炎

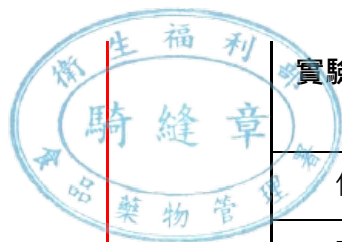
血液及淋巴系統：嗜酸性白血球增多

眼睛異常：視力模糊、葡萄膜炎

心臟：心房纖維顫動、心肌炎

表14： YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 $\geq 20\%$ 病人，自基期^a 以來惡化的實驗室檢測值 (CA209-227)

實驗室檢測異常	YERVOY 併用 Nivolumab		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



實驗室檢測異常	YERVOY 併用 Nivolumab		含鉑雙藥化學治療	
	人數	發生率 (%)	人數	發生率 (%)
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：YERVOY和nivolumab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 非小細胞肺癌的第一線治療：併用 Nivolumab 及含鉑雙藥化療

CA209-9LA 是一項隨機分配、多中心、開放性試驗，評估先前未曾治療、不具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌病人，接受 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑化療的安全性 [參閱臨床試驗]。試驗排除已知帶有 EGFR 突變或 ALK 易位且對現有標靶抑制劑療法敏感的腫瘤、未治療的腦轉移、癌性腦膜炎、目前有自體免疫疾病，或需要全身性免疫抑制劑治療的病人。接受腦轉移治療的病人，若納入前至少 2 週的神經學檢查結果已恢復至基期，且已停用皮質類固醇，或是接受穩定或降低劑量每日 <10 毫克 prednisone 等效劑量，仍可符合試驗資格。病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次，併用 nivolumab 360 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，加上含鉑雙藥化療，每 3 週一次共 2 個療程；或接受含鉑雙藥化療，每 3 週一次共 4 個療程。對照組的非鱗狀非小細胞肺癌病人，可接受選擇性 pemetrexed 維持治療。病人接受 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑雙藥化療的治療持續時間中位數為 6.1 個月 (範圍：1 天至 19.1 個月)：50% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月，13% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >1 年。族群特性為：年齡中位數 65 歲 (範圍：26 至 86 歲)；51% 為 ≥65 歲，89% 為白種人，70% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (31%) 或 1 (68%)；86% 的病人過去/目前吸菸；17% 患有腦轉移；31% 腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型，69% 為非鱗狀細胞型。

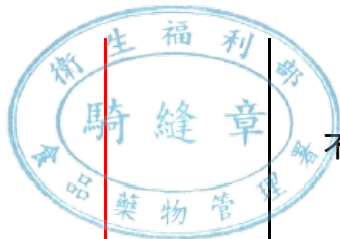
接受 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑雙藥化療的病人中 57% 發生嚴重不良反應，最常見 (>2%) 的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia)、腹瀉、嗜中性白血球減少合併發燒、貧血、急性腎損傷、肌肉骨骼疼痛、呼吸困難、肺炎 (pneumonitis) 與呼吸衰竭。7 名 (2%) 病人發生致命的不良反應，包括肝毒性、急性腎衰竭、敗血症、肺炎 (pneumonitis)、腹瀉合併低血鉀症及血小板低下情況下出現的大量咳血。

因不良反應而導致停止 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑雙藥化療的病人比例為 24%，暫停使用至少一劑的病人比例為 56%。

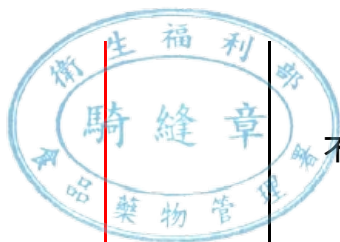
最常見 (>20%) 的不良反應為倦怠、肌肉骨骼疼痛、噁心、腹瀉、皮疹、食慾減退、便秘以及搔癢。

表 15 及 16 分別彙整 CA209-9LA 試驗的特定不良反應及實驗室檢測異常。

表 15：YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療組病人發生率 >10% 的不良反應 (CA209-9LA)



不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab 與含 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
發燒	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
皮膚及皮下組織				
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
代謝及營養				
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



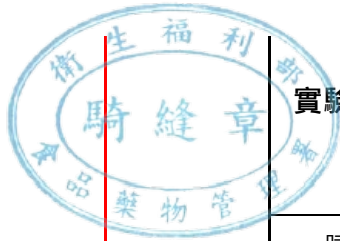
不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療 (n=358)		含鉑雙藥化療 (n=349)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
神經系統				
頭痛	11	0.6	7	0
頭暈 ^j	11	0.6	6	0

依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。

- a 包含疲憊及虛弱。
- b 包含肌痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨痛、腰痛、肌肉痙攣、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼異常、骨炎、肌肉骨骼僵硬、非心因性胸痛、關節痛、關節炎、關節病變、關節積液、乾癱性關節病變、滑膜炎。
- c 包含結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉與小腸結腸炎。
- d 包含腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛與胃腸疼痛。
- e 包含痤瘡、皮膚炎、痤瘡型皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、水泡性皮膚炎、全身性剝落性皮膚炎、濕疹、膿溢性皮膚角化病(keratoderma blenorrhagica)、掌蹠紅斑觸痛症候群(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 包含搔癢以及全身性搔癢。
- g 包含咳嗽、有痰咳嗽以及上呼吸道咳嗽症候群。
- h 包含呼吸困難、休息時呼吸困難、運動呼吸困難。
- i 包含自體免疫甲狀腺炎、血中促甲狀腺激素增加、甲狀腺功能低下、甲狀腺炎以及游離三碘甲狀腺素降低。
- j 包含頭暈、眩暈以及姿勢性眩暈。

表 16：YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療組病人發生率 >20%，較基期^a惡化的實驗室檢測值 (CA209-9LA)

實驗室檢測異常	YERVOY併用Nivolumab 與含鉑雙藥化療		含鉑雙藥化療	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學				
貧血	70	9	74	16
淋巴球減少	41	6	40	11

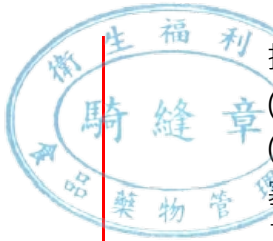


實驗室檢測異常	YERVOY併用Nivolumab 與含鉑雙藥化療		含鉑雙藥化療	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
嗜中性白血球減少	40	15	42	15
白血球減少	36	10	40	9
血小板減少	23	4.3	24	5
血液化學				
高血糖	45	7	42	2.6
低血鈉	37	10	27	7
ALT 升高	34	4.3	24	1.2
脂肪酶升高	31	12	10	2.2
鹼性磷酸酶升高	31	1.2	26	0.3
澱粉酶升高	30	7	19	1.3
AST 升高	30	3.5	22	0.3
低血鎂	29	1.2	33	0.6
低血鈣	26	1.4	22	1.8
肌酸酐升高	26	1.2	23	0.6
高血鉀	22	1.7	21	2.1

^a 每一實驗室檢驗事件皆依據有基準值及至少一次檢驗測量值的病人人數。YERVOY 併用 nivolumab 與含鉑雙藥化療組 (範圍：197 至 347 位病人) 以及含鉑雙藥化療組 (範圍：191 至 335 位病人)。

無法手術切除之惡性肋膜間皮瘤的第一線治療：併用 Nivolumab

CA209-743 是一項隨機分配的開放標記試驗，評估先前未曾治療的無法手術切除惡性肋膜間皮瘤病人，接受 YERVOY 併用 nivolumab 的安全性 [參閱臨床試驗]。病人接受 YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 6 週一次) 以及 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 2 週一次) 達 2 年，或 cisplatin 75 mg/m² 及 pemetrexed 500 mg/m²，或 carboplatin 5 AUC 及 pemetrexed 500 mg/m² 達 6 個療程 (每個療程 21 天)。病人接受 YERVOY 併用 nivolumab 的治療持續時間中位數為 5.6 個月 (範圍：0 至 26.2 個月)；48% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >6 個月，24% 的病人接受 YERVOY 併用 nivolumab >1 年。



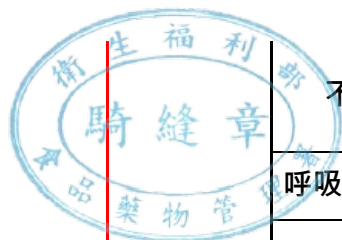
接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中有 54% 發生嚴重不良反應。最常見 ($\geq 2\%$) 的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia)、發熱、腹瀉、非感染性肺炎 (pneumonitis)、肋膜積水、呼吸困難、急性腎損傷、輸注反應、肌肉骨骼疼痛及肺栓塞。4 位 (1.3%) 病人發生致命不良反應，包含非感染性肺炎、急性心臟衰竭、敗血症及腦炎。

因不良反應而永久停用 YERVOY 併用 nivolumab 的病人比例為 23%，延後使用至少一劑的病人比例為 52%。另有 4.7% 的病人因發生不良反應而永久停用 YERVOY。最常見 ($\geq 20\%$) 的不良反應為倦怠、肌肉骨骼疼痛、皮疹、腹瀉、呼吸困難、噁心、食慾減退、咳嗽、搔癢。

表 17 及 18 分別彙整 CA209-743 試驗的不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 17：YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 $\geq 10\%$ 病人的不良反應 (CA209-743)

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=300)		化療 (n=284)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身				
疲倦 ^a	43	4.3	45	6
發燒 ^b	18	1.3	4.6	0.7
水腫 ^c	17	0	8	0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^d	38	3.3	17	1.1
關節痛	13	1.0	1.1	0
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^e	34	2.7	11	0.4
搔癢 ^f	21	1.0	1.4	0
胃腸道				
腹瀉 ^g	32	6	12	1.1
噁心	24	0.7	43	2.5
便秘	19	0.3	30	0.7
腹痛 ^h	15	1	10	0.7
嘔吐	14	0	18	2.1



不良反應	YERVOY 併用Nivolumab (n=300)		化療 (n=284)	
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
呼吸困難 ⁱ	27	2.3	16	3.2
咳嗽 ^j	23	0.7	9	0
代謝及營養				
食慾不振	24	1.0	25	1.4
內分泌				
甲狀腺功能 低下 ^k	15	0	1.4	0
感染與寄生蟲感染				
上呼吸道感 染 ^l	12	0.3	7	0
肺炎 ^m	10	4.0	4.2	2.1

a 包含倦怠及無力。

b 包含發熱及腫瘤相關發燒。

c 包含水腫、全身性水腫、周邊水腫及周邊腫脹。

d 包含肌肉骨骼疼痛、背痛、骨骼疼痛、側腹疼痛、不隨意肌收縮、肌肉痙攣、肌肉抽搐、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、頸部疼痛、非心因性胸痛、四肢疼痛、風濕性多發性肌痛症及脊髓疼痛。

