

# 保疾伏® OPDIVO® (nivolumab) Injection 10mg/mL

衛部菌疫輸字第001013號

本藥限由醫師使用

## 完整處方資訊

### 1. 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

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。

#### 1.2 賦形劑

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

#### 1.3 劑型

注射劑

#### 1.4 藥品外觀

注射液：20 mg/2 mL (10 mg/mL)、100 mg/10 mL (10 mg/mL) 和 120 mg/12 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。

### 2. 適應症

#### 2.1 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。

#### 2.2 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。

#### 2.3 可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療

- 併用含鉑化學治療適用於可切除(腫瘤 $\geq$ 4 公分或淋巴結陽性)且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的術前輔助治療。

#### 2.4 非小細胞肺癌

- 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 ( $\geq$ 1%) 且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非

小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。

- 併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)成年病人的第一線治療。
- 併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (non-squamous NSCLC) 成年病人的第一線治療。
- 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。

## 2.5 惡性肋膜間皮瘤

- 併用 ipilimumab 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。

## 2.6 腎細胞癌

- 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。
- 併用 cabozantinib 適用於未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。
- 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。

## 2.7 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。

## 2.8 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證明確實達到臨床效益。

## 2.9 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證明確實達到臨床效益。

- 適用於在接受根治性切除術後，有高度復發風險的泌尿道上皮癌病人的輔助治療。

## 2.10 胃癌、胃食道癌或食道腺癌

- 併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療適用於治療晚期或轉移性，且不具有 HER2 過度表現的胃癌或胃食道癌(Gastroesophageal Junction, GEJ)或食道腺癌的病人。

- 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的病人。

### 2.11 肝細胞癌

- 併用 ipilimumab 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)及反應持續時間(duration of time)，獲得加速核准。此適應症仍須執行確認性試驗(confirmatory trial)以證明其臨床效益。

### 2.12 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。

### 2.13 食道鱗狀細胞癌

- 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 併用 ipilimumab 適用於晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人的第一線治療。
- 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。

### 2.14 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

- 適用於曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤之食道癌或胃食道癌病人的輔助治療。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

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	直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
晚期非小細胞肺癌	週一次*	
晚期腎細胞癌	或	
典型何杰金氏淋巴瘤	240 mg，每 2	
頭頸部鱗狀細胞癌	週一次*	
局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌	或	
無法切除晚期或復發性胃癌	480 mg，每 4	
	週一次*	

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* 或 480 mg，每 4 週一次*	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* 或 240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次*	直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，至多為期 1 年。
泌尿道上皮癌的輔助治療	240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次*	
食道癌或胃食道癌切除的輔助治療	240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次*	完成 16 週治療後，接著以 480 mg 每 4 週給藥一次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止，總治療期間為 1 年。

\*連續靜脈輸注 30 分鐘

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*隨後同一天給予 ipilimumab 3 mg/kg*	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* 或 240 mg，每 2 週一次* 或	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

	480 mg，每 4 週一次*	劑量給藥後 3 週投予。
可切除之非小細胞肺癌的術前輔助治療	360 mg，每 3 週一次*並於同一天給予含鉑化學治療，每 3 週一次	併用含鉑化學治療，共 3 個週期
PD-L1( $\geq 1\%$ )轉移性或復發性非小細胞肺癌	3 mg/kg，每 2 週一次*隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次* 或 360 mg，每 3 週一次*隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次*	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*隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次*並依組織學給予含鉑雙藥化學治療，每 3 週一次	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。
		依組織學給予含鉑雙藥化學治療，共 2 個週期
惡性肋膜間皮瘤	360 mg，每 3 週一次* 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次* 或 3 mg/kg，每 2 週一次* 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次*	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。
轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌	360 mg，每 3 週一次*併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab，每 3 週一次	併用 bevacizumab 直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
		Carboplatin 及 paclitaxel 至多治療 6 個週期
晚期腎細胞癌	3 mg/kg，每 3 週一次*隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg*	併用 ipilimumab 共 4 次劑量
	OPDIVO 240 mg，每 2 週一次*， 併用 cabozantinib 40 mg 每日口服一次(且不得與食物併服)	OPDIVO：直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療 2 年。 Cabozantinib：直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
	3 mg/kg，每 2 週一次* 或 240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次*	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。
胃癌、胃食道癌或食	360 mg，每 3 週一次*隨後給予	直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，

道腺癌	fluoropyrimidine 及含鉑化學治療，每 3 週一次 或 240 mg，每 2 週一次*隨後給予 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療，每 2 週一次	或治療至多為期 2 年。
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*隨後同一天給予 ipilimumab 1 mg/kg*	併用 ipilimumab 共 4 次劑量
	3 mg/kg，每 2 週一次* 或 240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次*	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。
食道鱗狀細胞癌	240 mg，每 2 週一次* 或 480 mg，每 4 週一次* OPDIVO 併用 含 fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療	OPDIVO：直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療 2 年。 化學治療：直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止
	3 mg/kg，每 2 週一次* 或 360 mg，每 3 週一次* 併用 ipilimumab 1 mg/kg，每 6 週一次*	併用 ipilimumab 直到疾病惡化、出現無法接受的毒性為止，或至多治療 2 年。
肝細胞癌	1 mg/kg，每 3 週一次 (連續靜脈輸注 30 分鐘)隨後給予 ipilimumab 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘	併用 ipilimumab 共 4 次劑量。
	240 mg，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。

\*同一天連續靜脈輸注 30 分鐘

### 3.1.1 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。請詳閱 cabozantinib 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相關反應，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相關反應，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 <sup>a</sup>
	第 3 級腹瀉或結腸炎	單一療法時暫時停用 <sup>a</sup>
		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 <sup>a</sup>
	第 3 或第 4 級肺炎	永久停用
肝炎/非肝癌 <sup>b</sup>	天門冬胺酸轉胺酶(AST)或丙胺酸轉胺酶(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 <sup>a</sup>
	AST 或 ALT>5 倍 ULN，或總膽紅素> 3 倍 ULN	永久停用
肝炎/肝癌 <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>若基期時 AST/ALT 於正常值內且增加至&gt; 3 倍至 5 倍 ULN</li> <li>若基期時 AST/ALT&gt; 1 倍至 3 倍 ULN 且增加至 5 倍至 10 倍 ULN</li> <li>若基期時 AST/ALT&gt; 3 倍至 5 倍 ULN 且增加至 8 倍至 10 倍 ULN</li> </ul>	暫時停用 <sup>c</sup>
	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 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>

	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 <sup>a</sup>
	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 <sup>a</sup>
	免疫媒介性腦炎	永久停用
肝臟酵素上升 接受 OPDIVO 併用 cabozantinib 治療	ALT 或 AST > 正常值上限(ULN)的 3 倍但 ≤ 10 倍 ULN，且同時總膽紅素 < 2 倍 ULN	暫時停用 <sup>d</sup> OPDIVO 和 cabozantinib 直到不良反應恢復 <sup>e</sup> 至第 0 至 1 級
	ALT 或 AST > 10 倍 ULN 或 > 3 倍 ULN 且同時總膽紅素 ≥ 2 倍 ULN	應永久停用 <sup>d</sup> OPDIVO 和 cabozantinib
其他	其他第 3 級不良反應	
	首次發生	暫時停用 <sup>a</sup>
	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

\* 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)。

<sup>a</sup> 當不良反應降至第 0 級或第 1 級，則可恢復治療。

<sup>b</sup> 肝癌：肝細胞癌。

<sup>c</sup> 當 AST/ALT 降至基期則可恢復治療。

<sup>d</sup> 當 OPDIVO 併用 cabozantinib 時，若 OPDIVO 暫時停用或永久停用，可考慮以皮質類固醇治療肝臟不良反應。

<sup>e</sup> 測量值恢復正常後可考慮重新使用一種藥物或同時使用兩種藥物。若重新使用 cabozantinib 是否併用 OPDIVO，請參閱 cabozantinib 仿單。

### 3.2 調製方式

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：

- 從製備開始至輸注結束，置於室溫下的時間不得超過 8 小時。如果在製備後的 8 小時內未使用，請丟棄稀釋液；或
- 從製備開始至輸注結束，冷藏於 2°C-8°C (36°F-46°F) 的時間不得超過 24 小時。如果在製備後的 24 小時內未使用，請丟棄稀釋液。

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。

OPDIVO 併用其他藥物的給藥方式如下：

- 併用 ipilimumab：OPDIVO 先給藥，隨後於同一天給予 ipilimumab。
- 併用化學治療時：OPDIVO 先給藥，隨後於同一天給予化學治療。
- 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。
- 併用 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療：OPDIVO 先給藥，隨後於同一天給予 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療。

應使用個別的輸液袋和過濾器。

## 4 禁忌症

無相關禁忌症。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 免疫媒介性肺炎(Immue-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 3.1 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。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49)發生免疫媒介性肺炎。發病時間中位數為 8.3 個月(範圍：1.2 個月至 17.5 個月)。因免疫媒介性肺炎而導致病人永久停用或暫停 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的比例分別為 6.1% 及 4.1%。所有發生肺炎的病人都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 23 天(範圍：12 天至 1.4 個月)。60% 病人症狀完全緩解，1 名病人在症狀緩解後重新給予治療，沒有發生復發。

##### **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。

接受每 2 週一次 **OPDIVO** 3 mg/kg 併用每 6 週一次 **ipilimumab** 1 mg/kg 治療的惡性肋膜間皮瘤病人其免疫媒介性肺炎之發生率及嚴重度於相似於非小細胞肺癌病人。

### 5.1.2 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。

已有皮質類固醇抗藥性免疫媒介性結腸炎病人巨細胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染/再活化的報告。在皮質類固醇抗藥性結腸炎情況下，考慮重複進行感染性檢查以排除其他病因。若排除其他原因，應在皮質類固醇抗藥性免疫媒介性的結腸炎中，考慮在皮質類固醇治療中添加其他免疫性抑制劑，或考慮取代皮質類固醇治療。

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 3.1 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 3.1 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。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49) 發生免疫媒介性結腸炎。發病時間中位數為 2 個月(範圍：1.1 個月至 19 個月)。因免疫媒介性結腸炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為 4.1% 及 6.1%。60% 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 15 天(範圍：9 天至 1.1 個月)。有 80% 病人症狀完全緩解，在重新給予治療後沒有病人結腸炎復發。

### 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。

### 5.1.3 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)轉胺酶上升應給予 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)轉胺酶上升應給予 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 3.1 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 3.1 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。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，20% (10/49) 發生免疫媒介性肝炎。發病時間中位數為 1.3 個月(範圍：22 天至 4.1 個月)。因免疫媒介性肝炎而導致病人永久停用或暫停治療的比例分別為 6.1% 及 14.3%。70% 發生肝炎的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)，持續時間中位數為 14 天(範圍：3 天至 34 個月)。70% 病人症狀完全緩解，4 名病人在緩解後重新給予治療，皆沒有發生肝炎復發。

#### **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。

### **OPDIVO 併用 Cabozantinib**

OPDIVO 併用 cabozantinib 有可能導致肝毒性，其第 3 級和第 4 級 ALT 和 AST 增加的發生率高於單獨使用 OPDIVO 時。開始治療之前及整個治療期間皆應定期監測肝臟酵素。相對於單獨使用 OPDIVO，應考慮更頻繁地監測肝臟酵素。對肝臟酵素升高者，應中斷 OPDIVO 和 cabozantinib 治療，並視需要考慮使用皮質類固醇[請參閱用法用量 (第 3.1 節)]。

使用 OPDIVO 和 cabozantinib 合併療法時，病人有 11% 曾出現第 3 級和第 4 級 ALT 或 AST 增加[請參閱不良反應(第 6.1 節)]。在 83 位曾出現 ALT 或 AST 上升 > 正常值上限的 3 倍(2 級以上)病人中，有 23 位(28%) 接受皮質類固醇治療；有 74 位(89%) 緩解至 0-1 級。在原發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的 44 名病人在重新接受 OPDIVO (n=11) 或 cabozantinib (n=9) 單方療法或同時接受兩種藥物 (n=24) 後，發生 2 級以上 ALT 或 AST 上升的復發的病人中，分別有 2 位接受 OPDIVO 單方療法、2 位接受 cabozantinib 單方療法與 7 位同時接受兩種藥物。

#### 5.1.4 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 3.1 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)。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，4% (2/49)發生腦垂腺炎。發病時間中位數為 3.7 個月(範圍：3 個月至 4.3 個月)。因腦垂腺炎而導致病人暫停治療的比例為 2%。一名發生腦垂腺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 6 天。

##### **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 3.1 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)。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，18% (9/49) 發生腎上腺功能不全。發病時間中位數為 2.8 個月(範圍：1.4 個月至 8 個月)。因腎上腺功能不全而導致病人暫停治療的比例為 4%。一名發生腎上腺功能不全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 1.2 個月。22% 病人症狀完全緩解。

#### **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 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)。

### *OPDIVO 併用 Cabozantinib*

使用 OPDIVO 和 cabozantinib 合併療法時可能導致原發性或繼發性腎上腺功能不全。對於 2 級以上腎上腺功能不全，初始症狀治療包括依臨床指示之賀爾蒙替代療法。視疾病嚴重度，考慮暫停使用 cabozantinib 或 OPDIVO 任一藥物或兩種藥物。

使用 OPDIVO 和 cabozantinib 合併療法時，有 4.7% (15/320) 腎細胞癌病人曾出現腎上腺功能不全，其中包括第 3 級(2.2%) 與第 2 級(1.9%) 不良反應。晚期腎細胞癌病人因腎上腺功能不全停用 OPDIVO 與 cabozantinib 合併療法中，有 0.9% 病人永遠停用，2.8% 病人暫停使用。

出現腎上腺功能不全病人中，約有 80% (12/15) 接受賀爾蒙替代療法，包括全身性皮質類固醇。此 15 位病人中，有 27% (n=4) 恢復正常。其中 9 位因腎上腺功能不全暫停使用 OPDIVO 與 cabozantinib 合併療法病人中，有 6 位症狀改善後重新使用合併療法，這些病人(n=6) 皆有接受賀爾蒙替代療法，重新使用合併療法後，有 2 人發生腎上腺功能不全復發。

#### **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。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，22% (11/49)發生甲狀腺功能低下或發生甲狀腺炎導致甲狀腺功能低下。發病時間中位數為 3.3 個月(範圍：1.4 個月至 16.2 個月)。46% 病人症狀完全緩解。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，10% (5/49)發生甲狀腺功能亢進。發病時間中位數為 1.4 個月(範圍：1.4 個月至 2.8 個月)。80%病人症狀完全緩解。

#### **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 3.1 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。

#### **5.1.5 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 3.1 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。

#### **5.1.6 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炎，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 3.1)節]。

重度(第 3 級)或危及生命(第 4 級)之免疫媒介性皮炎應給予 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)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炎，發病時間中位數為 2.8 個月(範圍：<1 天至 25.8 個月)。免疫媒介性皮炎造成 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炎，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 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。

接受每 3 週一次 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的肝細胞癌病人中，35% (17/49)發生免疫媒介性皮炎。發病時間中位數為 15 天 (範圍：6 天至 3.1 個月)。因免疫媒介性皮炎而導致病人暫停治療的比例為 6.1%。12%發生皮疹的病人接受高劑量皮質類固醇治療(至少每天 40 mg prednisone 或等效劑量)，持續時間中位數為 8 天(範圍：1 天至 15 天)。65% 病人症狀完全緩解，2 名病人在緩解後重新給予治療，皆沒有發生皮疹復發。

### **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炎。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)。

免疫媒介性皮炎造成 RCC 或 CRC (n=666)病人中有 0.5%病人永久停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 而有 2.6%病人暫時停藥。所有發生免疫媒介性皮炎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炎。

#### **5.1.7 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 3.1 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，儘管已停止使用 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 5.1.10 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)。

#### **5.1.8 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 治療停藥後仍可能會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 3.1 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(曾通報死亡病例)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、臉部及外展神經輕癱(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、噬血球性淋巴組織球增生症(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。

### 5.1.9 輸注相關反應(Infusion-Related Reactions)

臨床試驗中接受 OPDIVO 治療之病人，其嚴重輸注相關反應的發生率小於 1.0%。發生嚴重或危及生命之輸注相關反應的病人應停用 OPDIVO。發生輕度或中度輸注相關反應的病人，可中斷或減緩輸注速率[請參閱用法用量(第 3.1 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 治療的黑色素瘤及肝細胞癌病人中，分別有 2.5% (10/407)和 8%(4/49)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。接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 治療的惡性肋膜間皮瘤病人中，有 12% (37/300)病人發生輸注相關反應。

### 5.1.10 OPDIVO 治療後之異體造血幹細胞移植(HSCT)併發症

在 PD-1 受體阻斷抗體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物抗宿主疾病(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 8.1 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。

應密集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 受體阻斷抗體治療的益處與風險。

### 5.1.11 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 6.1、6.3 節)]。

#### 5.1.12 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。

#### 5.1.13 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. 特殊族群注意事項

### 6.1 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(10.1)]。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[請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。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。

## 6.2 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。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

### 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。

## 6.4 小兒

OPDIVO 的安全性和療效尚未建立於年齡小於 18 歲的兒童病人。

## 6.5 老年人

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(轉移性或晚期泌尿道上皮癌)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 CA209274(泌尿道上皮癌的輔助治療)中，56%病人為 65 歲(含)以上及 19%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。

在試驗 CA209577(食道癌或胃食道癌之輔助治療)中，36%病人為 65 歲(含)以上及 5%病人為 75 歲(含)以上。在此試驗中，年長病人(65 歲(含)以上)與年輕病人間並無整體安全性或療效差異的報導。

試驗 CA209037、CA209205、CA209039、CA209141 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 CA209040 中接受 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 治療的 49 名肝細胞癌病人中，29%

病人為 65 歲以上未滿 75 歲及 8%病人為 75 歲(含)以上。OPDIVO 併用 ipilimumab 臨床試驗並未納入充足 65 歲(含)以上的肝細胞癌病人數以判斷是否與年輕病人反應有所差異。

試驗 CA209816 中隨機分配接受每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 併用含鉑雙藥化療共 3 個週期的 179 名病人中，48%病人為 65 歲(含)以上及 6%病人為 75 歲(含)以上。在此試驗中，65 歲(含)以上年長病人與 65 歲以下年輕病人間並無整體安全性或療效差異的報導。

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 $\geq$ 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) [請參閱臨床試驗資料(第 12.3 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)。

試驗 CA209743 (惡性肋膜間皮瘤)中隨機分配每 2 週一次接受 OPDIVO 3 mg/kg 和每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 併用治療的 303 名病人中，77%病人為 65 歲(含)以上及 26%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，和所有接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人相比(分別為 54%和 28%)，75 歲(含)以上的病人發生嚴重不良反應和因不良反應而停藥的發生率較高(分別為 68%和 35%)。75 歲(含)以上的病人接受化學治療不良反應發生率為 34%因不良反應而停藥的發生率為 26%，而所有病人則分別為 28%和 19%。隨機接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 病人中，71 名 65 歲以下病人整體存活風險比為 0.76 (95%CI: 0.52, 1.11)，232 名 65 歲(含)以上病人整體存活風險比為 0.74 (95%CI: 0.59, 0.93)。

試驗 CA209649(胃癌、胃食道癌或食道腺癌)中隨機分配接受每 2 週一次 OPDIVO 240 mg 或每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 且併用 fluoropyrimidine 和含鉑化學治療的 1581 名病人中，39%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。

在試驗 CA2099ER(腎細胞癌)中隨機分配至 OPDIVO 和 cabozantinib 組的 320 名病人中，41%為 65 歲以上、9%為 75 歲以上。整體而言，老年病人和年輕病人的安全性狀況並無差異。

試驗 CA209648 (食道鱗狀細胞癌)中隨機分配接受每 2 週一次 OPDIVO 240 mg 併用含 fluoropyrimidine 及含鉑化學治療的 321 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。

試驗 CA209648(食道鱗狀細胞癌)中接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1

mg/kg 治療的 325 名病人中，43%病人為 65 歲(含)以上及 7%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停用 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療(全體受試者 23%；75 歲以上受試者 38%)。接受化學治療的 75 歲(含)以上病人因不良反應導致的停藥率為 33%，而接受化學治療的全體病人停藥率則為 23%。相較於僅接受化學治療的病人，185 名未滿 65 歲病人的整體存活期危險比為 0.92 (95% CI: 0.72, 1.18)，140 名 65 歲(含)以上病人的整體存活期危險比為 0.63 (95% CI: 0.47, 0.84)。

## 6.6 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[請參閱藥效藥理特性(第 10.2 節)]

## 6.7 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[請參閱藥效藥理特性(第 10.2 節)]。

## 7 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. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/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 5.1.1 節)]
- 免疫媒介性結腸炎[請參閱警語及注意事項(第 5.1.2 節)]
- 免疫媒介性肝炎[請參閱警語及注意事項(第 5.1.3 節)]
- 免疫媒介性內分泌病變[請參閱警語及注意事項(第 5.1.4 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 5.1.5 節)]
- 免疫媒介性皮膚不良反應[請參閱警語及注意事項(第 5.1.6 節)]
- 免疫媒介性腦炎[請參閱警語及注意事項(第 5.1.7 節)]
- 其他免疫媒介性不良反應[請參閱警語及注意事項(第 5.1.8 節)]
- 輸注相關反應 [請參閱警語及注意事項(第 5.1.9 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 5.1.10 節)]
- 腫瘤出血[請參閱警語及注意事項(第 5.1.12 節)]

### 8.2 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)，試驗 CA209040(n=49)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 300 名受試者(試驗 CA209743)；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)；及接受 OPDIVO 240 mg 併用 cabozantinib 40 mg 治療的 320 名受試者(試驗 CA2099ER)。

### 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/m<sup>2</sup>，或每 3 週一次 carboplatin AUC 6 併用每 3 週一次 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>])中進行評估[請參閱臨床試驗資料(第 12.1 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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)

	OPDIVO	化學治療
--	--------	------

不良反應	(268 名)		(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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup> 皮疹為一總稱，其中包括斑丘疹、紅斑性皮炎、搔癢性皮炎、瀉泡性皮炎、斑疹、丘疹狀皮炎、膿胞性皮炎、水泡性皮炎及痤瘡性皮膚炎。</p> <p><sup>b</sup> 上呼吸道感染為一總稱，其中包括鼻炎、咽炎和鼻咽炎。</p>				

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：剝落性皮膚炎、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)

	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 <sup>a</sup>
--	-----------------------------------

實驗室檢測值異常	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

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> 治療(205 名)(請參閱臨床試驗資料(第 12.1 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%)為丙麩氨轉胺酶(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 <sup>a</sup>	12	1.5	4.9	0
肌肉骨骼與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 <sup>b</sup>	32	2.9	25	2.4
皮膚和皮下組織異常				
皮疹 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	17	0	6	0
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup> 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。</p> <p><sup>b</sup> 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。</p> <p><sup>c</sup> 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。</p> <p><sup>d</sup> 包括鼻炎、病毒性鼻炎、咽炎和鼻咽炎。</p>				

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 <sup>a</sup>			
	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
<p><sup>a</sup> 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)。</p>				

### 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[請參閱臨床試驗資料(第 12.1 節)]。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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 5\%$  [所有等級]或 $\geq 2\%$  [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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	7	2.2	11	5	9	2.3
<p>毒性分級之依據為NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup>包括無力和疲倦。</p> <p><sup>b</sup>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皮疹。</p> <p><sup>c</sup>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。</p> <p><sup>d</sup>包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎和鼻炎。</p> <p><sup>e</sup>包括高血壓和血壓升高。</p>						

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(%) <sup>a</sup>					
	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

<sup>a</sup> 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)[請參閱臨床試驗資料(第 12.2 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。這項仍在進行中的試驗，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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	21	0.2	23	0.9
便秘	10	0	9	0
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	22	0	15	0.2
骨骼肌肉與結締組織異常				
肌肉骨骼疼痛 <sup>e</sup>	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 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	12	0.2	7.5	0.4
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。.</p> <p>a 包括無力。</p> <p>b 包括腹部不適、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。</p> <p>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，或蝴蝶斑，以及藥疹。</p> <p>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。</p> <p>e 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、脊椎痛及肢端痛。</p> <p>f 包括姿勢性頭暈及眩暈。</p> <p>g 包括續發性甲狀腺功能低下症及自體免疫甲狀腺功能低下症。</p>				

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 <sup>a</sup>			
	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)。				

可切除(腫瘤 $\geq$ 4 公分或淋巴結陽性)之非小細胞肺癌的術前輔助治療

OPDIVO 併用含鉑化學治療的安全性已在試驗 CA209816 進行評估，這是一項隨機分配、開放性、多中心試驗，試驗對象為可切除之非小細胞肺癌(NSCLC)病人[請參閱臨床資料(12.3)]。病人每 3 週一次接受 OPDIVO 360 mg 併用含鉑雙藥化療共 3 個週期；或每 3 週一次接受含鉑雙藥化療共 3 個週期。