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

f 包含搔癢、過敏性搔癢及全身性搔癢。

g 包含腹瀉、結腸炎、腸炎、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎、顯微鏡結腸炎、潰瘍性結腸炎及病毒性小腸結腸炎。

h 包含腹痛、腹部不適、腹部觸痛、胃腸道疼痛、下腹痛、上腹痛。

i 包含呼吸困難、休息時呼吸困難及運動性呼吸困難。

j 包含咳嗽、咳嗽帶痰及上呼吸道咳嗽症候群。

k 包含甲狀腺功能低下、自體免疫甲狀腺炎、游離三碘甲狀腺素減少、血液促甲狀腺素增加、原發性甲狀腺功能低下、甲狀腺炎及自體免疫甲狀腺功能低下。

l 包含上呼吸道感染、鼻咽炎、咽喉炎及鼻炎。

m 包含肺炎、下呼吸道感染、肺部感染、吸入性肺炎及肺囊蟲肺炎。

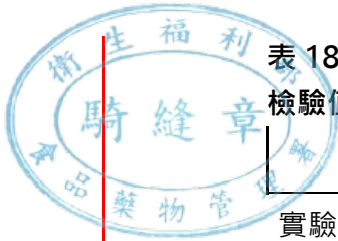


表 18：YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 $\geq 20\%$ 病人，自基期a以來惡化的實驗室檢驗值 (CA209-743)

實驗室檢驗異常	YERVOY 併用 Nivolumab		化療	
	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1 - 4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學檢測				
高血糖	53	3.7	34	1.1
AST 增加	38	7	17	0
ALT 增加	37	7	15	0.4
脂酶增加	34	13	9	0.8
低血鈉症	32	8	21	2.9
鹼性磷酸酶增加	31	3.1	12	0
高血鉀症	30	4.1	16	0.7
低血鈣症	28	0	16	0
澱粉酶增加	26	5	13	0.9
肌酸酐增加	20	0.3	20	0.4
血液學				
淋巴球減少症	43	8	57	14
貧血	43	2.4	75	15

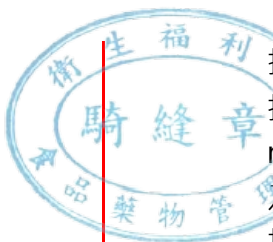
^a 各檢測發生率是根據具有基期檢測及至少一次試驗中可取得實驗室檢驗值的病人數來計算：YERVOY 併用 nivolumab 組 (範圍：109 至 297 位病人) 及化療組 (範圍：90 至 276 位病人)。

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 的第一線治療：併用 Nivolumab

CA209-648 是一項隨機分配、活性藥物對照、多中心、開放標記試驗，評估先前未曾治療且無法手術切除的晚期、復發性或轉移性 ESCC 病人，接受 YERVOY 併用 nivolumab 的安全性 [參閱臨床試驗]。病人接受了其中一項治療：

- YERVOY 1 毫克/公斤，每 6 週一次，每 2 週併用 nivolumab 3 毫克/公斤。
- 第 1 到 5 天靜脈輸注 5-FU (fluorouracil) 800 mg/m²/天 (連續輸注 5 天)，每 4 週療程的第 1 天靜脈輸注順鉑 (cisplatin) 80 mg/m²。

在接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中，28% 接受治療的時間超過 6 個月，15% 接受治療的時間超過 1 年。暴露期間中位數為 2.8 個月 (範圍：0 至 24 個月)。



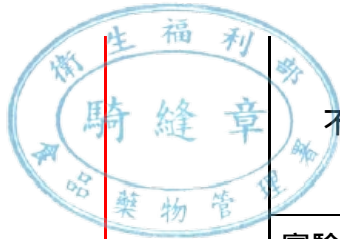
接受 YERVOY 併用 nivolumab 的 5 位病人 (1.6%) 出現致命的治療相關不良反應，包括非感染性肺炎、間質性肺病、肺栓塞、急性呼吸窘迫症候群。接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中有 69% 發生嚴重不良反應。因發生不良反應而停用 YERVOY 及/或 nivolumab 的病人為 23%，延後治療的病人為 47%。

接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人中，最常見的嚴重不良反應 ($\geq 2\%$ 病人發生) 為肺炎 (9.6%)、發熱 (4.3%)、非感染性肺炎 (4.0%)、吸入性肺炎 (3.7%)、吞嚥困難 (3.7%)、肝功能異常 (2.8%)、食慾減退 (2.8%)、腎上腺功能低下 (2.5%)、脫水 (2.5%)。接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人最常見的不良反應 ($\geq 20\%$ 病人發生) 為皮疹、發熱、噁心、腹瀉、倦怠、便秘。

表 19 及 20 分別彙整 CA209-648 試驗的不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 19：YERVOY 併用 Nivolumab 治療組發生於 $\geq 10\%$ 病人的不良反應 - CA209-648

不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=322)		順鉑(cisplatin)併用 5-FU (n=304)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應	98	57	99	54
皮膚及皮下組織				
皮疹 ^a	31	3.1	7	0
搔癢	17	0.9	3.6	0
全身				
發熱 ^b	23	0.9	12	0.3
倦怠 ^c	21	2.5	26	4.9
胃腸道				
噁心	22	0.6	56	2.6
腹瀉	22	1.9	20	2.0
便秘	20	0.3	43	1.0
嘔吐	15	1.6	19	3.0
吞嚥困難	12	5	12	4.9
口腔炎 ^d	11	0.6	35	3.0
腹痛 ^e	10	0.9	11	0.7
代謝及營養				
食慾減退	17	4.0	50	6



不良反應	YERVOY 併用 Nivolumab (n=322)		順鉑(cisplatin)併用 5-FU (n=304)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
實驗室檢驗				
轉胺酶升高 ^f	15	3.7	4.6	1.3
體重減輕	12	1.9	11	1.0
肌肉骨骼及結締組織				
肌肉骨骼疼痛 ^g	14	0.6	8	0.3
感染與寄生蟲感染				
肺炎 ^h	14	8	10	2.6
內分泌				
甲狀腺功能低下	14	0	0.3	0
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
咳嗽 ⁱ	13	0.3	13	0.3

依據 NCI CTCAE 第四版 進行毒性分級。

a 包括皮膚炎、痤瘡樣皮膚炎、過敏性皮膚炎、大疱性皮膚炎、藥疹、脫落性皮炎、紅斑疹、小囊疹、斑疹、斑丘疹、丘疹和癢疹。

b 包括腫瘤的相關發燒。

c 包括無力。

d 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍、黏膜發炎。

e 包括腹部不適、下腹部疼痛、上腹部疼痛。

f 包括丙胺酸轉胺酶升高和天冬胺酸轉胺酶升高。

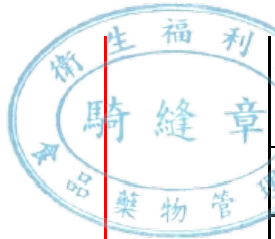
g 包括背痛、骨骼疼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸部疼痛、四肢疼痛、脊椎疼痛。

h 包括器質化肺炎、細菌性肺炎、假單胞菌肺炎。

i 包括痰咳。

表 20：YERVOY 併用 Nivolumab 組發生於 ≥10% 病人，自基期^a以來惡化的實驗室檢驗值 - CA209-648

實驗室檢測異常	YERVOY 併用 Nivolumab (n=322)		順鉑(cisplatin)併用 5-FU (n=304)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
血液學				



實驗室檢測異常	YERVOY 併用 Nivolumab (n=322)		順鉑(cisplatin)併用 5-FU (n=304)	
貧血	52	7	66	14
淋巴球減少	50	13	44	8
嗜中性白血球 減少	13	1.3	48	13
血小板減少	12	1.0	29	2.8
血液化學				
低血鈉	45	11	40	8
高血糖	43	4.3	36	0.8
AST 增加	39	6	11	1.4
ALT 增加	33	6	8	0.7
低血鈣	32	0	23	0.7
鹼性磷酸酶增加	31	3.3	15	0
高血鉀	23	1.6	24	0.7
低血鉀	19	5	17	6
高血鈣	15	2.0	8	0
低血糖	15	1.2	7	0
肌酸酐增加	15	0.7	31	0.7
低血鎂	15	0	25	1.8

^a 各檢測發生率是根據具有基期檢測及至少一次試驗中可取得的實驗室檢驗值病人數來計算：YERVOY 併用 nivolumab 治療組 (範圍：59 至 307 位病人) 或順鉑 (cisplatin) 併用 5-FU 組 (範圍：56 至 283 位病人)。

8.3 上市後經驗

在 YERVOY 核准上市後的使用經驗中，曾發生下列不良反應。由於這些反應為規模不明確的族群自主回報，因此無法可靠估計其發生頻率，也無法確立與藥物暴露之間的因果關係。

血液/淋巴系統異常：噬血球性淋巴組織球增生 (HLH)

免疫系統：移植物抗宿主疾病、實體器官移植排斥

皮膚及皮下組織：伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應 (DRESS 症候群)。

目前尚無資訊

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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

10.2 藥效藥理特性

請見12.臨床試驗資料

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未在長期動物研究中評估ipilimumab的致癌性、尚未評估ipilimumab的基因毒性，也尚未針對ipilimumab進行生育力研究。

11 藥物動力學特性

曾針對785位無法切除或轉移的黑色素瘤病人探討ipilimumab的藥動學(PK)，評估劑量包括0.3、3或10毫克/公斤，每3週給藥一次，共投予4劑。在0.3毫克/公斤至10毫克/公斤範圍內，ipilimumab的PK呈現線性關係。每3週使用一次YERVOY後，全身蓄積量為1.5倍或更低。Ipilimumab的濃度在第3劑時達到穩定狀態；每3週接受一次劑量3毫克/公斤時，穩定狀態平均最低濃度(C_{min})為19.4 微克/毫升，每3週接受一次劑量10毫克/公斤時，穩定狀態平均最低濃度(C_{min})為58.1微克/毫升。

排除

最終半衰期 ($t_{1/2}$) 的平均值 (變異係數 %) 為 15.4 天 (34%)，平均 (變異係數 %) 廓清率 (CL) 為每小時 16.8 毫升 (38%)。

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

特殊族群

體重較高時，ipilimumab 的 CL 也較高，支持依據體重 (毫克/公斤) 決定建議劑量。以下因素對 ipilimumab 的廓清率沒有臨床重要影響：年齡 (範圍：23 至 88 歲)、性別、體能狀態、腎功能不全 (腎絲球過濾率 $\geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、輕度肝功能不全 (總膽紅素 [TB] > 正常值上限 [ULN] 的 1 至 1.5 倍或 AST > ULN)、先前的抗癌療法和基期乳酸脫氫酶 (LDH) 濃度。未檢視種族的影響，因為非白人族群的資料有限。尚未對中度 (TB > 1.5 至 3.0 倍 ULN 合併任何程度的 AST) 或嚴重 (TB > 3 倍 ULN 合併任何程度的 AST) 的肝功能不全病人進行 YERVOY 的研究。

兒童病人：對於 ipilimumab 在 12 歲以上兒童病人中，ipilimumab 的曝露量預期將與成人病人在建議劑量下的曝露量相當。

免疫原性

如同所有的治療用蛋白質，有出現免疫刺激性的可能。抗體形成的檢測與分析方法的靈敏度及特異性有高度相關性。此外，在分析中觀察到的抗體陽性發生率(包括中和性抗體)可能會受數種因素所影響，包括分析方法學、檢體處理、檢體採集時機、合併用藥及潛在疾病。基於這些原因，將以下所述試驗中的抗ipilimumab抗體發生率與其他試驗或其他藥物的抗體發生率進行比較，可能產生誤導。