接受 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療或接受含鉑雙藥化療病人之年齡中位數為 65 歲(範圍：34-84 歲)；72%為男性；47%為白人、50%亞洲人，及 2%為黑人/非裔美國人。

接受 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療的病人有 30%出現嚴重不良反應。最常見(>2%)的嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)及嘔吐。無致死性不良反應發生於接受 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療的病人。

在試驗治療中接受 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療的病人有 10%因不良反應永久停藥，以及 30%病人因不良反應至少暫停一種治療。導致永久停用 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療的最常見( $\geq$ 1%)不良反應為過敏反應(1.7%)、急性腎臟損傷(1.1%)、皮疹(1.1%)及疲倦(1.1%)。

最常見(>20%)不良反應為噁心、便秘、疲倦、食慾減退及皮疹。最常見( $\geq$ 2%)第 3 或第 4 級實驗室檢測異常為嗜中性白血球減少症、高血糖、白血球減少症、淋巴球減少症、澱粉酶增加、貧血、血小板減少症及低血鈉。

表 12 及表 13 分別彙整了試驗 CA209816 的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表 12：發生在>10%接受術前 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療之早期 NSCLC 病人的不良反應(試驗 CA209816)

不良反應	OPDIVO 併用含鉑雙藥化療 (n=176)	含鉑雙藥化療 (n=176)
------	----------------------------	-------------------

	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>胃腸道</b>				
噁心	38	0.6	45	1.1
便秘	34	0	32	1.1
嘔吐	11	1.1	13	0.6
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>a</sup>	26	2.3	23	1.1
全身無力	15	0.6	14	0.6
<b>代謝和營養</b>				
食慾減退	20	1.1	23	2.3
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>b</sup>	20	2.3	7	0
脫髮	11	0	15	0
<b>神經系統</b>				
周邊神經病變 <sup>c</sup>	13	0	6	0
毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。 <sup>a</sup> 包括疲倦及虛弱。 <sup>b</sup> 包括皮疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、異位性皮膚炎、大疱性皮膚炎、藥疹、斑丘疹及搔癢性皮膚疹。 <sup>c</sup> 包括周邊神經病變、不悅異常感、感覺減退、周邊運動神經病變、周邊感覺神經病變。				

表 13：接受術前 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療的早期 NSCLC 病人中自基期<sup>a</sup>起惡化>20%的特定實驗室檢測值(試驗 CA209816)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用含鉑雙藥化療 <sup>a</sup>		含鉑雙藥化療 <sup>a</sup>	
	所有等級(%)	第 3-4 級(%)	所有等級(%)	第 3-4 級(%)
<b>血液學</b>				
貧血	63	3.5	70	6
嗜中性白血球減少症	58	22	58	27
白血球減少症	53	5	51	11
淋巴球減少症	38	4.7	31	1.8
血小板減少症	24	2.9	22	3.0
<b>化學檢測</b>				
高血糖	37	6	35	2.9
低血鎂	25	1.2	29	1.2
低血鈉	25	2.4	28	1.8
澱粉酶增加	23	3.6	13	1.8
ALT 增加	23	0	20	1.2
<sup>a</sup> 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 併用含鉑雙藥化療組(範圍：73 至 171 名病人)及含鉑雙藥化療組(範圍：68 至 171 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[請參閱臨床試驗資料(第 12.3 節)]。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 14 和表 15 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 14：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 (%)
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>a</sup>	44	6	42	4.4
發熱	18	0.5	11	0.4
水腫 <sup>b</sup>	14	0.2	12	0.5
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>c</sup>	34	4.7	10	0.4
搔癢 <sup>d</sup>	21	0.5	3.3	0
<b>代謝和營養</b>				
食慾降低	31	2.3	26	1.4
<b>肌肉骨骼及結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>e</sup>	27	1.9	16	0.7
關節痛	13	0.9	2.5	0.2
<b>胃腸道</b>				

腹瀉/結腸炎 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	10	0.2	9	0.7
呼吸系統、胸腔及縱膈腔				
呼吸困難 <sup>h</sup>	26	4.3	16	2.1
咳嗽 <sup>i</sup>	23	0.2	13	0
肝膽				
肝炎 <sup>j</sup>	21	9	10	1.2
內分泌				
甲狀腺功能低下 <sup>k</sup>	16	0.5	1.2	0
甲狀腺功能亢進 <sup>l</sup>	10	0	0.5	0
感染及寄生蟲				
肺炎 <sup>m</sup>	13	7	8	4.0
神經系統				
頭痛	11	0.5	6	0
<p><sup>a</sup> 包括疲倦及虛弱。</p> <p><sup>b</sup> 包括眼瞼水腫、臉部水腫、全身水腫、局部水腫、水腫、周邊水腫，以及眼眶水腫。</p> <p><sup>c</sup> 包括自體免疫皮膚炎、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、大皰性皮膚炎、接觸性皮膚炎、剝落性皮膚炎、乾癬性皮膚炎、肉芽腫皮膚炎、全身性皮疹、藥物疹、汗皰疹、濕疹、剝落性皮膚炎、結節性皮膚炎、皮膚炎、紅斑性皮膚炎、全身性皮膚炎、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮膚炎、膿皰疹、毒性表皮溶解。</p> <p><sup>d</sup> 包括搔癢及全身性搔癢。</p> <p><sup>e</sup> 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。</p> <p><sup>f</sup> 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。</p> <p><sup>g</sup> 包括腹部不適、腹部疼痛、下腹痛、上腹痛及腹部壓痛。</p> <p><sup>h</sup> 包括呼吸困難及運動性呼吸困難。</p> <p><sup>i</sup> 包括咳嗽及有痰性咳嗽。</p> <p><sup>j</sup> 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。</p> <p><sup>k</sup> 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。</p> <p><sup>l</sup> 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。</p> <p><sup>m</sup> 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</p>				

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 15：發生在 ≥20% 接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者相較於基期<sup>a</sup>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 (%)
<b>血液學</b>				
貧血	46	3.6	78	14
淋巴球減少症	46	5	60	15
<b>化學檢測</b>				
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
<sup>a</sup> 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[請參閱臨床試驗資料(第 12.3 節)]。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 16 和表 17 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 16: 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 (%)
<b>全身</b>				
疲倦 <sup>a</sup>	49	5	40	4.9
發熱	14	0.6	10	0.6
<b>肌肉骨骼及結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>b</sup>	39	4.5	27	2.0
<b>胃腸道</b>				
噁心	32	1.7	41	0.9
腹瀉 <sup>c</sup>	31	6	18	1.7
便秘	21	0.6	23	0.6
嘔吐	18	2.0	17	1.4
腹痛 <sup>d</sup>	12	0.6	11	0.9
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>e</sup>	30	4.7	10	0.3
搔癢 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	19	0.6	15	0.9
呼吸困難 <sup>h</sup>	18	4.7	14	3.2
內分泌				
甲狀腺功能低下 <sup>i</sup>	19	0.3	3.4	0
神經系統				
頭痛	11	0.6	7	0
頭暈 <sup>j</sup>	11	0.6	6	0
依據NCI CTCAE第四版進行毒性分級。				
<sup>a</sup> 包括疲倦與虛弱。				
<sup>b</sup> 包括肌痛、背痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨骼痛、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。				
<sup>c</sup> 包括結腸炎、潰瘍性結腸炎、腹瀉與小腸結腸炎。				
<sup>d</sup> 包括腹部不適、腹痛、下腹痛、上腹痛與胃腸疼痛。				
<sup>e</sup> 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 blenorrhagica)、掌蹠紅斑觸痛徵候群 (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。				
<sup>f</sup> 包括搔癢以及全身性搔癢。				
<sup>g</sup> 包括咳嗽、有痰咳嗽以及上呼吸道咳嗽症候群。				
<sup>h</sup> 包括呼吸困難、休息時呼吸困難、運動呼吸困難。				
<sup>i</sup> 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。				
<sup>j</sup> 包括頭暈、眩暈以及姿勢性眩暈。				

表 17：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<sup>a</sup>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
<sup>a</sup> 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 及含鉑雙藥化療治療組(範圍：197 至 347 名病人)及含鉑雙藥化療治療組(範圍：191 至 335 名病人)。				

*轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌之第一線治療：併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab*

OPDIVO 併用含 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 化學治療的安全性已在試驗 ONO-4538-52 進行評估，這是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為不曾接受化學治療且不適合接受放射線治療的 IIIB/IV 期或復發性非小細胞肺癌病人。本試驗排除已知有 EGFR 突變或 ALK 轉位基因突變、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 3 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注 OPDIVO 360 mg 併用 carboplatin (AUC 6)、paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>)及 bevacizumab (15 mg/kg)每 3 週一次，至多 6 個週期。之後給予 OPDIVO 360 mg 每 3 週一次以 30 分鐘時間靜脈輸注併用 bevacizumab (15 mg/kg) 每 3 週一次。併用治療期間，OPDIVO 先給藥，OPDIVO 輸注完畢後至少間隔 30 分鐘才開始給予化學治療。病人接受 OPDIVO 併用化學治療的治療時間中位數為 8.25 個月(範圍：0.0 天至 29.0 個月)；63%病人接受治療>6 個月及 29%病人接受治療>1 年。

接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中 56%出現嚴重不良反應。因不良反應導致 OPDIVO 併用化學治療永久停藥的病人比例為 21%，導致延後給藥的病人比例為 58%。最常見 (≥2%) 的嚴重不良反應為嗜中性白血球減少合併發燒、肺炎(pneumonia)、發燒、肺炎(pneumonitis)、結腸炎、氣胸、腎上腺功能不全、嗜中性白血球數目減少、間質性肺病及斑丘疹。15 名(5.5%)病人發生致命的不良反應；這些事件包括嗜中性白血球減少合併發燒、心跳停止、心跳呼吸停止、死亡、猝死、膽管炎、敗血症、惡性腫瘤惡化、意識不清、咳血及肺炎(pneumonitis)。

OPDIVO 併用化學治療的病人最常見(≥20%)的不良反應為便秘、禿髮、周邊感覺神經病變、嗜中性白血球數目減少、皮疹、食慾減退、白血球數目減少、貧血、噁心、腹瀉、肌痛、發燒、高血壓、關節痛、全身無力、蛋白尿、血小板數目減少、搔癢、口腔炎及周邊神經病變。

表 18 和表 19 分別彙整了試驗 ONO-4538-52 的特定不良反應和實驗室檢測值異常。

表 18：在接受 OPDIVO 和 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab 併用治療的病人中發生>10%之不良反應(試驗 ONO-4538-52)

不良反應	OPDIVO 併用化學治療 (n=273)		化學治療 (n=275)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液及淋巴系統異常</b>				
貧血	33	7.7	37	7.6
嗜中性白血球減少合併發燒	16	16	9.1	8.7
嗜中性白血球減少症	19	16	14	12
<b>胃腸道異常</b>				
便秘	55	1.8	49	0.7
腹瀉	30	3.3	24	1.8
噁心	32	1.1	36	2.2
口腔炎	22	1.1	21	0.4
嘔吐	12	0	10	0.4
<b>全身性異常與用藥部位狀況</b>				
全身無力	26	0.4	28	0
發燒	27	0.7	16	0.4
<b>感染及寄生蟲感染</b>				
肺炎	12	5.5	9.1	5.5
<b>各項檢查</b>				
丙胺酸轉胺酶增加	12	1.5	13	1.1
天門冬胺酸轉胺酶增加	14	1.5	10	0.7
嗜中性白血球數目減少	44	32	51	36
血小板數目減少	23	5.9	24	3.3
白血球數目減少	35	15.	36	15
<b>代謝及營養失調</b>				
食慾減退	36	3.7	41	4.7
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>				
關節痛	27	0	31	0.7
肌痛	28	0	33	0
<b>神經系統異常</b>				
味覺障礙	12	0	7.3	0
頭痛	13	0	10	0
周邊神經病變	22	0.4	23	0.7
周邊感覺神經病變	44	1.1	43	2.5
<b>精神異常</b>				
失眠	16	0	18	0