1024名可評估的無法切除或轉移性黑色素瘤病人中有11人(1.1%)在電化學發光法(electrochemiluminescent; ECL)分析中出現治療產生的抗ipilimumab結合性抗體(TE-ADAs)陽性反應。在有ipilimumab存在的情況下，以此分析方法檢測抗ipilimumab抗體會有很大的限制。這11名病人並未檢測到中和性抗體。檢測到TE-ADAs陽性的病人未發生輸注相關反應。在CA209-214及CA209-142試驗中，有499位病人可供抗ipilimumab抗體的評估，27位(5.4%)的抗ipilimumab抗體呈現陽性；但沒有病人被測出有抗ipilimumab的中和性抗體。沒有證據顯示具有抗ipilimumab抗體的病人對YERVOY輸注反應之發生率增加。

在CA209-227試驗的第1部分，483位病人可供抗ipilimumab抗體的評估，41人(8.5%)在治療中產生的抗ipilimumab抗體呈現陽性，沒有病人出現抗ipilimumab的中和性抗體。

在CA209-9LA試驗中，305位病人可供抗ipilimumab抗體的評估，23人(7.5%)的抗ipilimumab抗體呈現陽性，5人(1.6%)抗ipilimumab的中和性抗體呈現陽性。並無證據顯示帶有抗ipilimumab抗體的病人接受YERVOY的輸注相關反應發生率會增加。

在CA209-743試驗中，271位病人列入抗ipilimumab抗體的評估，13.7%抗ipilimumab抗體呈現陽性，0.4%抗ipilimumab的中和性抗體呈現陽性。

整個治療期間持續監測抗藥抗體及中和抗體反應，以評估效益風險比。抗藥抗體及中和抗體的發生率列於表21。

表 21：YERVOY 抗藥抗體 (ADA) 及中和抗體 (NAb) 發生率

治療方案 ^a	適應症	ADA	Nab ^b
4劑YERVOY併用nivolumab治療，之後使用nivolumab單一療法	黑色素瘤	8.4% (33/391)	3% (1/33)
	肝細胞癌(HCC)	5.3% (13/244)	0 (0/13)
	腎細胞癌及大腸直腸癌(RCC及CRC)	5.4% (27/499)	0% (0/27)
YERVOY併用nivolumab	惡性肋膜間皮瘤	13.7% (37/271)	2.7% (1/37)
	非小細胞肺癌(NSCLC)	8.5% (41/483)	0 (0/41)
YERVOY併用nivolumab，及2個含鉑雙藥化療療程	非小細胞肺癌(NSCLC)	7.5% (23/305)	21.7% (5/24)

^a 每種治療方案的詳細資訊 [參閱臨床試驗]。

^b NAb的發生率是於ADA陽性病人中進行評估。

抗藥抗體的作用

在單獨使用 ipilimumab 或併用 nivolumab 時，治療中出現的抗 ipilimumab 抗體並未影響 ipilimumab 的清除率。此類與抗藥抗體相關的藥物動力學變化，並不被認為具有臨床意義。目前未發現抗藥抗體對輸注相關反應的發生率具有臨床上顯著影響。在肝細胞癌治療中，亦未觀察到抗藥抗體對 ipilimumab 與 nivolumab 併用療效有臨床上顯著的影響。至於其他適應症，抗藥抗體對療效的影響尚未被充分描述。

12 臨床試驗資料

12.1 無法切除或轉移性黑色素瘤

先前未接受治療的轉移性黑色素瘤試驗CA209-067

試驗CA209-067是一項多中心、雙盲試驗，隨機分配(1:1:1)先前未接受治療、無法切除或轉移性黑色素瘤病人接受下列任一治療組：YERVOY併用nivolumab、nivolumab或YERVOY。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：

- YERVOY 3毫克/公斤併用nivolumab 1毫克/公斤，每3週一次，持續4次劑量，接著以nivolumab3毫克/公斤作為單一藥物，每2週一次(YERVOY併用nivolumab治療組)；
- Nivolumab 3毫克/公斤，每2週一次(nivolumab治療組)；或
- YERVOY 3毫克/公斤，每3週一次，持續4次劑量，接著以安慰劑，每2週一次(YERVOY治療組)。

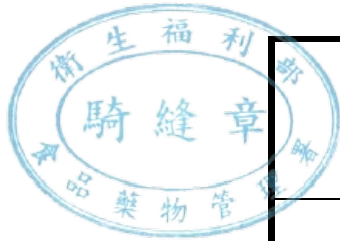
隨機分配的分層是依據臨床試驗分析法判定PD-L1的表現($\geq 5\%$ 相較於 $< 5\%$ 腫瘤細胞膜表現)、BRAF V600突變狀態以及依AJCC分期系統的M分期(M0、M1a、M1b相較於M1c)。於隨機分配後12週開始進行腫瘤評估，第一年每6週評估一次，之後每12週評估一次。

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

試驗族群特性為：年齡中位數61歲(範圍：18至90)；65%為男性；97%為白人；ECOG體能分數0 (73%)或1 (27%)。疾病特性為：AJCC第四期疾病(93%)；M1c分期的疾病(58%)；LDH升高(36%)；曾經腦部轉移(4%)；BRAF V600突變陽性黑色素瘤(32%)；臨床試驗分析 $\geq 5\%$ 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 CA209-067 顯示隨機分配至含 nivolumab 之治療組的病人相較於 YERVOY 治療組，在 OS 和 PFS 具有統計上之顯著改善。本試驗並非為了評估 YERVOY 併用 nivolumab 相較於 nivolumab 做為單一療法是否能改善 PFS 或 OS。療效相關結果顯示於表 22 及圖 1。

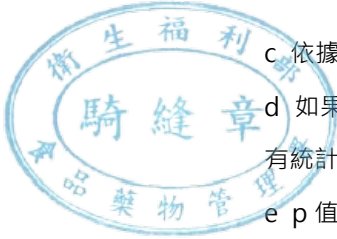
表 22：試驗 CA209-067 的療效結果



	YERVOY + Nivolumab (n = 314)	Nivolumab (n=316)	YERVOY (n=315)
整體存活期^a			
死亡 (%)	128 (41)	142 (45)	197 (63)
危險比 ^b (相較於 YERVOY) (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% 信賴區間)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
危險比 ^b (相較 於 YERVOY) (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 結果來自最終 OS 分析，至少追蹤 28 個月；PFS (共同主要療效評估指標) 和 ORR (次要療效評估指標) 結果來自主要分析，至少追蹤 9 個月。

b 依據分層比例風險模型。



- c 依據分層對數等級檢定。
- d 如果兩個 OS 的 p 值最大值皆小於 0.04 (依據 Hochberg 程序訂定的顯著水準) · 那麼兩個 p 值皆具有統計顯著性。
- e p 值與最終 PFS 治療比較分配的 α 值 0.005 相比較。
- f 依據分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。
- + 設限 (censored) 觀察結果。

圖1：整體存活期 - CA209-067

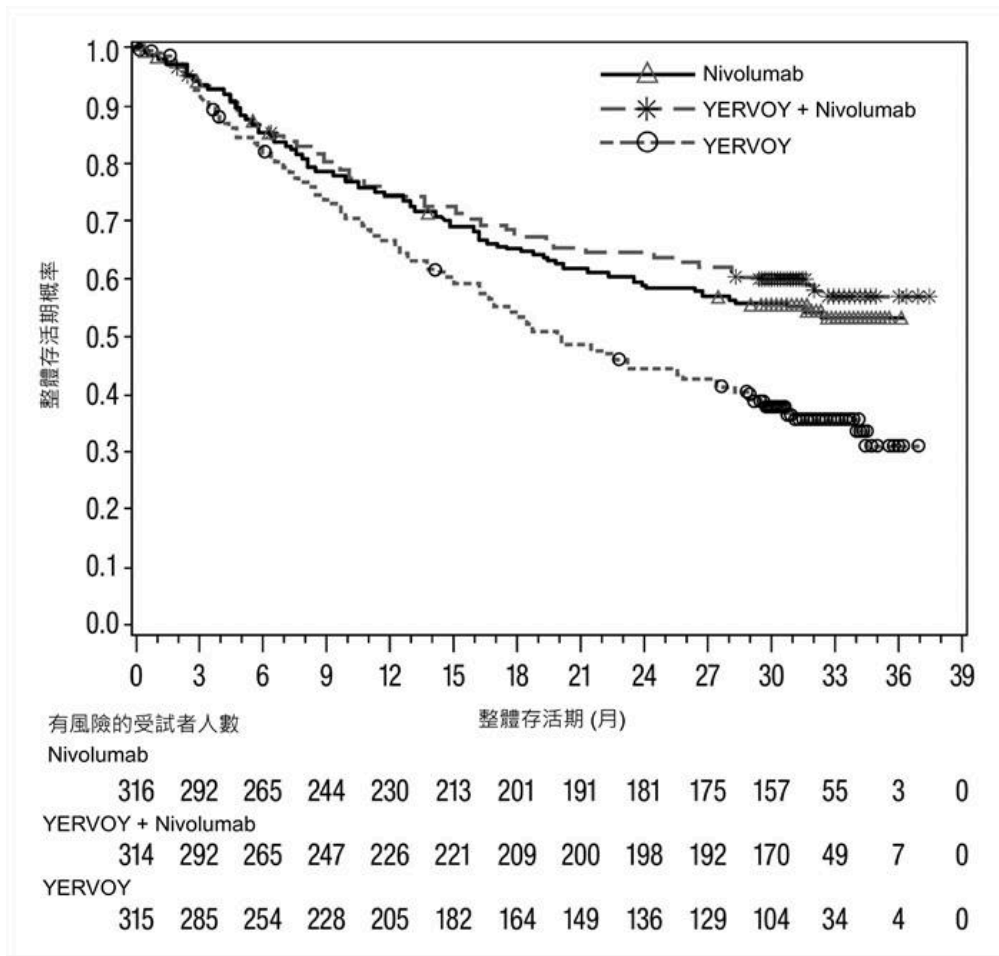


圖2和圖3呈現根據用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx分析留存的腫瘤檢體依據PD-L1表現程度定義，探索次族群PFS無惡化存活期療效分析。本試驗群體有97%腫瘤檢體可進行回溯性評估；試驗群體中有89%病人確定PD-L1表現狀態，然而有6%病人黑色素妨礙PD-L1表現狀態的評估。5%試驗群體因撤銷同意書或遺漏檢體而導致PD-L1表現狀態未知。

圖2：依PD-L1表現(< 1%)的無惡化存活期 - 試驗CA209-067

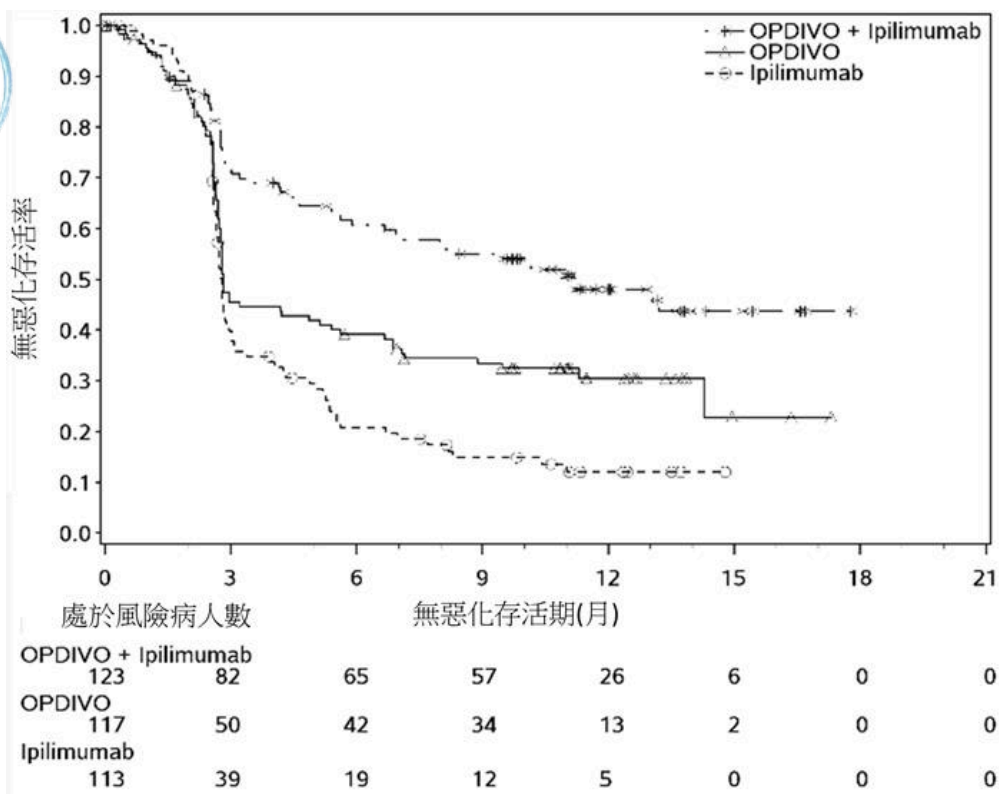
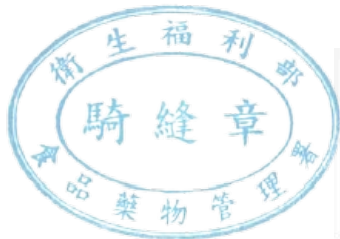
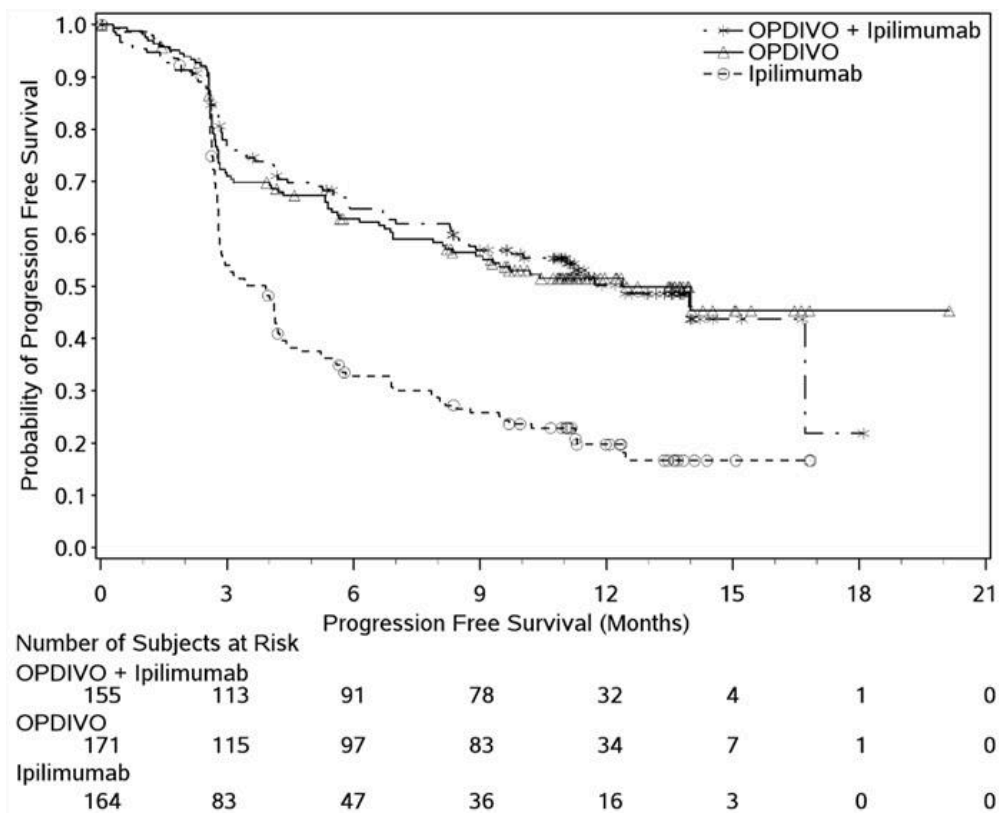
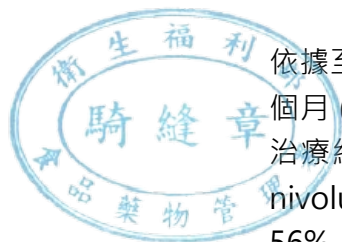


圖3：依據PD-L1表現(≥1%)之無惡化存活期-試驗CA209-067



依據至少追蹤 48 個月的結果，YERVOY 併用 nivolumab 治療組並未達到 OS 中位數 (95% CI: 38.2, NR)。Nivolumab 治療組的 OS 中位數為 36.9 個月 (95% CI: 28.3, NR)，YERVOY 治療組則為 19.9 個月 (95% CI: 16.9, 24.6)。



依據至少追蹤 28 個月的結果，YERVOY 併用 nivolumab 治療組的 PFS 中位數為 11.7 個月 (95% CI: 8.9, 21.9)，nivolumab 治療組為 6.9 個月 (95% CI: 4.3, 9.5)，YERVOY 治療組為 2.9 個月 (95% CI: 2.8, 3.2)。依據至少追蹤 28 個月的結果，YERVOY 併用 nivolumab 治療組反應持續時間 ≥ 24 個月的比例為 55%，nivolumab 治療組為 56%，YERVOY 治療組為 39%。

12.2 晚期腎細胞癌

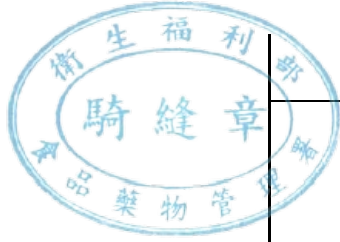
YERVOY 併用 nivolumab 的療效曾於 CA209-214 (NCT02231749) 評估，這是一項隨機分配 (1:1)、開放性試驗，對象為先前未接受治療的晚期腎細胞癌病人。無論其 PD-L1 狀態為何，病人均可被納入。試驗 CA209-214 排除曾經或目前患有腦轉移、現行有自體免疫疾病或是需要全身性免疫抑制治療的病人。病人經過隨機分配後，分別接受每 3 週一次以靜脈輸注 nivolumab 3 毫克/公斤併用 YERVOY 1 毫克/公斤，持續 4 劑後接續以每 2 週一劑 nivolumab 3 毫克/公斤治療，或是接受每天口服 sunitinib 50 毫克持續 4 週後停藥 2 週，以 6 週為一個療程。持續治療直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。病人分層是根據國際轉移性腎細胞癌資料庫聯盟 (IMDC) 預後分數及地區來進行。

主要療效結果測量為中度或高度風險病人的 OS、PFS (由 IRRC 評估) 以及確認之客觀反應率 (由 IRRC 評估)。針對帶有 IMDC 標準 6 個預後風險因子中至少 1 個或以上的中度或高度風險的病人，IMDC 標準的 6 個預後風險因子為從最初診斷腎細胞癌至隨機分配的時間少於一年、Karnofsky 體能狀態 (KPS) $< 80\%$ 、血紅素低於正常值下限、校正後血鈣濃度 > 10 毫克/分升、血小板計數 $> ULN$ 以及嗜中性白血球絕對計數 $> ULN$ 。共 847 位病人接受隨機分配，其中 425 位接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療，422 位接受 sunitinib。年齡中位數為 61 歲 (範圍：21 至 85 歲)，其中 38% 為 ≥ 65 歲，8% 為 ≥ 75 歲。大部分病人為男性 (73%) 及白人 (87%)，同時 26% 及 74% 病人的基期 KPS 分別為 70% 至 80% 及 90% 至 100%。

CA209-214 的療效結果列於表 23 與圖 4。對於風險中度至重度的病人，臨床試驗證實隨機分配至 YERVOY 併用 nivolumab 組病人的 OS 及 ORR 均明顯優於 sunitinib 組病人，此差異具有統計意義。無論 PD-L1 表現程度，皆可觀察到 OS 效益。此試驗並未發現 PFS 具統計上的顯著改善。

表 23：療效結果 - CA209-214

療效參數	中度/重度風險	
	YERVOY 1 毫克/公斤併用 Nivolumab (n = 425)	Sunitinib (n=422)
整體存活期		
事件數	140 (32.9%)	188 (44.5%)
存活期中位數(月)	NE	25.9
危險比(99.8% CI) ^a	0.63 (0.44, 0.89)	



療效參數	中度/重度風險	
	YERVOY 1毫克/公斤併用 Nivolumab (n = 425)	Sunitinib (n=422)
p值 ^{b,c}	<0.0001	
確認之客觀反應率(95% CI)	41.6% (36.9%, 46.5%)	26.5% (22.4%, 31.0%)
完全反應(CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)
部分反應(PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)
反應持續時間中位數(月) (95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
p值 ^{d,e}	<0.0001	
無惡化存活期		
事件數(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 根據分層比例風險模型。