腎臟及泌尿系統異常				
蛋白尿	25	4.8	27	3.6
呼吸系統、胸腔及縱膈腔異常				
流鼻血	19	0	17	0.4
打嗝	16	0	13	0
皮膚和皮下組織異常				
禿髮	52	0	55	0
皮膚乾燥	12	0	8.7	0
搔癢	22	0	17	0
皮疹	36	4.8	17	0.4
斑丘疹	12	4.4	5.1	1.1
血管異常				
高血壓	27	15	32	17

表19：在接受OPDIVO和carboplatin、paclitaxel及bevacizumab併用治療的病人中發生>20%相較於基期惡化之實驗室檢測值 (試驗ONO-4538-52)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用化學治療 (n=273)		化學治療 (n=275)	
	第 1-4 級(%)	第 3-4 級(%)	第 1-4 級(%)	第 3-4 級(%)
血液學				
白血球減少症	76	27	74	25
貧血	75	4.4	76	2.5
嗜中性白血球減少症	57	0.4	60	0
血小板減少症	56	7.7	59	4.0
淋巴球減少症	55	10.3	40	4.7
化學檢測				
AST 增加	51	3.3	35	1.1
ALT 增加	44	4.0	37	0.7
鹼性磷酸酶增加	27	1.5	25	0
肌酸酐增加	26	1.1	18	0

### 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[請參閱臨床試驗資料(第 12.3 節)]。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/m<sup>2</sup>。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<sup>+</sup>個月)，於試驗 CA209057 則為 2.6 個月(範圍：0 至 24.0<sup>+</sup>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 名為肺囊蟲肺炎，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、肌肉骨頭疼痛、咳嗽、呼吸困難和食慾減退。

表 20 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 20：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 8 節者包括：疲倦/虛弱無力(48% 第 1-4 級，5% 第 3-4 級)、肌肉骨骼疼痛(33%)、肋膜積水(4.5%)、肺栓塞(3.3%)。

表 21：≥ 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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>b</sup>	14	無資料	6	無資料

<sup>a</sup> 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)。TSH: OPDIVO 組 314 個病人和 docetaxel 組 297 個病人。

<sup>b</sup> 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 [請參閱臨床試驗資料 (第 12.3 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/m<sup>2</sup> (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。

### 惡性肋膜間皮瘤

OPDIVO 併用 ipilimumab 的安全性已於試驗 CA209743 進行評估，一項隨機、開放性試驗，對象為患有無法切除惡性肋膜間皮瘤且沒有接受過治療的病人 [請參閱臨床試驗資料 (第 12.4 節)]。病人接受每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 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 分鐘至多治療 2 年，或含鉑雙藥化學治療至多 6 個週期。病人接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 的治療時間中位數為 5.6 個月 (範圍：0 至 26.2 個月)；48% 病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療大於 6 個月及 24% 病人接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療大於 1 年。

接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人有 54% 出現嚴重不良反應。最常見 (≥2%) 的嚴重不良反應為肺炎 (pneumonia)、發燒、腹瀉、肺炎 (pneumonitis)、肋膜積水、呼吸困難、急性腎臟損傷、輸注相關反應、肌肉骨骼疼痛和肺栓塞。致死性不良反應發生於 4 名 (1.3%) 病人，這包括肺炎 (pneumonitis)、急性心衰竭、敗血症及腦炎。

有 23% 病人因不良反應永久停用 OPDIVO 及 ipilimumab，以及 52% 病人因不良反應至少暫停 1 次劑量。

最常見(≥20%)的不良反應為疲倦、肌肉骨骼疼痛、皮疹、腹瀉、呼吸困難、噁心、食慾降低、咳嗽和搔癢。

表 22 和表 23 分別彙整了試驗 CA209743 的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 22：發生在 ≥10% 接受 OPDIVO 和 Ipilimumab 併用治療者的不良反應-試驗 CA209743

不良反應	OPDIVO 併用 Ipilimumab (300 名)		化學治療 (284 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>a</sup>	43	4.3	45	6
發燒 <sup>b</sup>	18	1.3	4.6	0.7
水腫 <sup>c</sup>	17	0	8	0
<b>肌肉骨骼及結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>d</sup>	38	3.3	17	1.1
關節痛	13	1.0	1.1	0
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>e</sup>	34	2.7	11	0.4
搔癢 <sup>f</sup>	21	1.0	1.4	0
<b>胃腸道</b>				
腹瀉 <sup>g</sup>	32	6	12	1.1
噁心	24	0.7	43	2.5
便秘	19	0.3	30	0.7
腹痛 <sup>h</sup>	15	1	10	0.7
嘔吐	14	0	18	2.1
<b>呼吸道、胸部和縱膈</b>				
呼吸困難 <sup>i</sup>	27	2.3	16	3.2
咳嗽 <sup>j</sup>	23	0.7	9	0
<b>代謝及營養</b>				
食慾降低	24	1.0	25	1.4
<b>內分泌</b>				
甲狀腺功能低下 <sup>k</sup>	15	0	1.4	0
<b>感染及寄生蟲感染</b>				
上呼吸道感染 <sup>l</sup>	12	0.3	7	0
肺炎 <sup>m</sup>	10	4.0	4.2	2.1
<p><b>a</b> 包括疲倦及無力。</p> <p><b>b</b> 包括發燒及腫瘤相關發燒。</p>				

- c 包括水腫、全身性水腫、周邊水腫和周邊腫脹。
- d 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、骨骼痛、腰部疼痛、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、頸痛、非心臟性胸痛、肢端痛、風濕性多發性肌痛及脊椎痛。
- e 包括皮疹、痤瘡、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、自體免疫性皮膚炎、水泡性皮膚炎、接觸性皮膚炎、皮膚炎、藥疹、汗疱疹、濕疹、紅斑性皮疹、剝落性皮疹、全身性剝落性皮膚炎、全身性皮疹、肉芽腫皮膚炎、膿溢性皮膚角化病、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、皮膚脫落、皮膚反應、皮膚毒性、史蒂芬強生症候群、毒性皮膚溶解和蕁麻疹。
- f 包括搔癢、過敏性搔癢和全身性搔癢。
- g 包括腹瀉、結腸炎、腸炎、感染性腸炎、小腸結腸炎、感染性小腸結腸炎、顯微鏡下結腸炎、潰瘍性結腸炎、病毒性小腸結腸炎。
- h 包括腹痛、腹部不適、腹部壓痛、胃腸道疼痛、下腹痛及上腹痛。
- i 包括呼吸困難、休息時呼吸困難及運動性呼吸困難。
- j 包括咳嗽、有痰性咳嗽及上呼吸道咳嗽症候群。
- k 包括甲狀腺功能低下症、自體免疫甲狀腺炎、游離三碘甲狀腺素減少、血液中促甲狀腺激素增加、原發性甲狀腺功能低下症和自體免疫性甲狀腺功能低下症。
- l 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎和鼻炎。
- m 包括肺炎(pneumonia)、下呼吸道感染、肺部感染、吸入性肺炎和肺囊蟲肺炎。

表 23：發生在 ≥20% 接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療者相較於基期<sup>a</sup>惡化的實驗室檢測值(試驗 CA209743)

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Ipilimumab		化學治療	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學檢測				
高血糖症	53	3.7	34	1.1
AST 增加	38	7	17	0
ALT 增加	37	7	15	0.4
脂肪酶增加	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 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而得：OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療組 (範圍：109 至 297 名病人)及化學治療組(範圍：90 至 276 名病人)。

## 腎細胞癌

### 過去未曾接受過治療的腎細胞癌

#### CA209214

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)/請參閱臨床試驗資料(第 12.5 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<sup>+</sup>個月)，接受 sunitinib 治療者則為 7.8 個月(範圍：1 天至 20.2<sup>+</sup>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 24 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 24：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 <sup>a</sup>	58	8	69	13
發燒	25	0.7	17	0.6

水腫 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	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。

<sup>a</sup> 包括虛弱。

<sup>b</sup> 包括周邊水腫、周邊腫脹。

<sup>c</sup> 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、瀰泡性、全身性、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性、及膿皰性、固定型藥物疹。

<sup>d</sup> 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 25 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 25：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)

實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比<sup>a</sup>

實驗室檢測異常	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
<sup>a</sup> 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%)。

#### CA2099ER (NCT03141177)

在針對先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗 CA2099ER 中，進行 OPDIVO 與 cabozantinib 的安全性評估。病人接受每 2 週一次 OPDIVO 240 mg 靜脈輸注 30 分鐘併用每日口服一次 cabozantinib 40 mg (n=320) 或每日口服一次 sunitinib 50 mg 治療 4 週，接著停藥 2 週 (n=320) [請參閱臨床試驗資料(第 12.5 節)]。

Cabozantinib 可中斷使用或將劑量降至每日 20 mg 或每隔一日 20 mg。接受 OPDIVO 和 cabozantinib 治療之病人的治療持續時間中位數為 14 個月(範圍: 0.2 至 27 個月)。在此項試驗中，OPDIVO 和 cabozantinib 組有 82% 的病人接受超過 6 個月的治療，有 60% 的病人接受超過 1 年的治療。

在接受 OPDIVO 和 cabozantinib 的病人中有 48% 發生嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應(≥2%) 為腹瀉、肺炎(pneumonia)、肺發炎(pneumonitis)、肺栓塞、尿道感染和低鈉血症。有 3 名 (0.9%) 病人發生致命小腸穿孔。

有 20% 的病人發生導致停用 OPDIVO 或 cabozantinib 的不良反應：停用 OPDIVO 者有 7%、停用 cabozantinib 者有 8%、因同時發生相同不良反應而停用兩種藥物者有 6%。有 83% 的病人發生導致治

療中斷或降低 OPDIVO 或 cabozantinib 劑量的不良反應：中斷或降低 OPDIVO 劑量者有 3%、中斷或降低 cabozantinib 劑量者有 46%、因同時發生相同不良反應而同時中斷或降低這兩種藥物劑量者有 21%、接續中斷或降低這兩種藥物劑量者有 6%。

接受 OPDIVO 和 cabozantinib 治療之病人最常見(發生率 $\geq$ 20%)的不良反應為腹瀉、疲勞、肝毒性、肢端紅腫症、口腔炎、皮疹、高血壓、甲狀腺功能低下、肌肉骨骼疼痛、食慾下降、噁心、味覺障礙、腹痛、咳嗽和上呼吸道感染。

表 26 及表 27 分別彙整了試驗 CA2099ER 的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 26：試驗 CA2099ER 中 $>$ 15% OPDIVO 和 Cabozantinib 治療組病人發生的不良反應

不良反應	OPDIVO 與 Cabozantinib (320 名)		Sunitinib (320 名)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>胃腸道</b>				
腹瀉	64	7	47	4.4
噁心	27	0.6	31	0.3
腹痛 <sup>a</sup>	22	1.9	15	0.3
嘔吐	17	1.9	21	0.3
消化不良 <sup>b</sup>	15	0	22	0.3
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>c</sup>	51	8	50	8
<b>肝膽</b>				
肝毒性 <sup>d</sup>	44	11	26	5
<b>皮膚和皮下組織</b>				
肢端紅腫症候群	40	8	41	8
口腔炎 <sup>e</sup>	37	3.4	46	4.4
皮疹 <sup>f</sup>	36	3.1	14	0
搔癢	19	0.3	4.4	0
<b>血管</b>				
高血壓 <sup>g</sup>	36	13	39	14
<b>內分泌</b>				
甲狀腺功能低下 <sup>h</sup>	34	0.3	30	0.3
<b>肌肉骨骼和結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>i</sup>	33	3.8	29	3.1
關節痛	18	0.3	9	0.3
<b>代謝和營養</b>				

食慾降低	28	1.9	20	1.3
神經系統疾患				
味覺障礙	24	0	22	0
頭痛	16	0	12	0.6
呼吸道、胸部及縱膈				
咳嗽 <sup>j</sup>	20	0.3	17	0
發聲困難	17	0.3	3.4	0
細菌感染及寄生蟲感染				
上呼吸道感染 <sup>k</sup>	20	0.3	8	0.3

毒性係根據美國國家癌症研究所常見不良事件評價標準 (NCI CTCAE) 4.0 版分級。

<sup>a</sup> 包括腹部不適、下腹痛、上腹痛。

<sup>b</sup> 包括胃食道反流疾病。

<sup>c</sup> 包括虛弱。

<sup>d</sup> 包括肝毒性、ALT 增加、AST 增加、血中鹼性磷酸酶增加、 $\gamma$ -麩胺醯轉移酶增加、自體免疫性肝炎、血中膽紅素增加、藥物性肝損傷、肝臟酵素增加、肝炎、高膽紅素血症、肝功能指數升高、肝功能檢測結果異常、轉胺酶增加、肝衰竭。

<sup>e</sup> 包括黏膜發炎、口瘡、口腔潰瘍。

<sup>f</sup> 包括皮膚炎、皮炎痤瘡、大皰性皮膚炎、剝脫性皮炎、紅斑皮疹、毛囊皮疹、斑疹、斑性丘狀發疹、丘疹、瘙癢性皮疹。

<sup>g</sup> 包括血壓升高、收縮壓升高。

<sup>h</sup> 包括原發性甲狀腺功能低下。

<sup>i</sup> 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、脊椎痛。

<sup>j</sup> 包括痙攣性咳嗽。

<sup>k</sup> 包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎。

表 27：在試驗CA2099ER中>20% OPDIVO和Cabozantinib治療組病人發生的較基期<sup>a</sup>惡化之實驗室檢測值

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Cabozantinib		Sunitinib	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學				
ALT 增加	79	9.8	39	3.5
AST 增加	77	7.9	57	2.6
低磷血症	69	28	48	10
低鈣血症	54	1.9	24	0.6
低鎂血症	47	1.3	25	0.3
高血糖症	44	3.5	44	1.7
低鈉血症	43	11	36	12
脂肪酶增加	41	14	38	13
澱粉酶增加	41	10	28	6
鹼性磷酸酶增加	41	2.8	37	1.6
肌酸酐增加	39	1.3	42	0.6
高鉀血症	35	4.7	27	1

低血糖症	26	0.8	14	0.4
血液學				
淋巴球減少	42	6.6	45	10
血小板減少	41	0.3	70	9.7
貧血	37	2.5	61	4.8
白血球減少	37	0.3	66	5.1
嗜中性白血球減少	35	3.2	67	12
<sup>a</sup> 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 cabozantinib 治療組 (範圍：170 至 317 名病人)，或 sunitinib 治療組 (範圍：173 至 311 名病人)。				

### 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/請參閱臨床試驗資料(第 12.5 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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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 天內之死亡率於 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 28 彙整了發生在至少 15% 接受 OPDIVO 治療者的不良反應。

表 28：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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	18	0	11	0

胃腸道異常				
噁心	28	0.5	29	1
腹瀉 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	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。

<sup>a</sup> 虛弱狀況包括首選用語虛弱、活動力減少、疲倦及全身無力。

<sup>b</sup> 包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎及病毒性上呼吸道感染。

<sup>c</sup> 包括結腸炎、小腸結腸炎及胃腸炎。

<sup>d</sup> 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

胃腸道異常：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 $\geq$ 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、三酸甘油脂增加及高血鉀症。表 29 彙整發生在至少 15% 接受 OPDIVO 治療者的實驗室檢測值異常。

表 29: 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)

	實驗室檢測值從基期起發生惡化之病人百分比 <sup>a</sup>
--	-----------------------------------

實驗室檢測異常	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
<p><sup>a</sup> 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)。</p>				

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%)。

#### 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 [請參閱臨床試驗資料(12.6)]。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 400 mg/m<sup>2</sup> 後，接著給予每週 IV 250 mg/m<sup>2</sup> (13 名)
- 或給予 methotrexate 每週 IV 40 - 60 mg/m<sup>2</sup> (46 名)，或
- 給予 docetaxel 每週 IV 30 - 40 mg/m<sup>2</sup> (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<sup>+</sup>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%病人先前曾接受僅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 30 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 30：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 <sup>a</sup>	所有等級	第 3-4 級
全身性異常與用藥部位狀況		
疲倦 <sup>b</sup>	39	1.9
發熱	29	<1
胃腸道異常		
腹瀉 <sup>c</sup>	33	1.5
噁心	20	0
嘔吐	19	<1

腹痛 <sup>d</sup>	16	<1
便秘	14	0.4
感染		
上呼吸道感染 <sup>e</sup>	44	0.8
肺炎/支氣管肺炎 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	24	1.5
搔癢	20	0
肌肉骨骼與結締組織異常		
肌肉骨骼疼痛 <sup>h</sup>	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 <sup>i</sup>	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。

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 包括無力。

<sup>c</sup> 包括結腸炎。

<sup>d</sup> 包括腹部不適與上腹痛。

<sup>e</sup> 包括鼻咽炎、咽炎、鼻炎與鼻竇炎。

<sup>f</sup> 包括細菌性肺炎、黴漿菌肺炎、肺囊蟲肺炎。

<sup>g</sup> 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。

<sup>h</sup> 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸部疼痛與肢體疼痛。

<sup>i</sup> 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(包含間質性肺病)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 名肺炎腹發。

**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 31 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 31：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)

實驗室檢測異常	OPDIVO cHL 安全性族群 <sup>a</sup> (n=266)	
	病人百分比 <sup>b</sup>	
	所有等級	第 3-4 級
<b>血液學</b>		
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
<b>化學<sup>c</sup></b>		
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

<sup>a</sup> 安全性族群之可評估病人人數範圍為 203 人至 266 人。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 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)。

#### 晚期或轉移性泌尿道上皮癌

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<sup>+</sup>)。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 32 彙整發生在 10%以上病人的不良反應。

表 32：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 <sup>a</sup>	13	1.5
嘔吐	12	1.9
皮膚與皮下組織異常		
皮疹 <sup>b</sup>	16	1.5
搔癢	12	0
骨骼肌肉與結締組織異常		
骨骼肌肉疼痛 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	15	0
<p>毒性分級依據 NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup> 包括腹部不適、下及上腹疼痛。</p> <p><sup>b</sup> 包括皮膚炎、痤瘡性皮炎、大皰性皮膚炎，及全身性、斑疹狀、斑丘狀或搔癢性皮炎。</p> <p><sup>c</sup> 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。</p> <p><sup>d</sup> 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。</p>		

表 33：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 泌尿道上皮癌 <sup>a</sup>	
	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
<sup>a</sup> 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。		

#### 泌尿道上皮癌的輔助治療

OPDIVO 的安全性已於試驗 CA209274 (一項第 3 期，隨機分配、雙盲、多中心試驗，對於患有源自膀胱或上泌尿道(腎盂或輸尿管)之泌尿道上皮癌(UC)，在接受根治性切除術後且有高度復發風險的成年病人，給予 OPDIVO 或安慰劑之輔助治療) 進行評估[請參閱臨床試驗(12.8)]。病人每 2 週一次接受 OPDIVO 240 mg 連續靜脈輸注 30 分鐘 (351 名) 或安慰劑 (348 名)，直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，至多治療 1 年。OPDIVO 治療持續時間中位數為 8.8 個月(範圍：0 至 12.5 個月)。

嚴重不良反應發生於 30% OPDIVO 治療組病人。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。1% 病人發生致死性不良反應；這些事件包括肺炎 (pneumonitis) (0.6%)。18% 病人因不良反應

停用 OPDIVO。33% 病人因不良反應延後使用 OPDIVO。

最常見的不良反應(至少 20%病人通報發生)為皮疹、疲倦、腹瀉、搔癢、肌肉骨骼疼痛及泌尿道感染。表 34 及表 35 分別彙整試驗 CA209274 所發生的不良反應及實驗室檢測值異常。

表 34： 發生在≥10%病人的不良反應 (試驗 CA209274)

不良反應	OPDIVO (351 名)		安慰劑 (348 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>全身性異常</b>				
疲倦/虛弱	36	1.1	32	0.3
發燒	10	0.3	10	0.3
<b>皮膚及皮下組織異常</b>				
皮疹 <sup>a</sup>	36	1.7	19	0.3
搔癢	30	0	16	0
<b>胃腸道異常</b>				
腹瀉 <sup>b</sup>	30	2.8	27	1.7
噁心	16	0.6	13	0
腹痛 <sup>c</sup>	15	0.9	15	0.6
便秘	13	0.3	15	0.3
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>d</sup>	28	0.6	24	0.9
關節痛	11	0.3	13	0
<b>感染</b>				
泌尿道感染 <sup>e</sup>	22	6	23	9
上呼吸道感染 <sup>f</sup>	16	0.3	16	0.6
<b>腎臟及泌尿道異常</b>				
腎功能不全 <sup>g</sup>	17	1.7	16	0.9
<b>呼吸道、胸部和縱膈異常</b>				
咳嗽 <sup>h</sup>	14	0	11	0
呼吸困難 <sup>i</sup>	11	0.3	6	0.3
<b>代謝及營養失調</b>				
食慾降低	13	0.9	7	0.3
<b>神經系統異常</b>				
頭暈 <sup>j</sup>	11	0.3	9	0
<b>內分泌異常</b>				
甲狀腺功能亢進	11	0	1.1	0
甲狀腺功能低下	11	0	2.3	0

肝膽異常				
肝炎 <sup>k</sup>	11	4	8	0.6
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup> 包括痤瘡、水皰、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、濕疹、缺脂性濕疹、錢幣狀濕疹、紅斑、多形性紅斑、硬化性苔蘚、苔蘚樣角化症、類天皰瘡、光過敏反應、皮膚色素沉著異常、乾癬、皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹狀皮疹、搔癢性皮疹、玫瑰斑、皮膚表皮剝落、皮膚病灶、皮膚反應、毒性皮膚疹、蕁麻疹。</p> <p><sup>b</sup> 包括結腸炎、顯微性結腸炎、腹瀉、十二指腸炎、小腸炎、免疫媒介性小腸結腸炎。</p> <p><sup>c</sup> 包括腹痛、腹部不適、腹部壓痛、下腹和上腹疼痛。</p> <p><sup>d</sup> 包括肌肉骨骼疼痛、背痛、骨節痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。</p> <p><sup>e</sup> 包括膀胱炎、大腸桿菌屬泌尿道感染、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、尿道炎、泌尿道感染、細菌性泌尿道感染、葡萄球菌屬泌尿道感染，及尿路敗血症。</p> <p><sup>f</sup> 包括上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎及鼻炎。</p> <p><sup>g</sup> 包括急性腎損傷、自體免疫腎炎、血中肌酸酐增加、腎絲球過濾率下降、免疫媒介性腎炎、腎炎、腎衰竭，及腎功能不全。</p> <p><sup>h</sup> 包括咳嗽、有痰咳嗽及上呼吸道咳嗽症候群。</p> <p><sup>i</sup> 包括呼吸困難及運動性呼吸困難。</p> <p><sup>j</sup> 包括頭暈、姿勢性頭暈及眩暈。</p> <p><sup>k</sup> 包括天門冬胺酸轉胺酶增加、丙胺酸轉胺酶增加、血中膽紅素增加、膽管炎、藥物誘發之肝損傷、肝衰竭、肝功能異常、肝炎、肝細胞損傷、高膽紅素血症、丙麩氨轉胺酶 (gamma-glutamyltransferase) 增加、肝損傷，及轉胺酶增加。</p>				

表 35：發生在 ≥10% 病人自基期起惡化的實驗室檢測值異常 (試驗 CA209274)

實驗室檢測異常	OPDIVO (351 名)		安慰劑 (348 名)	
	所有等級(%)	第 3-4 級(%)	所有等級(%)	第 3-4 級(%)
<b>化學檢測</b>				
肌酸酐增加	36	1.7	36	2.6
澱粉酶增加	34	8.1	23	3.2
脂肪酶增加	33	12	31	10
高血鉀症	32	5.0	30	5.6
鹼性磷酸酶增加	24	2.3	15	0.6
AST 增加	24	3.5	16	0.9
ALT 增加	23	2.9	15	0.6
低血鈉症	22	4.1	17	1.8
低血鈣症	17	1.2	11	0.9
低血鎂症	16	0	9	0
高血鈣症	12	0.3	8	0.3
<b>血液學</b>				
淋巴球減少症	33	2.9	27	1.5
貧血	30	1.4	28	0.9
嗜中性白血球減少症	11	0.6	10	0.3
<p><sup>a</sup> 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：322 至 348 名病人) 及安慰劑組 (範圍：312 至 341 名病人)。</p>				

胃癌、胃食道癌或食道腺癌

過去未曾接受過治療的胃癌

OPDIVO 併用化學治療的安全性已在試驗 CA209649 中進行評估，這是一項隨機、多中心、開放性試驗，試驗對象為未曾接受過治療的晚期或轉移性胃癌或胃食道癌或食道腺癌病人[請參閱臨床研究(第 12.9 節)]。本試驗排除已知有人類表皮生長因子受體 2 (HER2)陽性，或有未經治療中樞神經系統(CNS)轉移的病人。病人隨機接受 OPDIVO 併用化學治療或化學治療。病人接受以下其中一種治療：