^b 根據分層對數等級檢定。

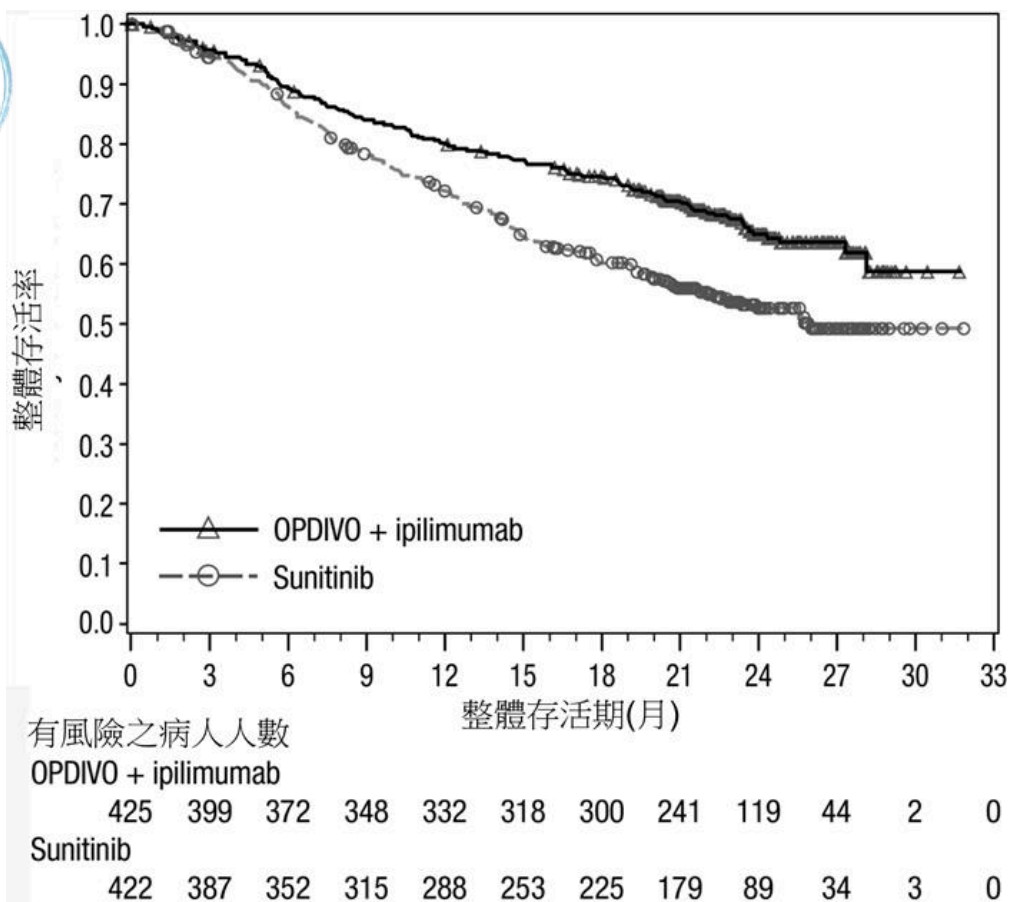
^c p值為與 α 值0.002進行比較，以獲統計顯著性。

^d 根據分層DerSimonian-Laird檢定。

^e p值為與 α 值0.001進行比較，以獲統計顯著性。

^f α 值為0.009時未達顯著意義。

圖4： 試驗 CA209-214 中整體存活期(中度/重度風險族群) - 的 Kaplan-Meier 曲線

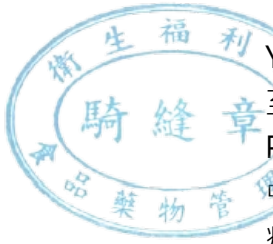


CA209-214同時也將249位依據IMDC標準判定為低度風險的病人隨機分配至nivolumab + YERVOY組(n = 125)或sunitinib組(n = 124)。這些病人並未納入療效分析族群來進行分析。在低度風險病人中，nivolumab + YERVOY組病人的OS相較於sunitinib組的危險比為1.45 (95% CI : 0.75, 2.81)。Nivolumab加上YERVOY用於低度風險、先前未接受治療的腎細胞癌療效尚未確認。

12.3 高度微衛星不穩定性(MSI-H)或錯配修復缺陷(dMMR)的轉移性大腸直腸癌

YERVOY併用nivolumab的療效已於試驗 CA209-142 (NCT02060188) 評估，這是一項多中心、非隨機分配、多組平行、開放性試驗，對象為患有局部確認有dMMR或MSI-H轉移性大腸直腸癌、並且曾經在含fluoropyrimidine、oxaliplatin或irinotecan化療期間或之後出現疾病惡化的病人。關鍵資格條件為曾因轉移性疾病接受至少一線治療、ECOG PS為0或1，並且沒有下列任一情形：活動性腦轉移、活動性自體免疫疾病或是需要全身性免疫抑制治療的疾病。

納入YERVOY加上nivolumab併用治療之MSI-H 轉移性大腸直腸癌世代的病人，每3週一次以靜脈輸注YERVOY 1毫克/公斤及nivolumab 3毫克/公斤，持續4劑，之後每2週一次以靜脈輸注nivolumab 3毫克/公斤單一藥物。納入nivolumab單一藥物的MSI-H 轉移性大腸直腸癌世代病人，每2週一次以靜脈輸注接受nivolumab 3毫克/公斤。兩個群組的治療持續至出現無法接受的毒性或放射線檢查顯示有惡化情形為止。療效結果測量值為由盲性獨立中央審查(BICR)依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估所得之整體反應率(ORR)及反應持續時間(DOR)。在首 24 週內，每 6 週進行一次腫瘤評估，之後則每 12 週進行一次。



YERVOY併用nivolumab世代納入之病人總數為119人。年齡中位數為58歲(範圍：21至88歲)，其中32%為≥ 65歲，9%為≥ 75歲；59%為男性及92%為白人。基期ECOG PS為0 (45%)或1 (55%)：29%病人通報患有遺傳性非瘰肉結直腸癌症候群。在世代中，69%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療；曾因為轉移性疾病而接受1、2、3或4線以上治療的病人比例分別為10%、40%、24%及15%，另外有29%病人曾接受抗EGFR抗體治療。

Nivolumab單一藥物世代共納入74名病人。年齡中位數為53歲(範圍：26至79歲)，其中23%為≥ 65歲，5%為≥ 75歲；59%為男性及88%為白人。基期ECOG體能狀態為0 (43%)、1 (55%)或3 (1.4%)，36%病人通報患有遺傳性非瘰肉結直腸癌症候群。在這74位病人中，72%病人曾接受fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan治療；曾因為轉移性疾病而先前接受0、1、2、3或4線以上治療的病人比例分別為7%、30%、28%、19%及16%，另外有42%病人曾接受抗EGFR抗體治療。

療效結果列於表24。

表24：試驗CA209-142的療效結果

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

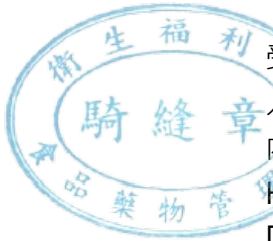
^a 所有接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人，至少追蹤 27.5 個月 (n=119)。

^b 以Clopper-Pearson法預估所得。

12.4 無法切除或轉移性肝細胞癌

先前未接受全身性治療的肝細胞癌(HCC)

CA209-9DW (NCT04039607) 是一項隨機分配 (1 : 1)、開放性試驗，納入無法手術切除或轉移性的 HCC 病人。試驗納入成人病人，經組織學確診為 HCC、Child Pugh A 級、美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG) 體能狀態分數 0 或 1 分，且先前未曾接



受晚期疾病的全身性治療。納入前並未強制進行上消化道內視鏡檢查。試驗排除的病人包括活動性免疫疾病、腦部或軟腦膜轉移、曾患有肝性腦病變 (隨機分配前 12 個月內)、血小板計數 <60,000、臨床顯著腹水、需使用全身性免疫抑制的醫療狀況、HIV 感染、活動性共同感染 B 型肝炎病毒 (HBV) 和 C 型肝炎病毒 (HCV)、或 HBV 和 D 型肝炎病毒 (HDV) 感染的病人。

病人隨機分配接受：

- YERVOY 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，併用 nivolumab 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，最多 4 次劑量；然後單獨使用 nivolumab 480 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘，每 4 週一次；或
- 試驗主持人選擇：
 - Lenvatinib 每日口服 8 毫克 (體重 <60 公斤) 或每日口服 12 毫克 (體重 ≥60 公斤)，或
 - Sorafenib 400 毫克，每日口服 2 次

隨機分配的分層因子包括病因 (HBV 或 HCV 或非病毒)，大血管侵犯及/或肝外擴散 (有或無)，甲型胎兒蛋白濃度 (≥400 或 <400 ng/mL)。YERVOY 併用 nivolumab 治療持續直到疾病惡化、無法耐受毒性，或最多達 2 年為止。病人因 YERVOY 造成的不良反應而停止合併療法後，仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。如病人臨床穩定且試驗主持人認為病人從治療中獲得臨床益處，則允許進行超出 RECIST 1.1 定義疾病進程的治療。腫瘤評估在基期、隨機分配後第 9 週、第 16 週進行，之後每 8 週一次直到第 48 週，然後每 12 週一次，直到疾病惡化、停用試驗治療或開始後續治療為止。主要療效結果是所有隨機分配病人的 OS，其他療效評估包括由盲性 BICR 依 RECIST 1.1 標準評估的 ORR 和 DOR，以及基於經驗證的生活品質量表評估的症狀惡化時間 (TTSD)。

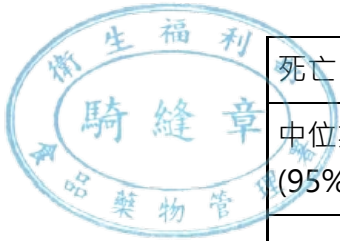
668 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab (n=335)，或試驗主持人選擇 lenvatinib 或 sorafenib (n=333)。在試驗主持人選擇組，分別有 85% 和 15% 病人接受 lenvatinib 及 sorafenib 治療。試驗族群特性為：年齡中位數 66 歲 (範圍：20 至 89 歲)，其中 53% ≥ 65 歲，16% ≥ 75 歲，53% 為白人，44% 為亞裔，2.2% 為黑人，82% 為男性；12% 為西班牙裔或拉丁裔，48% 為非西班牙裔或拉丁裔，40% 未報告。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (71%) 或 1 分 (29%)。34% 的病人感染 HBV，28% 感染 HCV，36% 未感染 HBV 或 HCV。

19% 的病人患有酒精性肝病與 11% 患有非酒精性脂肪肝病。在基期時，大部分病人為 BCLC 系統 C 期 (73%)，19% 為 B 期，6% 為 A 期。Child-Pugh 評分為 5、6、7 的病人，分別為 77%、20% 和 3%，及一名評分為 8 的病人。總計 54% 的病人出現肝外擴散；25% 有大血管侵犯；33% 的 AFP 濃度 ≥400 µg/L。

CA209-9DW 顯示整體存活期和整體反應率顯著改善，最短 26.8 個月的追蹤結果。療效相關結果請見表 25 及圖 5。

表 25：療效結果 – CA209-9DW

	YERVOY 併用 Nivolumab (n=335)	Lenvatinib 或 Sorafenib (n=333)
整體存活期		



死亡 (%)	194 (58%)	228 (68%)
中位數 (月) (95% CI)	23.7 (18.8, 29.4)	20.6 (17.5, 22.5)
危險比 (95% CI) ^a	0.79 (0.65, 0.96)	
p 值 ^b	0.0180	
整體反應率 · 人數 (%) ^c	121 (36.1)	44 (13.2)
(95% CI)	(31.0, 41.5)	(9.8, 17.3)
p 值 ^d	<0.0001	
完全反應 (%)	23 (6.9)	6 (1.8)
部分反應 (%)	98 (29.3)	38 (11.4)
反應持續時間 (月)^c		
中位數 (95% CI)	30.4 (21.2, 不適用)	12.9 (19.2, 31.2)
範圍	1.5+, 36.9+	2.1+, 32.5+
無惡化存活期 (BICR RECIST 1.1, primary definition)		
死亡 (%)	219 (65.4%)	215 (64.6%)
中位數 (月) (95% CI)	9.07 (6.60, 10.51)	9.20 (7.89, 11.07)
危險比 (95% CI) ^a	0.87 (0.72, 1.06)	