- OPDIVO 240 mg 併用 mFOLFOX6 (fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin) 每 2 週一次，或 mFOLFOX6 每 2 週一次。
- OPDIVO 360 mg 併用 CapeOX (capecitabine 及 oxaliplatin) 每 3 週一次，或 CapeOX 每 3 週一次。

病人接受 OPDIVO 併用化學治療或化學治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或至多治療 2 年。病人接受 OPDIVO 併用化學治療的治療時間中位數為 6.8 個月(範圍：0 至 33.5 個月)。接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中，54%治療時間> 6 個月，28%治療時間> 1 年。

接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中有 16 名 (2.0%)出現致死性不良反應；這包括肺炎(pneumonitis) (4 名)、嗜中性白血球減少症合併發燒 (2 名)、中風 (2 名)、胃腸道毒性、腸道黏膜炎、敗血性休克、肺炎(pneumonia)、感染、胃腸道出血、腸系膜血管栓塞，以及瀰漫性血管內凝血。接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中，52%出現嚴重不良反應，44%因不良反應而停用 OPDIVO 及/或化學治療的病人，76%因不良反應至少暫停 1 次劑量。

接受 OPDIVO 併用化學治療病人的最常見(≥2%)嚴重不良反應為嘔吐(3.7%)、肺炎(pneumonia) (3.6%)、貧血(3.6%)、發燒(2.8%)、腹瀉(2.7%)、嗜中性白血球減少症合併發燒(2.6%)及肺炎(pneumonitis) (2.4%)。接受 OPDIVO 併用化學治療病人的最常見(≥20%)不良反應為周邊神經病變、噁心、疲倦、腹瀉、嘔吐、食慾降低、腹痛、便秘及肌肉骨骼疼痛。

表 36 及表 37 分別彙整了試驗 CA209649 的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 36：發生在 ≥10%接受 OPDIVO 併用化學治療病人的不良反應-試驗 CA209649

不良反應	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX (782 名)		mFOLFOX6 或 CapeOX (767 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應	99	69	98	59
<b>神經系統</b>				
周邊神經病變 <sup>a</sup>	53	7	46	4.8
頭痛	11	0.8	6	0.3
<b>胃腸道</b>				
噁心	48	3.2	44	3.7
腹瀉	39	5	34	3.7

嘔吐	31	4.2	29	4.2
腹痛 <sup>b</sup>	27	2.8	24	2.6
便秘	25	0.6	21	0.4
口腔炎 <sup>c</sup>	17	1.8	13	0.8
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>d</sup>	44	7	40	5
發熱 <sup>e</sup>	19	1.0	11	0.4
水腫 <sup>f</sup>	12	0.5	8	0.1
<b>代謝和營養</b>				
食慾降低	29	3.6	26	2.5
低白蛋白血症 <sup>g</sup>	14	0.3	9	0.3
<b>各項檢查</b>				
體重減輕	17	1.3	15	0.7
脂肪酶增加	14	7	8	3.7
澱粉酶增加	12	3.1	5	0.4
<b>肌肉骨骼和結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>h</sup>	20	1.3	14	2.0
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>i</sup>	18	1.7	4.4	0.1
肢端紅腫症候群	13	1.5	12	0.8
<b>呼吸道、胸部和縱膈</b>				
咳嗽 <sup>j</sup>	13	0.1	9	0
<b>感染和寄生蟲感染</b>				
上呼吸道感染 <sup>k</sup>	10	0.1	7	0.1

毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。

a 包括感覺異常、感覺遲鈍、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變及周邊感覺神經病變。

b 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。

c 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。

d 包括虛弱。

e 包括腫瘤相關性發燒。

f 包括腫脹、全身性水腫、周邊水腫以及周邊腫脹。

g 包括血中白蛋白減少。

h 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。

- i 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮炎、結節性皮炎、紅斑性皮炎、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮炎及水泡性皮炎。
- j 包括有痰性咳嗽。
- k 包括鼻咽炎、咽炎及鼻炎。

表 37：發生在≥10%病人相較於基期<sup>a</sup>惡化的實驗室檢測值 - 試驗 CA209649

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX (782 名)		mFOLFOX6 或 CapeOX (767 名)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液學</b>				
嗜中性白血球減少症	73	29	62	23
白血球減少症	69	12	59	9
血小板減少症	68	7	63	4.4
貧血	59	14	60	10
淋巴球減少症	59	12	49	9
<b>化學檢測</b>				
AST 增加	52	4.6	47	1.9
低血鈣症	42	1.6	37	1.0
高血糖	41	3.9	38	2.7
ALT 增加	37	3.4	30	1.9
低血鈉症	34	6	24	5
低血鉀症	27	7	24	4.8
高膽紅素血症	24	2.8	21	2.0
肌酸酐增加	15	1.0	9	0.5
高血鉀症	14	1.4	11	0.7
低血糖	12	0.7	9	0.2
高血鈉症	11	0.5	7.1	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而得：OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX 治療組(範圍：407 至 767 名病人)，mFOLFOX6 或 CapeOX 治療組 (範圍：405 至 735 名病人)。				

#### 曾經接受過治療的胃癌

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 $\geq$ 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 $\geq$ 10%之藥物不良反應 (依核准數據)。

#### 肝細胞癌

CA209040 試驗針對 49 名患有肝細胞癌且 Child-Pugh 肝硬化分級為 A 之病人，評估了 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 的安全性。共 49 名病人隨機分配接受每 3 週一次共 4 次劑量的併用療法，隨後接受 OPDIVO 240 mg 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。

OPDIVO 併用 ipilimumab 期間，OPDIVO 與 ipilimumab 的劑量中位數皆為 4.0；49 名病人中，有 33 名 (67%) 接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 的全部 4 劑預定劑量。整個治療期間，OPDIVO 治療持續時間中位數為 5.09 個月，ipilimumab 則為 2.10 個月。59% 病人發生嚴重不良反應，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(pneumonitis)。

最常見的不良反應(發生於 $\geq$ 20%病人)為皮疹、搔癢、肌肉骨骼疼痛、腹瀉、咳嗽、食慾降低、疲倦、發燒、腹痛、頭痛、體重減輕、甲狀腺功能低下、頭暈及噁心。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%)及血中肌酸磷酸機酶增加(1%)。

表 38 及 39 分別彙整不良反應及實驗室檢驗異常結果。

表 38：發生在 $\geq$ 10% 病人的不良反應—CA209040 (OPDIVO 併用 Ipilimumab)

Adverse Reaction	OPDIVO 1 mg/kg 併用 Ipilimumab 3 mg/kg (n=49)	
	所有等級(%)	第 3-4 級 (%)
<b>皮膚及皮下組織</b>		
皮疹	53	8
搔癢	53	4
<b>肌肉骨骼及結締組織</b>		
肌肉骨骼疼痛	41	2
關節痛	10	0
<b>胃腸道</b>		
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
口腔炎	10	0

呼吸道、胸腔及縱膈		
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
全身性		
疲倦	27	2
發燒	27	0
不適	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
感染		
流感	10	2
血管性		
低血壓	10	0

表 39: CA209-040 試驗第 4 世代 YERVOY 併用 Nivolumab 治療組 (發生率 ≥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 (%)
<b>血液學</b>		
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
<b>生化學</b>		
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

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)、開放性試驗)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 連續靜脈輸注 60 分鐘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接受每 3 週一次 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。

在 OPDIVO 併用 Ipilimumab 治療的世代，嚴重不良反應發生於 47%病人。因不良反應導致 13%病人停藥及 45%病人延後給藥。最常見的嚴重不良反應(≥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(≥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 40 和 41 分別彙整發生在試驗 CA209142 之病人不良反應及實驗室檢測值異常。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 40： 發生在 ≥10% 病人的不良反應 (試驗 CA209142)

不良反應	OPDIVO (74 名)		OPDIVO 併用 Ipilimumab (119 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
全身性				
疲倦 <sup>a</sup>	54	5	49	6
發熱	24	0	36	0
水腫 <sup>b</sup>	12	0	7	0
胃腸道異常				
腹瀉	43	2.7	45	3.4
腹痛 <sup>c</sup>	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				
骨骼肌肉疼痛 <sup>d</sup>	28	1.4	36	3.4
關節痛	19	0	14	0.8
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽	26	0	19	0.8
呼吸困難	8	1	13	1.7
皮膚與皮下組織				
皮疹 <sup>e</sup>	23	1.4	25	4.2
搔癢	19	0	28	1.7
皮膚乾燥	7	0	11	0
感染				
上呼吸道感染 <sup>f</sup>	20	0	9	0
內分泌				
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
神經系統				
頭痛	16	0	17	1.7
頭暈	14	0	11	0

代謝及營養				
食慾降低	14	1.4	20	1.7
精神疾病				
失眠	9	0	13	0.8
各項檢查				
體重減輕	8	0	10	0

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 治療之其他臨床上重要不良反應(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 41： 發生在≥10%病人自基期<sup>a</sup>起惡化的實驗室檢測值異常(試驗 CA209142)

實驗室檢測異常	OPDIVO (74 名)		OPDIVO + Ipilimumab (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
淋巴球減少症	36	7	25	6
嗜中性白血球減少症	20	4.3	18	0
血小板減少症	16	1.4	26	0.9
化學檢測				
鹼性磷酸酶增加	37	2.8	28	5
脂肪酶增加	33	19	39	12
ALT 增加	32	2.8	33	12
AST 增加	31	1.4	40	12
低血鈉症	27	4.3	26	5
低血鈣症	19	0	16	0
低血鎂症	17	0	18	0
澱粉酶增加	16	4.8	36	3.4
膽紅素增加	14	4.2	21	5
低血鉀症	14	0	15	1.8
肌酸酐增加	12	0	25	3.6
高血鉀症	11	0	23	0.9

<sup>a</sup> 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。

### 食道鱗狀細胞癌

#### 晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)的第一線治療：併用含 Fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療

OPDIVO 併用化學治療的安全性已在試驗 CA209648 中進行評估，這是一項隨機、活性藥物對照、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人[請參閱臨床研究(第 12.12 節)]。病人接受以下其中一種治療：

- (以 4 週為一週期)於第 1 天和第 15 天給予 OPDIVO 240 mg，於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 5-FU (fluorouracil) 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

- (以 4 週為一週期)於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 5-FU (fluorouracil) 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中，48%病人治療時間> 6 個月及 20%病人治療時間> 1 年。治療持續時間中位數為 5.7 個月(範圍：0.1 至 30.6 個月)。

接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中有 5 名(1.6%)出現致死性治療相關不良反應；這些反應包括非感染性肺炎(pneumonitis)、腸壁積氣、肺炎(pneumonia)及急性腎臟損傷。接受 OPDIVO 併用化學治療的病人中有 62%出現嚴重不良反應。39%病人因不良反應停用 OPDIVO 及/或化學治療，以及 71%病人延後給藥。

發生於≥2%接受 OPDIVO 併用化學治療病人的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia)(10.6%)、吞嚥困難(6.5%)、食道狹窄(2.9%)、急性腎臟損傷(2.9%)及發熱(2.3%)。發生於≥20%接受 OPDIVO 併用化學治療病人的最常見不良反應為噁心、食慾降低、便秘、口腔炎、疲倦、腹瀉及嘔吐。

表 42 及表 43 分別彙整了試驗 CA209648 的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 42：發生在≥10%接受 OPDIVO 併用化學治療之病人的不良反應-試驗 CA209648

不良反應	OPDIVO 併用 Cisplatin 及 5-FU (310 名)		Cisplatin 併用 5-FU (304 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應	99	70	99	54
<b>胃腸道</b>				
噁心	65	4.2	56	2.6
便秘	44	1.0	43	1.0
口腔炎 <sup>a</sup>	44	9	35	3.0
腹瀉	29	2.9	20	2.0
嘔吐	23	2.3	19	3.0
吞嚥困難	14	7	12	4.9
腹痛 <sup>b</sup>	13	1.9	11	0.7
<b>代謝和營養</b>				
食慾降低	51	7	50	6
低血鈉症	17	8	10	3.9
低血鉀症 <sup>c</sup>	15	7	9	3.9
<b>全身性</b>				
疲倦 <sup>d</sup>	32	3.2	26	4.9
發熱 <sup>e</sup>	19	0.3	12	0.3