^a 依據分層 Cox 比例風險模型。

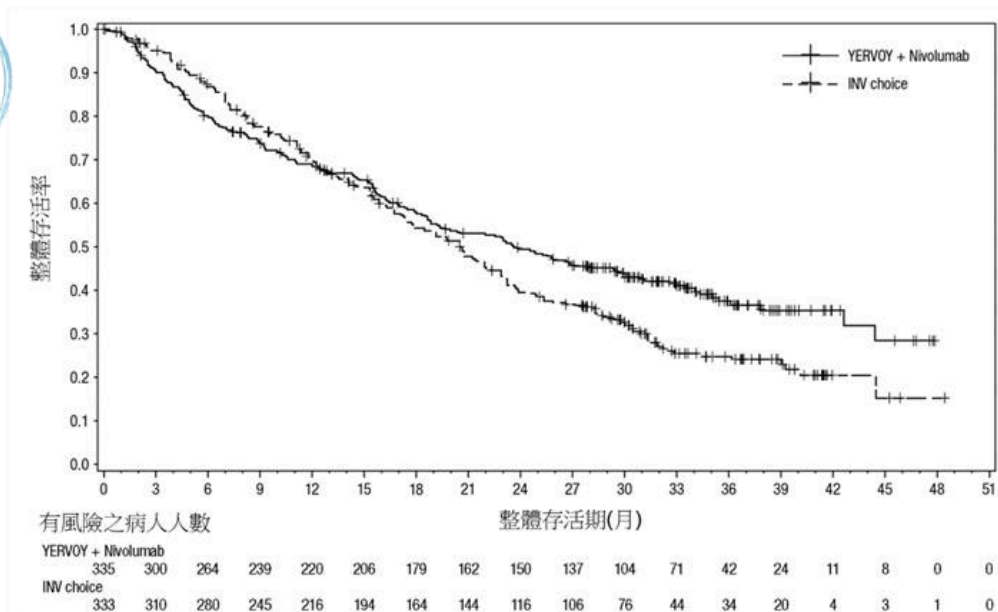
^b 依據雙側分層對數等級檢定。統計顯著邊界：p 值 ≤0.0257

^c 由 BICR 依 RECIST 1.1 版進行評估。

^d 依據雙側分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。統計顯著邊界：p 值 ≤0.025

+ 資料設限觀察結果

圖 5：整體存活期 – CA209-9DW



CA209-9DW 顯示 YERVOY併用nivolumab組的病人相較於lenvatinib或sorafenib組，在整體生存期方面有統計學顯著改善。在前6個月內，使用nivolumab併用ipilimumab組的死亡人數高於使用lenvatinib或sorafenib組。

先前曾接受治療的肝細胞癌

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

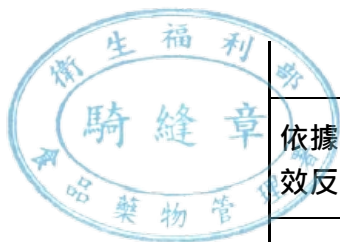
CA209-040 試驗中的第四群組(cohort 4)評估了 YERVOY 3 毫克/公斤併用 nivolumab 1 毫克/公斤的療效。共49名病人接受此併用療法，每 3 週一次共 4 次劑量，隨後接受 nivolumab 240 毫克單一藥物，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。

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

療效結果列於表 26。

表 26：療效結果 - CA209-040 (YERVOY 併用 Nivolumab)

YERVOY 3 毫克/公斤與 Nivolumab 1 毫克/公斤



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

^a 由盲性獨立中央審查 (BICR) 確認。

^b 使用 Clopper 及 Pearson 法計算信賴區間。

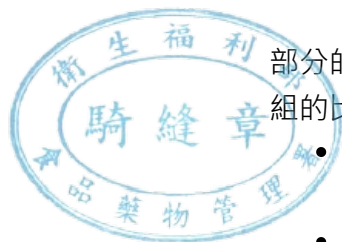
12.5 轉移性或復發性非小細胞肺癌的第一線治療

轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)的第一線治療

PD-L1表現(≥1%)：與Nivolumab併用

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

試驗先以PD-L1 IHC28-8 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：

- YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次，併用 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次；或
- 含鉑雙藥化療每 3 週一次共 4 個療程，

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

YERVOY併用 nivolumab 的試驗治療持續到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或是最長 24 個月為止。若病人的臨床病況穩定，且試驗主持人認為仍有臨床效益，即使發生疾病惡化仍可持續接受治療。病人因 YERVOY 造成的不良事件而停止合併療法後，仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。最初 12 個月內，從第一劑試驗治療開始，每 6 週一次進行腫瘤評估，之後每 12 週一次，直到疾病惡化或停用試驗治療為止。主要療效評估指標為整體存活期(OS)，其他療效評估指標包括經 BICR 評估的無惡化存活期 (PFS)、ORR 以及反應持續時間。

在 1a 部分，793 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療 (n=396) 或含鉑雙藥化療 (n=397)。年齡中位數為 64 歲 (範圍：26 至 87 歲)，49% 的病人 ≥65 歲，10% 的病人 ≥75 歲；76% 為白人；65% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (34%) 或 1 (65%)；50% 的病人 PD-L1 表現 ≥50%；29% 為鱗狀細胞型，71% 為非鱗狀細胞型；10% 患有腦轉移；85% 的病人過去/目前吸菸。

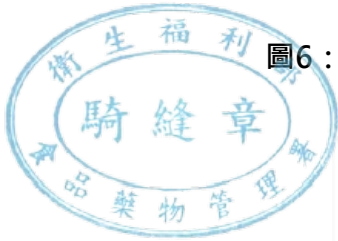
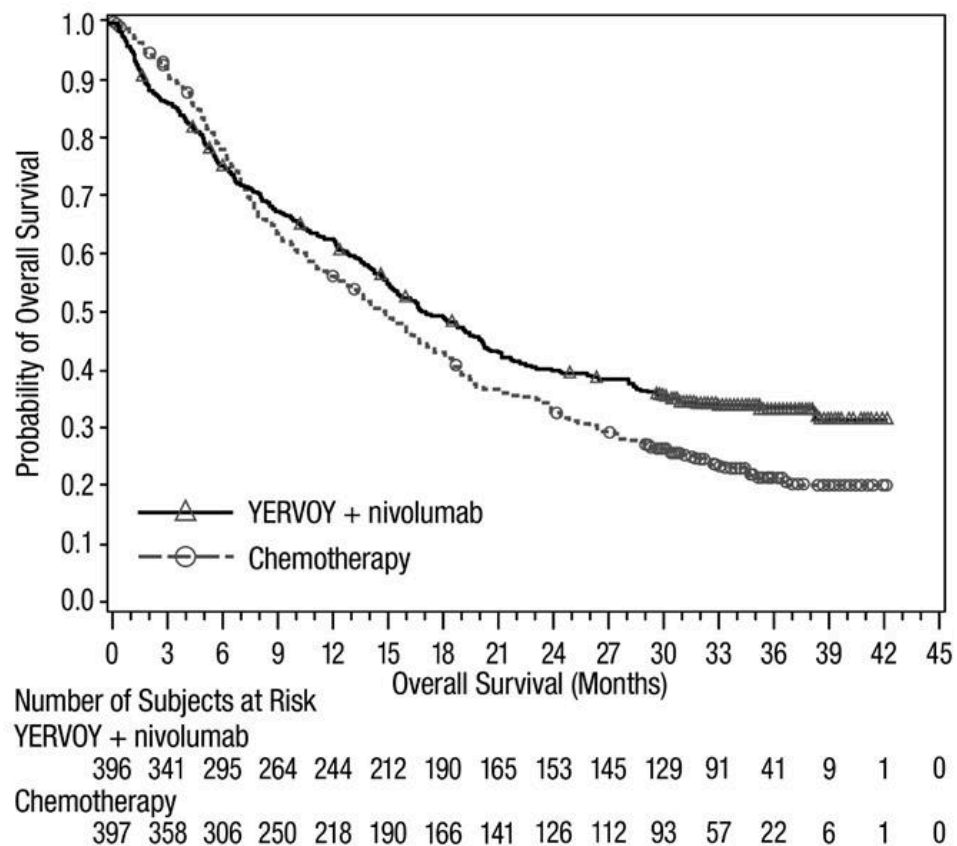
試驗結果顯示，腫瘤 PD-L1 表現 ≥1% 的病人，相較於接受含鉑雙藥化療，隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab，其 OS 具有統計顯著效益，療效結果如表 27 及圖 6 所示。

表27：療效結果 (PD-L1 ≥1%) – CA209-227 1a

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

^a 以 Kaplan-Meier 估算。

^b 從分層 Cox 比例危險模型而得。

圖6：整體存活期 (PD-L1 $\geq 1\%$) – CA209-227

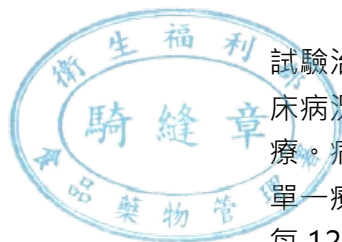
轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)之第一線治療：併用nivolumab及含鉑雙藥化學治療

試驗CA209-9LA是一項以轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨機分配、開放性試驗。試驗納入的病人(18歲或以上)經組織學證實為第IV期或復發性NSCLC(依據第7版國際肺癌研究協會[IASLC]的分類)、ECOG體能狀態分數為0分或1分且先前不曾接受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。

病人按 1:1 的比例隨機分配，接受：

- YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘，每 6 週一次，併用 nivolumab 360 毫克連續靜脈輸注 30 分鐘，每 3 週一次，加上含鉑雙藥化療，每 3 週一次共 2 個療程；或
- 接受含鉑雙藥化療，每 3 週一次共 4 個療程。

非鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療為 carboplatin (AUC 5 或 6) 與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺；或 cisplatin 75 毫克/平方公尺與 pemetrexed 500 毫克/平方公尺，鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療則為 carboplatin (AUC 6) 與 paclitaxel 200 毫克/平方公尺。對照組的非鱗狀非小細胞肺癌病人，可接受選擇性 pemetrexed 維持治療。隨機分配的分層因子包括腫瘤 PD-L1 表現程度 ($\geq 1\%$ 相較於 $< 1\%$)、組織學分類(鱗狀細胞相較於非鱗狀細胞)、性別(男性相較於女性)。



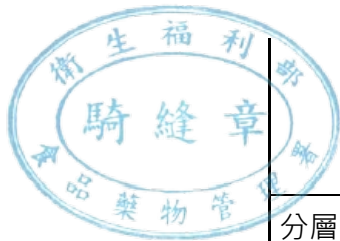
試驗治療持續到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或是最長達 2 年時間。若病人的臨床病況穩定，且試驗主持人認為仍有臨床效益，即使發生疾病惡化仍可持續接受治療。病人因 YERVOY 造成的不良事件而停止合併療法後，仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。最初 12 個月內，從第一劑試驗治療開始，每 6 週一次進行腫瘤評估，之後每 12 週一次，直到疾病惡化或停用試驗治療為止。主要療效評估指標為整體存活期 (OS)，其他療效評估指標包括經 BICR 評估的無惡化存活 (PFS)、ORR，以及反應持續時間。

共有 719 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療與含鉑雙藥化療 (n=361) 或含鉑雙藥化療 (n=358)。年齡中位數為 65 歲 (範圍：26 至 86 歲)，51% 的病人 ≥65 歲，10% 的病人 ≥75 歲；89% 為白人；70% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (31%) 或 1 (68%)；57% 的病人 PD-L1 ≥1%，37% 的病人 PD-L1 <1%；31% 腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型，69% 為非鱗狀細胞型；17% 患有腦轉移；86% 的病人過去/目前吸菸。

試驗結果顯示，相較於只接受含鉑雙藥化療的病人，隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 與 2 個療程含鉑化療的病人，其 OS、PFS、ORR 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 28 所示。

表 28：療效結果 (CA209-9LA)

	YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療 (n=361)	含鉑雙藥化療 (n=358)
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	
依 BICR 評估的無惡化存活期 (PFS)		
事件 (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
危險比 (97.48% CI) ^a	0.70 (0.57, 0.86)	
分層對數等級檢定 p-值 ^c	0.0001	
中位數 (月) ^d (95% CI)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
依 BICR 評估的整體療效反應率 (%) ^e	38	25
(95% CI) ^e	(33, 43)	(21, 30)

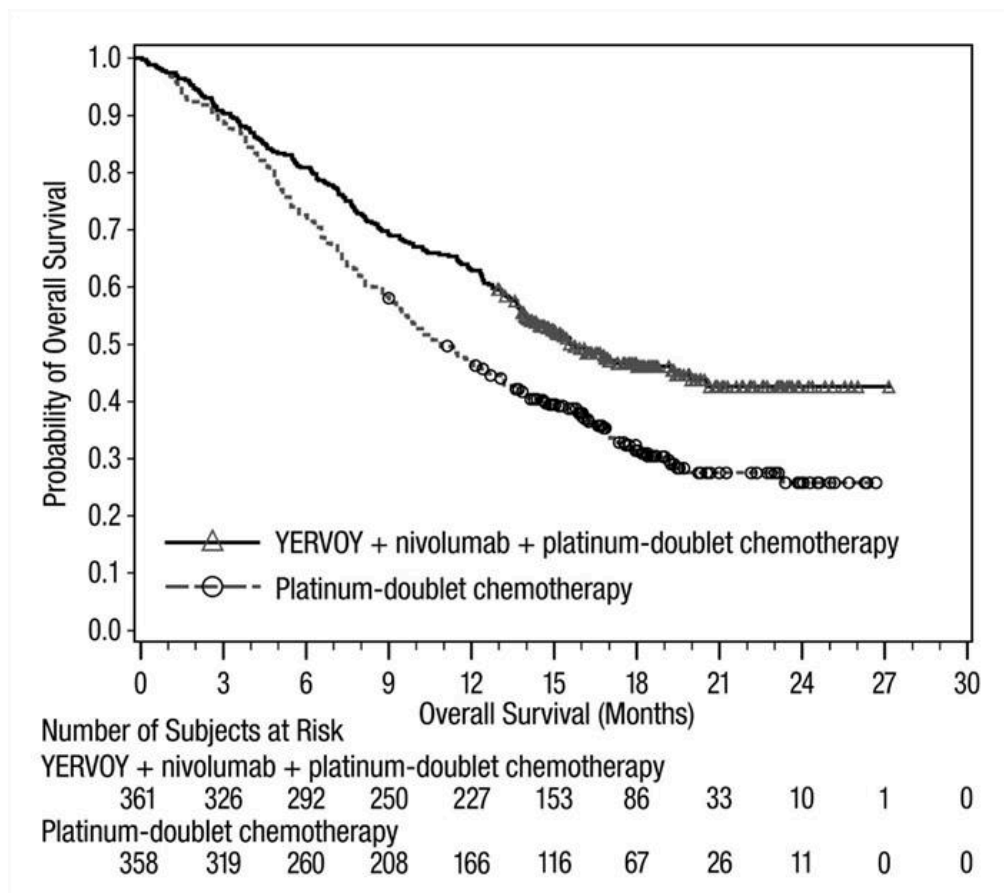


	YERVOY 併用 Nivolumab 與含鉑雙藥化療 (n=361)	含鉑雙藥化療 (n=358)
分層 CMH 檢定 p 值 ^f	0.0003	
依 BICR 評估的反應持續時間		
中位數 (月) (95% CI) ^d	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)

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

額外追蹤4.6個月的結果顯示，整體存活期的危險比為0.66 (95%信賴區間:0.55, 0.80)，接受YERVOY併用nivolumab與含鉑雙藥化療治療病人的整體存活中位數為15.6個月(95%信賴區間: 13.9, 20.0)，接受含鉑雙藥化療治療病人的整體存活中位數為10.9個月 (95%信賴區間: 9.5, 12.5) (圖7)

圖 7： 整體存活期 (CA209-9LA)



12.6 惡性肋膜間皮瘤

CA209-743 (NCT02899299) 是一項隨機分配、開放性試驗，對象是無法切除的惡性肋膜間皮瘤病人。試驗納入經組織學確認且先前未曾治療的惡性肋膜間皮瘤，且在開始治療之前 14 天內未接受緩和性放射治療的病人。排除間質性肺病、活動性自體免疫疾病、需要全身性免疫抑制劑的醫療狀況或活動性腦轉移的病人，不納入試驗。病人按 1:1 的比例，隨機分配接受：

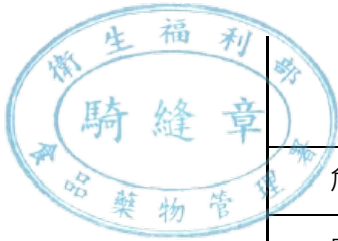
- YERVOY 1 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 6 週一次)，以及 nivolumab 3 毫克/公斤連續靜脈輸注 30 分鐘 (每 2 週一次)，最多持續 2 年，或
- cisplatin 75 毫克/m² 及 pemetrexed 500 毫克/m² 或 carboplatin 5 AUC 及 pemetrexed 500 毫克/m²，每 3 週一次，最多 6 個療程。

隨機分配的分層因子包括腫瘤組織學分類 (上皮樣、肉瘤或混合組織學亞型) 及性別 (男性或女性)。試驗治療最長 2 年，或是持續到疾病惡化或無法耐受毒性為止。病人因 YERVOY 造成的不良反應而停止合併療法後，仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。若病人的臨床病況穩定，且試驗主持人認為仍有臨床效益，即使疾病惡化仍可持續接受治療。最初 12 個月內，從第一劑試驗治療開始，每 6 週一次進行腫瘤評估，之後每 12 週一次，直到疾病惡化或停用試驗治療為止。主要療效結果測量為 OS，其他療效結果測量包括 PFS、ORR，以及 BICR 依 RECIST 修訂版標準評估的反應持續時間。共 605 位病人隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療 (n=303) 或化療 (n=302)。年齡中位數為 69 歲 (範圍：25 至 89 歲)，其中 72% 為 ≥65 歲，26% 為 ≥75 歲，85% 為白人，11% 為亞洲人，77% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 (40%) 或 1 (60%)，35% 為 Stage III，51% 為 Stage IV 疾病，75% 為上皮樣，25% 為非上皮樣組織學屬性。此外，75% 受試者的腫瘤 PD-L1 表現量 ≥ 1%，22% 的 PD-L1 表現量 < 1%。

試驗預定在觀測到 403 件事件 (期末分析預定事件數的 85%) 時執行期中分析，分析結果顯示，相較於化療，隨機分配接受 YERVOY 併用 nivolumab 治療的病人 OS 統計顯著改善，至少追蹤 22 個月。期中分析療效結果，列於表 29 及圖 8。

表 29：療效結果 (CA209-743)

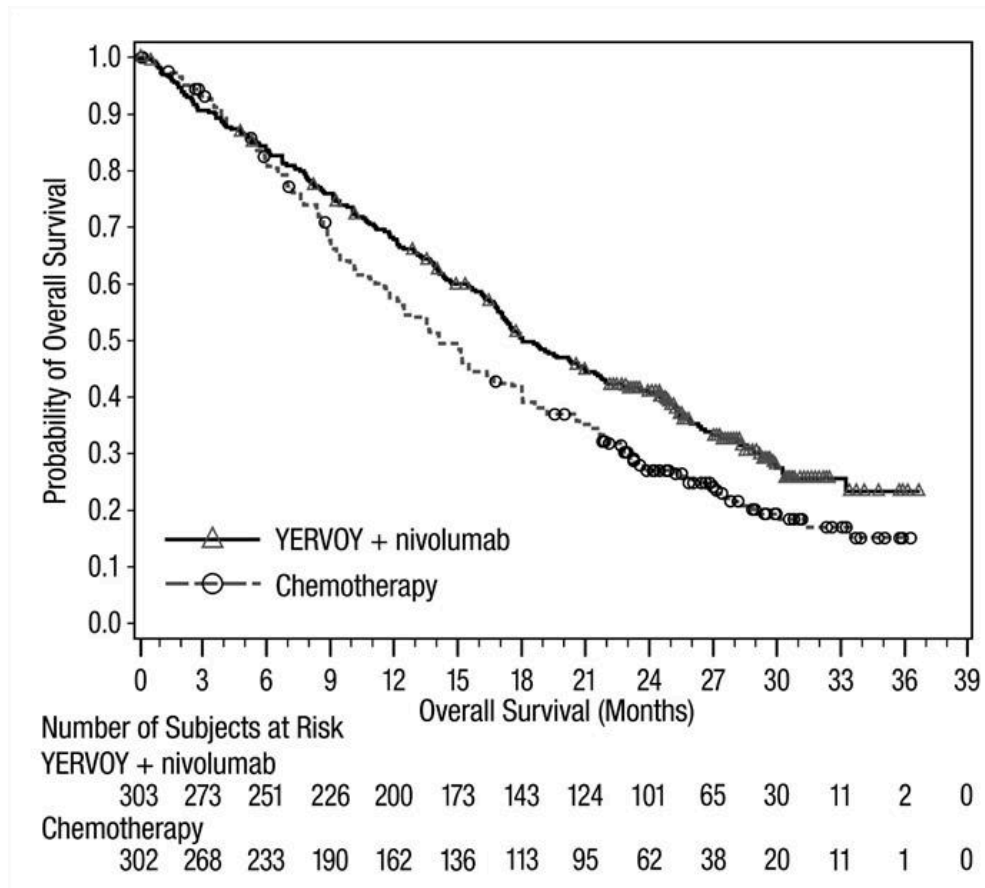
	YERVOY 併用 Nivolumab (n=303)	化療 (n=302)
整體存活期^a		
事件 (%)	200 (66)	219 (73)
中位數 (月) ^b (95% 信賴區間)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
危險比 (95% CI) ^c	0.74 (0.61, 0.89)	
分層對數秩 p 值 ^d	0.002	
無惡化存活期		
事件 (%)	218 (72)	209 (69)

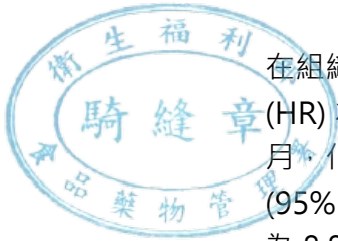


	YERVOY 併用 Nivolumab (n=303)	化療 (n=302)
危險比 (95% CI)c	1.0 (0.82, 1.21)	
中位數 (月)b (95% 信賴區間)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
整體治療反應率e	40%	43%
(95% 信賴區間)	(34, 45)	(37, 49)
反應持續期間		
中位數 (月)a (95% 信賴區間)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

- a 在期中分析時，已發生 419 例死亡 (最終分析所需死亡案例數的 89%)。
- b Kaplan-Meier 估計。
- c 分層 Cox 比例危險模型。
- d p 值與本次期中分析分配的 α 值 0.0345 相比較。
- e 依據 BICR 評估的確認反應。

圖 8：整體存活期 (CA209-743)





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

12.7 食道癌

CA209-648 是一項隨機分配、活性藥物對照、開放標記試驗，試驗對象為先前未曾治療且無法手術切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 病人。本試驗納入具有可評估腫瘤細胞 PD-L1 狀態的病人，由中央實驗室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測分析，對腫瘤檢體進行前瞻性評估。病人必須患有食道鱗狀細胞癌或食道腺鱗狀細胞癌，且無法接受化療及/或手術切除。在納入試驗之前，曾接受根治目的之輔助、術前輔助或最終化療、放射治療或化學放射療法的病人，可以參加試驗。本試驗排除有症狀的腦轉移病人、活動性自體免疫疾病病人、使用全身性皮質類固醇或免疫抑制劑的病人，或腫瘤明顯侵犯食道腫瘤鄰近器官而有高出血風險或瘻管的病人。病人接受治療，直到疾病惡化、無法耐受毒性，或是最長達 2 年為止。病人因 YERVOY 造成的不良反應而停止合併療法後，仍允許持續使用 nivolumab 單一療法。病人將隨機分配接受其中一項治療：