全身無力	18	0.3	17	0
水腫 <sup>f</sup>	16	0	13	0
<b>神經系統</b>				
周邊神經病變 <sup>g</sup>	18	1.3	13	1.0
<b>精神性</b>				
失眠	16	0	10	0.3
<b>皮膚和皮下組織</b>				
皮疹 <sup>h</sup>	16	0.6	7	0
搔癢	11	0	3.6	0
禿髮	10	0	11	0
<b>呼吸道、胸部和縱膈</b>				
咳嗽 <sup>i</sup>	16	0.3	13	0.3
<b>感染和寄生蟲感染</b>				
肺炎 <sup>j</sup>	13	5	10	2.6
<b>各項檢查</b>				
體重減輕	12	0.6	11	1.0
<b>肌肉骨骼和結締組織</b>				
肌肉骨骼疼痛 <sup>k</sup>	11	0.3	8	0.3
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p>a 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。</p> <p>b 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。</p> <p>c 包括血鉀濃度下降。</p> <p>d 包括虛弱。</p> <p>e 包括腫瘤相關性發燒。</p> <p>f 包括腫脹、全身性水腫、周邊水腫以及周邊腫脹。</p> <p>g 包括感覺過度、感覺減退、周邊運動神經病變、周邊感覺運動神經病變，以及周邊感覺神經病變。</p> <p>h 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮疹、紅斑性皮疹、瀰泡樣皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹。</p> <p>i 包括有痰性咳嗽。</p> <p>j 包括器質化肺炎(organizing pneumonia)、細菌性肺炎及綠膿桿菌肺炎(pneumonia pseudomonal)。</p> <p>k 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。</p>				

表 43：發生在≥10%接受 OPDIVO、Cisplatin 和 5-FU 併用治療病人相較於基期<sup>a</sup>惡化的實驗室檢測值  
-試驗 CA209648

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Cisplatin 及 5-FU (310 名)		Cisplatin 併用 5-FU (304 名)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液學</b>				
貧血	81	21	66	14
淋巴球減少症	67	23	44	8
嗜中性白血球減少症	61	18	48	13
白血球減少症	53	11	39	5
血小板減少症	43	3.3	29	2.8
<b>化學檢測</b>				
低血鈉症	52	15	40	8
低血鈣症	43	3.0	23	0.7
肌酸酐增加	41	2.3	31	0.7
低血鎂症	35	1.7	25	1.8
高血糖	34	0	36	0.8
高血鉀症	33	2.3	24	0.7
低血鉀症	29	9	17	6
鹼性磷酸酶增加	26	1.3	15	0
AST 增加	23	3.3	11	1.4
ALT 增加	23	2.3	8	0.7
低血糖	18	0.4	7	0
高血鈣症	11	2.6	8	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而得：OPDIVO 併用 cisplatin 及 5-FU 治療組(範圍：60 至 305 名病人)，或 cisplatin 併用 5-FU 治療組(範圍：56 至 283 名病人)。				

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

OPDIVO 併用 ipilimumab 的安全性已在試驗 CA209648 中進行評估，這是一項隨機、活性藥物對照、多中心、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)病人[請參閱臨床研究(第 12.12 節)]。病人接受以下其中一種治療：

- 每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg。
- (以 4 週為一週期)於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 5-FU (fluorouracil) 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的病人中，28%病人治療時間> 6 個月及 15%病人治療時間> 1 年。治療持續時間中位數為 2.8 個月(範圍：0 至 24 個月)。

接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的病人中有 5 名(1.6%)出現致死性治療相關不良反應；這些反應包括非感染性肺炎(pneumonitis)、間質性肺病、肺栓塞和急性呼吸窘迫症候群。接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療的病人中有 69%出現嚴重不良反應。23%病人因不良反應停用 OPDIVO 及/或 ipilimumab 治療，以及 47%病人延後給藥。

發生於 $\geq 2\%$ 接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療病人的最常見嚴重不良反應為肺炎(pneumonia) (9.6%)、發熱(4.3%)、非感染性肺炎(pneumonitis) (4.0%)、吸入性肺炎(3.7%)、吞嚥困難(3.7%)、肝功能異常(2.8%)、食慾降低(2.8%)、腎上腺功能不全(2.5%)及脫水(2.5%)。發生於 $\geq 20\%$ 接受 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療病人的最常見不良反應為皮疹、發熱、噁心、腹瀉、疲倦及便秘。

表 44 及表 45 分別彙整了試驗 CA209648 的不良反應和實驗室檢測值異常。

表 44：發生在 $\geq 10\%$  接受 OPDIVO 併用 Ipilimumab 治療病人的不良反應-試驗 CA209648

不良反應	OPDIVO 併用 Ipilimumab (322 名)		Cisplatin 併用 5-FU (304 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應	98	57	99	54
皮膚和皮下組織				
皮疹 <sup>a</sup>	31	3.1	7	0
搔癢	17	0.9	3.6	0
全身性				
發熱 <sup>b</sup>	23	0.9	12	0.3
疲倦 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	11	0.6	35	3.0
腹痛 <sup>e</sup>	10	0.9	11	0.7
代謝和營養				
食慾降低	17	4.0	50	6
呼吸道、胸部和縱膈				
咳嗽 <sup>f</sup>	13	0.3	13	0.3
肌肉骨骼和結締組織				
肌肉骨骼疼痛 <sup>g</sup>	14	0.6	8	0.3

感染和寄生蟲感染				
肺炎 <sup>h</sup>	14	8	10	2.6
內分泌				
甲狀腺功能低下	14	0	0.3	0
各項檢查				
體重減輕	12	1.9	11	1.0
<p>毒性分級之依據為 NCI CTCAE v4。</p> <p><sup>a</sup> 包括皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大皰性皮膚炎、藥物疹、剝落性皮膚疹、紅斑性皮膚疹、瀰泡樣皮膚疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮膚疹。</p> <p><sup>b</sup> 包括腫瘤相關性發燒。</p> <p><sup>c</sup> 包括虛弱。</p> <p><sup>d</sup> 包括口瘡性潰瘍、口腔潰瘍及黏膜發炎。</p> <p><sup>e</sup> 包括腹部不適、下腹痛及上腹痛。</p> <p><sup>f</sup> 包括有痰性咳嗽。</p> <p><sup>g</sup> 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌痛、頸痛、肢端痛及脊椎痛。</p> <p><sup>h</sup> 包括器質化肺炎(organizing pneumonia)、細菌性肺炎及綠膿桿菌肺炎(pneumonia pseudomonal)。</p>				

表 45：發生在 $\geq 10\%$ 接受 OPDIVO 併用 Ipilimumab 治療病人相較於基期<sup>a</sup>惡化的實驗室檢測值-試驗 CA209648

實驗室檢測異常	OPDIVO 併用 Ipilimumab (322 名)		Cisplatin 併用 5-FU (304 名)	
	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)	第 1-4 級 (%)	第 3-4 級 (%)
<b>血液學</b>				
貧血	52	7	66	14
淋巴球減少症	50	13	44	8
嗜中性白血球減少症	13	1.3	48	13
血小板減少症	12	1.0	29	2.8
<b>化學檢測</b>				
低血鈉症	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
低血鈣症	32	0	23	0.7
鹼性磷酸酶增加	31	3.3	15	0
高血鉀症	23	1.6	24	0.7
低血鉀症	19	5	17	6

高血鈣症	15	2.0	8	0
低血糖	15	1.2	7	0
肌酸酐增加	15	0.7	31	0.7
低血鎂症	15	0	25	1.8

<sup>a</sup> 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 治療組(範圍：59 至 307 名病人)，或 cisplatin 併用 5-FU 治療組 (範圍：56 至 283 名病人)。

先前曾接受治療之無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)

試驗ONO-4538-24/BMS CA209473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 $\geq 5\%$ )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46：發生在 $\geq 10\%$ 接受OPDIVO治療的病人，且發生率高對照組的特定不良反應(組間差異 $\geq 5\%$  [全部級別]或 $\geq 2\%$  [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47： $\geq 10\%$  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 $\geq 5\%$  [全部級別]或 $\geq 2\%$  [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 <sup>a</sup>			
	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 <sup>a</sup>	20	N/A	14	N/A
TSH 減少 <sup>a</sup>	13	N/A	3.6	N/A
<sup>a</sup> 不在 NCI CTCAE v4 之分級內。				

#### 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

OPDIVO 的安全性已在試驗 CA209577 (一項隨機、安慰劑對照、雙盲、多中心試驗)中進行評估，接受試驗治療的對象為 792 名曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除(手術邊緣無癌細胞，negative margin)，經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤的食道癌或胃食道癌病人[請參閱臨床研究(第 12.13 節)]。本試驗排除手術前沒有使用同步化學放射治療、疾病雖可切除但為第 IV 期、有自體免疫疾病、及任何需要全身性皮質類固醇(>10 mg/day prednisone 或等效劑量)或其他免疫抑制藥物之病人。病人接受每 2 週一次 OPDIVO 240 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘，共為期 16 週，自第 17 週開始，病人接受每 4 週一次 OPDIVO 480 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘。病人接受治療直到疾病復發、或出現無法接受的毒性為止，總治療期間至多為 1 年。OPDIVO 治療組的治療時間中位數為 10.1 個月(範圍：<0.1 至 14.2 個月)，安慰劑組為 9 個月(範圍：<0.1 至 15 個月)。OPDIVO 治療組的病人中有 61%治療時間超過 6 個月及 54%治療時間超過 9 個月。

接受 OPDIVO 治療的病人有 33%出現嚴重不良反應，其中嚴重不良反應發生率 $\geq 2\%$ 的為肺發炎(pneumonitis)。接受 OPDIVO 治療的病人有一位出現致死性的心肌梗塞藥物不良反應。

接受 OPDIVO 治療的病人，因不良反應而導致停用 OPDIVO 的有 12%，因不良反應而導致延後給藥的有 28%。

表 48 及表 49 分別彙整試驗 CA209577 的不良反應及實驗室檢測值異常。

表 48：發生在 $\geq 10\%$ 接受 OPDIVO 治療病人的不良反應－試驗 CA209577

不良反應	OPDIVO (532 名)		安慰劑 (260 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
不良反應	96	34	93	32
胃腸道異常				
腹瀉	29	0.9	29	0.8
噁心	23	0.8	21	0
腹痛 <sup>a</sup>	17	0.8	20	1.5
嘔吐	15	0.6	16	1.2
吞嚥困難	13	0.8	17	3.5
消化不良 <sup>b</sup>	12	0.2	16	0.4
便秘	11	0	12	0

全身性異常				
疲倦 <sup>c</sup>	34	1.3	29	1.5
呼吸道、胸部和縱膈異常				
咳嗽 <sup>d</sup>	20	0.2	21	0.4
呼吸困難 <sup>e</sup>	12	0.8	12	0.4
皮膚與皮下組織異常				
皮疹 <sup>f</sup>	21	0.9	10	0.4
搔癢	13	0.4	6	0
各項檢查				
體重減輕	13	0.4	9	0
骨骼肌肉與結締組織異常				
骨骼肌肉疼痛 <sup>g</sup>	21	0.6	20	0.8
關節痛	10	0.2	8	0
代謝及營養失調				
食慾降低	15	0.9	10	0.8
內分泌異常				
甲狀腺功能低下	11	0	1.5	0
<p><sup>a</sup> 包括上腹痛、下腹痛和腹部不適。</p> <p><sup>b</sup> 包括胃食道逆流。</p> <p><sup>c</sup> 包括虛弱。</p> <p><sup>d</sup> 包括有痰性咳嗽。</p> <p><sup>e</sup> 包括運動性呼吸困難。</p> <p><sup>f</sup> 包括膿胞性皮疹、皮膚炎、痤瘡性皮膚炎、過敏性皮膚炎、大疱性皮膚炎、剝落性皮疹、紅斑性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、搔癢性皮疹。</p> <p><sup>g</sup> 包括背痛、骨骼痛、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不適、肌痛、肋間肌痛、頸痛、肢端痛、脊椎痛。</p>				

表 49：發生在 ≥10% 病人自基期<sup>a</sup> 起惡化的實驗室檢測值異常－試驗 CA209577

實驗室檢測異常	OPDIVO (532 名)		安慰劑 (260 名)	
	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)	所有等級 (%)	第 3-4 級 (%)
化學檢測				
AST 增加	27	2.1	22	0.8
鹼性磷酸酶增加	25	0.8	18	0.8
白蛋白增加	21	0.2	18	0
ALT 增加	20	1.9	16	1.2
澱粉酶增加	20	3.9	13	1.3