- YERVOY 1 毫克/公斤，每 6 週一次，每 2 週併用 nivolumab 3 毫克/公斤。
- 第 1 到 5 天靜脈輸注 fluorouracil 800 mg/m²/天 (連續輸注 5 天)，每 4 週療程的第 1 天靜脈輸注順鉑(cisplatin) 80 mg/m²。

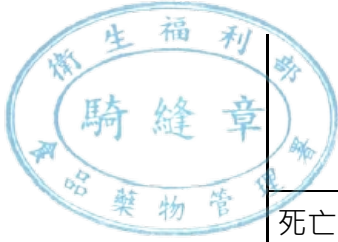
隨機分配的分層因子為腫瘤細胞 PD-L1 狀態 (≥1%、<1%、不確定)、地區 (東亞、亞洲其他地區、全球其他地區)、ECOG 體能狀態 (0 或 1 分)，以及轉移的器官數量 (≤1 或 ≥2)。對於腫瘤 PD-L1 表現量 ≥1% 的病人，主要療效結果依據 BICR 評估之 PFS 及 OS 進行評估。其他療效評估指標包括所有隨機分配病人的 OS、所有隨機分配之病人依據 BICR 評估的 PFS、腫瘤細胞 PD-L1 和所有隨機分配之病人依據 BICR 評估的 ORR。依據 RECIST 1.1 版，每 6 週進行一次腫瘤評估，直到第 48 週 (含第 48 週當週)，之後每 12 週進行一次。

試驗族群特性為：年齡中位數 64 歲 (範圍：26 至 81 歲)，45.9% 為 ≥ 65 歲，83.8% 為男性，70.5% 為亞裔，25.1% 為白人，1.5% 為黑人。病人經組織學確診患有食道鱗狀細胞癌 (98.6%) 或食道腺鱗狀細胞癌 (1.4%)。48.5% 的病人基期腫瘤細胞 PD-L1 狀態為陽性，定義為 ≥1% 腫瘤細胞表現 PD-L1，50.7% 的病人為陰性，0.8% 的病人為不確定。基期 ECOG 體能狀態為 0 (46.2%) 或 1 (53.6%)。

CA209-648 試驗證實所有隨機分配病人的 OS 皆有統計顯著的改善。追蹤時間至少為 12.9 個月。療效相關結果顯示於表 30 及圖 9。

表 30：療效結果 - CA209-648 試驗的 A 組和 C 組

	YERVOY 併用 Nivolumab (n=325)	順鉑(cisplatin)併用 Fluorouracil (n=324)
所有病人		
整體存活期		



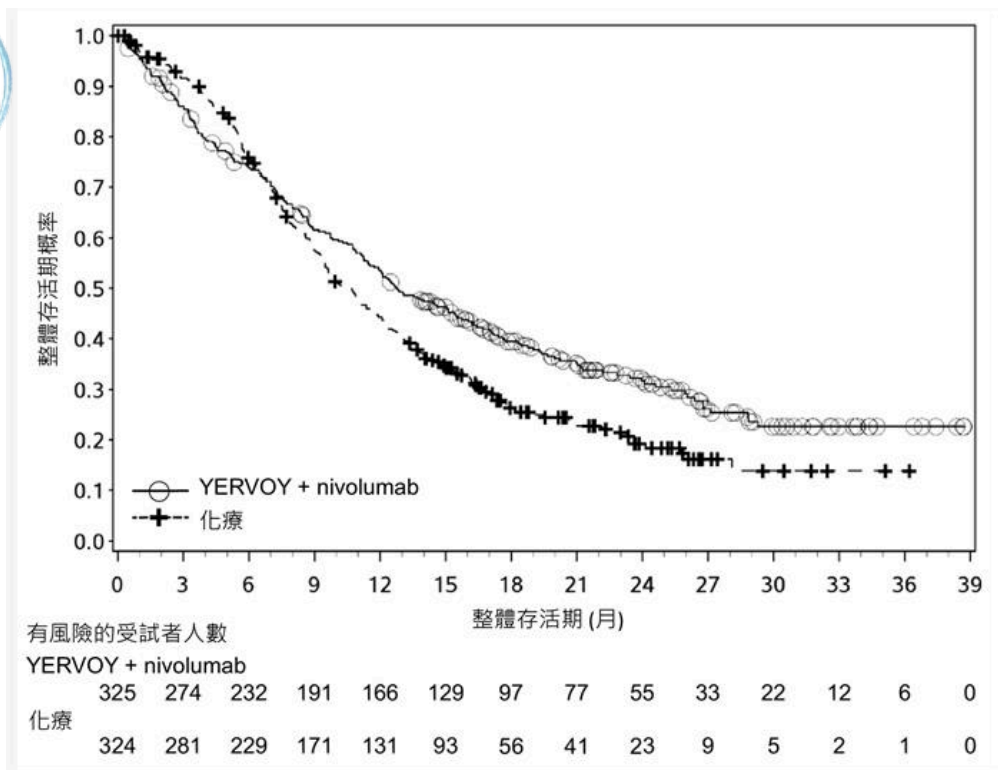
	YERVOY 併用 Nivolumab (n=325)	順鉑(cisplatin)併用 Fluorouracil (n=324)
死亡 (%)	216 (67)	232 (72)
中位數 (月) (95% 信賴區間)	12.8 (11.3, 15.5)	10.7 (9.4, 11.9)
危險比 (95% CI) ^b	0.78 (0.65, 0.95)	
p 值 ^c	0.0110	
無惡化存活期^a		
疾病惡化或死亡 (%)	258 (79)	210 (65)
中位數 (月) (95% 信賴區間)	2.9 (2.7, 4.2)	5.6 (4.3, 5.9)
危險比 (信賴區間) ^b	1.26 (1.04, 1.52)	
p 值 ^c	-	
整體反應率 · 人數 (%) ^a	90 (28)	87 (27)
(95% 信賴區間)	(23, 33)	(22, 32)
完全反應 (%)	36 (11)	20 (6)
部分反應 (%)	54 (17)	67 (21)
治療反應持續時間 (月)^a		
中位數 (95% 信賴區間) 範圍	11.1 (8.3, 14.0) 1.4+, 34.5+	7.1 (5.7, 8.2) 1.4+, 31.8+

^a 由盲性獨立中央審查委員會 (BICR) 進行評估。

^b 依據分層 Cox 比例風險模型。

^c 依據分層雙側對數等級檢定。

圖 9： 整體存活期 (所有隨機分配病人) - CA209-648



在腫瘤 PD-L1 狀態為陽性的 315 位病人中，OS 危險比 (HR) 為 0.64 (95% CI: 0.49, 0.84)，YERVOY 併用 nivolumab 的 OS 中位數為 13.7 個月 (95% CI: 11.2, 17.0)，只接受化療的 OS 中位數為 9.1 個月 (95% CI: 7.7, 10.0)。PFS 危險比為 1.02 (95% CI: 0.78, 1.34)，YERVOY 併用 nivolumab 的 PFS 中位數為 4.0 個月 (95% CI: 2.4, 4.9)，只接受化療的 PFS 中位數為 4.4 個月 (95% CI: 2.9, 5.8)。

在腫瘤 PD-L1 狀態為陽性的病人中，YERVOY 併用 nivolumab 和只接受化療的整體反應率分別為 35% 和 20%，治療反應持續時間中位數分別為 11.8 個月 (95% CI: 7.1, 27.4) 和 5.7 個月 (95% CI: 4.4, 8.7)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

YERVOY (ipilimumab) 注射液是無菌、不含防腐劑、清澈至略呈毛玻璃般半透明 (opalescent)、無色至淺黃色的溶液。YERVOY 的包裝規格如下：

紙盒內容物
1 瓶 50 毫克小瓶裝 (5 毫克/毫升)，單次劑量小瓶

13.2 效期

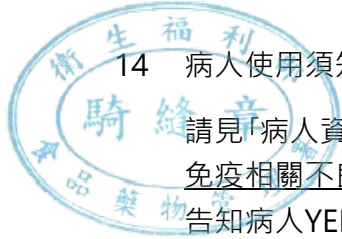
如外包裝所示

13.3 儲存條件

請將 YERVOY 冷藏於 2°C-8°C (36°F-46°F)。

13.4 儲存注意事項

請將 YERVOY 保存在原始包裝盒內避光，直到使用時為止。請勿冷凍或搖晃。



14 病人使用須知

請見「病人資訊指南」及「病人警示卡」，並將「病人資訊指南」及「病人警示卡」交予病人。

免疫相關不良反應

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

- 免疫相關腹瀉或結腸炎：告知病人，如果出現腹瀉或結腸炎的徵象或症狀，應立即就醫。
- 免疫相關肝炎：告知病人，如果出現肝炎的徵象或症狀，應立即就醫。
- 免疫相關皮膚不良反應：告知病人，如果新發生皮疹問題，應立即就醫。
- 免疫相關內分泌異常：告知病人，如果出現腦下垂體炎、腎上腺功能不全、甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進及糖尿病的徵象或症狀，應立即就醫。
- 免疫相關肺炎：告知病人，如果出現新的非感染性肺炎(pneumonitis)症狀或原有症狀惡化，應立即就醫。
- 免疫相關腎炎伴隨腎功能不全：告知病人，如果出現腎炎的徵象或症狀，應立即就醫。

輸注相關反應

- 告知接受 YERVOY 治療的病人，輸注相關反應的可能風險 [參閱警語及注意事項]。

胚胎-胎兒毒性

- 請告知懷孕女性，對胎兒可能造成風險。告知有生育能力的女性，如果確認或疑似懷孕，應告知專業醫護人員 [參閱警語及注意事項，特殊族群注意事項]。
- 告知有生育能力的女性，在 YERVOY 治療期間直到最後一劑後 3 個月內，需使用有效的避孕方法 [參閱特殊族群注意事項]。
- 請告知懷孕期間曾接受 YERVOY 治療的女性，致電 (02) 2756-1234 與必治妥施貴寶公司聯絡 [參閱特殊族群注意事項]。

哺乳

- 告知女性病人，在 YERVOY 治療期間直到最後一劑後 3 個月內，不可哺乳 [參閱特殊族群使用]。

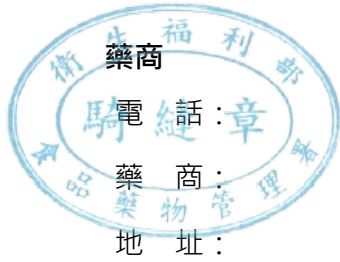
15 其他

USPI APR 2025 (9DW-HCC) + CCDS 17AUG2021[B]

製造廠

製造廠：	Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
製造廠廠址：	927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, USA
製造廠：	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
製造廠廠址：	Bo Tierras Nuevas, Route 686, Km 2.3, Manati, Puerto Rico 00674, USA
包裝廠：	Catalent Anagni S.R.L.
包裝廠廠址：	Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy

114.08.08



(02) 2756-1234

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

臺北市松山區健康路156號4樓、5樓