低血鈉症	19	1.7	12	1.2
高血鉀症	17	0.8	15	1.6
低血鉀症	12	1	11	1.2
血液學				
淋巴球減少症	44	17	35	12
貧血	27	0.8	21	0.4
嗜中性白血球減少症	24	1.5	23	0.4
<sup>a</sup> 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 治療組(範圍：163 至 526 名病人)及安慰劑組(範圍：86 至 256 名病人)。				

#### [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 III B/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%)。

#### 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。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。

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 抗體有 11%檢測呈陽性及 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相關反應發生率增加。

接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療且可評估是否帶有抗-nivolumab 抗體的黑色素瘤、晚期腎細胞

癌、轉移性大腸直腸癌、惡性肋膜間皮瘤以及轉移性或復發性非小細胞肺癌病人中，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)，每 2 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 和每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg 的惡性肋膜間皮瘤病人的抗-nivolumab 抗體發生率為 25.7% (69/269)，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 的非小細胞肺癌病人的抗-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 週一次使用 ipilimumab 1 mg/kg 的惡性肋膜間皮瘤病人的抗-nivolumab 的中和抗體發生率為 0.7% (2/269)，每 2 週一次使用 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週使用一次 ipilimumab 1 mg/kg 的非小細胞肺癌病人的病人發生率為 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 OPDIVO 併用 ipilimumab 治療共 4 次劑量後接著每 2 週一次 OPDIVO 單一藥物治療且可評估是否帶有-nivolumab 抗體的肝細胞癌病人中，使用 OPDIVO 3 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 1 mg/kg 的抗-nivolumab 抗體發生率為 45% (20/44)，而使用 OPDIVO 1 mg/kg 隨後給予 ipilimumab 3 mg/kg 的抗-nivolumab 抗體發生率為 56%(27/48)；對抗 nivolumab 的中和抗體的發生率則分別為 14%(6/44)及 23%(11/48)

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)。

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

### 8.3 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物抗宿主疾病(GVHD)

血液及淋巴系統：噬血球性淋巴組織球增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis) (包含致死案例)、自體免疫溶血性貧血(包含致死案例)

## 9. 藥物過量

無 OPDIVO 藥物過量之資訊。

## 10. 藥理特性

### 10.1 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。

## 10.2 藥效藥理特性

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。

## 10.3 臨床前安全性資料

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 個月重覆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。

## 11 藥物動力學特性

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<sub>1/2</sub>)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 m<sup>2</sup>; 313 名)、中度(eGFR 為 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 140 名)或重度(eGFR 為 15-29 mL/min/1.73

m<sup>2</sup>；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 6.7 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)和天門冬胺酸轉胺酶(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[請參閱特殊族群注意事項(第 6.6 節)]。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 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/m<sup>2</sup>，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/m<sup>2</sup>。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。

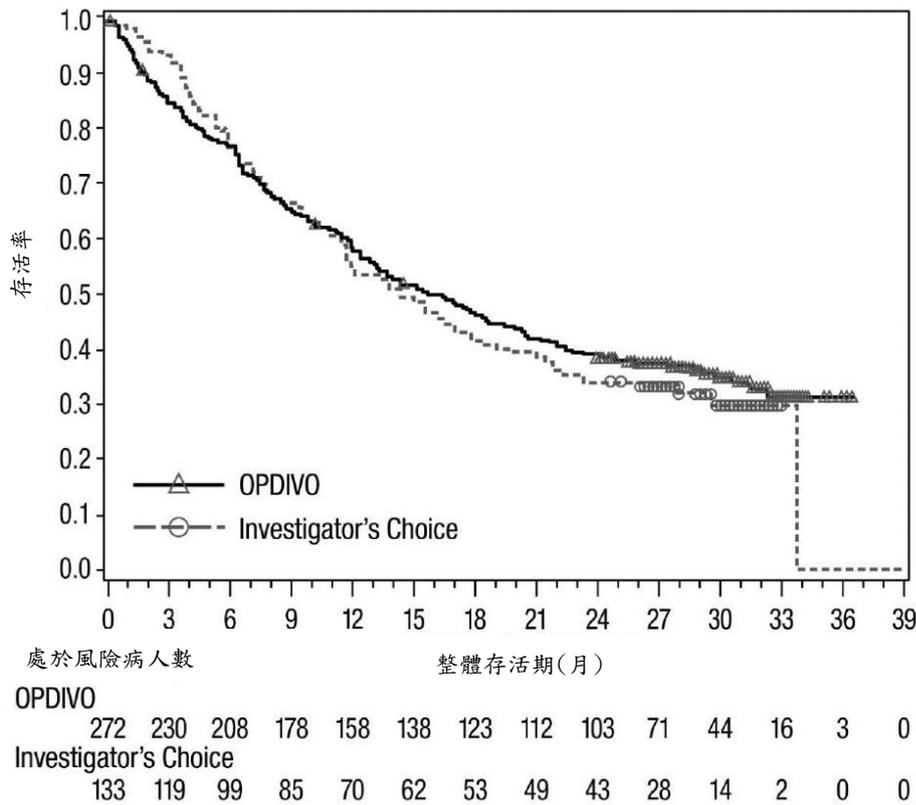
在一項單組、非比較性、預定期中分析中，對試驗 CA209037 中接受 OPDIVO 治療且至少追蹤 6 個月的前 120 名病人進行療效評估。此族群中的主要療效結果指標為由盲性獨立中央審查採用實體腫瘤反應評估標準(RECIST1.1)所測得之確定客觀反應率(ORR)和反應時間。

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<sup>+</sup>至 10<sup>+</sup>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/m<sup>2</sup>，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(adjunct)或術前治療(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

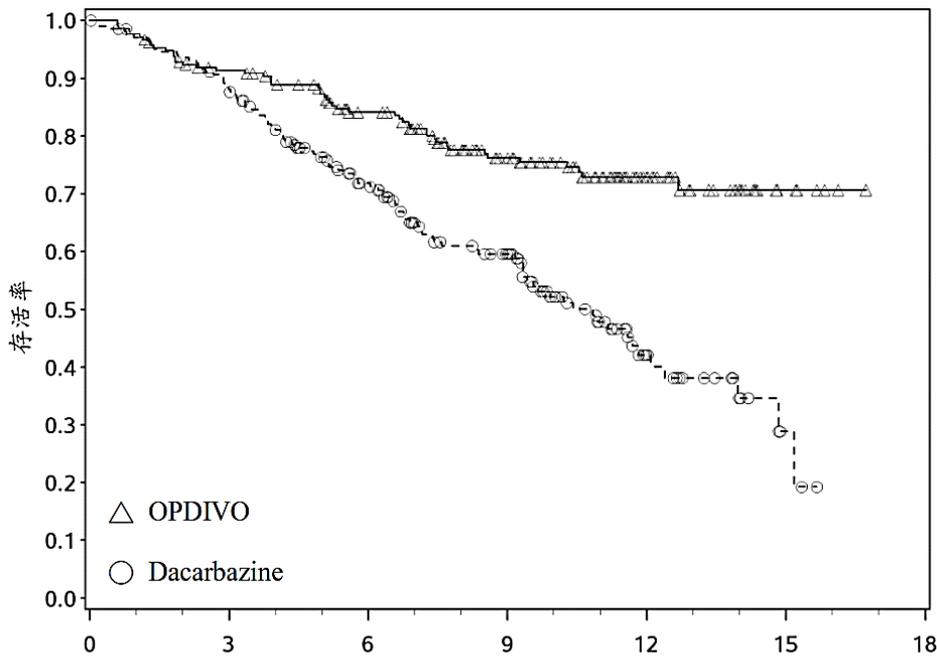
組有更多病人的 ECOG 體能狀態分數為 0 分(71%相較於 58%)。

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 50 和圖 2 彙整了這些療效結果。

**表 50：療效結果- 試驗 CA209066**

	<b>OPDIVO (210 名)</b>	<b>Dacarbazine (208 名)</b>
<b>整體存活期</b>		
死亡(%)	50 (24)	96 (46)
中位數(月) (95%CI)	尚未達到	10.8 (9.3, 12.1)
風險比(95%CI) <sup>a</sup>	0.42 (0.30, 0.60)	
p 值 <sup>b,c</sup>	<0.0001	
<b>無惡化存活期</b>		
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)
風險比(95%CI) <sup>a</sup>	0.43 (0.34, 0.56)	
p 值 <sup>b,c</sup>	<0.0001	
<b>客觀反應率</b>	34%	9%
(95%信賴區間)	(28%, 41%)	(5%, 13%)
完全反應率	4%	1%
部份反應率	30%	8%
<sup>a</sup> 依據分層比例風險模型而得。		
<sup>b</sup> 依據分層對數等級檢定而得。		
<sup>c</sup> p 值在此期中分析上是與 $\alpha$ 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	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	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%)。

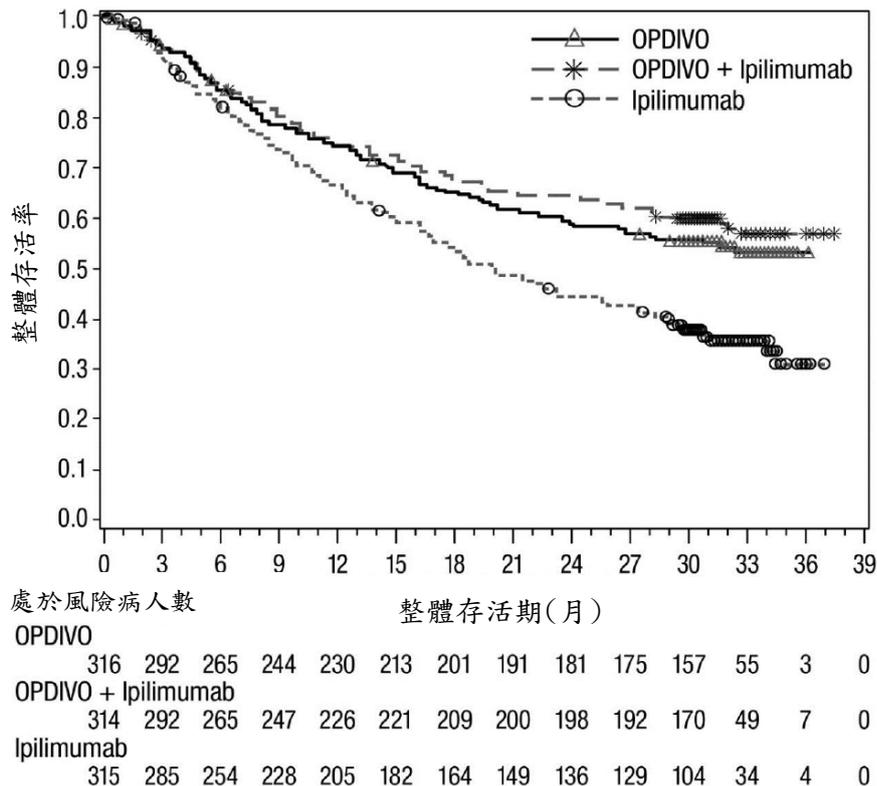
試驗 CA209067 顯示隨機分配至含 OPDIVO 之治療組的病人相較於 ipilimumab 治療組，在 OS 及 PFS 具有統計上之顯著改善。本試驗並非旨在評估 OPDIVO 併用 ipilimumab 相比單一用藥 OPDIVO 能否改善 PFS 或 OS。療效結果呈現於表 51 和圖 3。

表 51：試驗 CA209067 的療效結果

	<b>OPDIVO 併用 Ipilimumab (n=314)</b>	<b>OPDIVO (n=316)</b>	<b>Ipilimumab (n=315)</b>
<b>整體存活期<sup>a</sup></b>			
死亡(%)	128 (41%)	142 (45%)	197 (63%)
風險比 <sup>b</sup> (相較於ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.55 (0.44, 0.69)	0.63 (0.50, 0.78)	
p 值 <sup>c,d</sup>	<0.0001	<0.0001	
<b>無惡化存活期<sup>a</sup></b>			
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)
風險比 <sup>b</sup> (相較於ipilimumab) (95% 信賴區間)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
p 值 <sup>c,e</sup>	<0.0001	<0.0001	
<b>已確認的客觀反應率<sup>a</sup></b>	50%	40%	14%
(95%信賴區間)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
p 值 <sup>f</sup>	<0.0001	<0.0001	
完全反應	8.9%	8.5%	1.9%
部分反應	41%	31%	12%
<b>反應持續時間</b>			
持續時間 $\geq$ 6個月的比例	76%	74%	63%
範圍(月)	1.2 <sup>+</sup> 至 15.8 <sup>+</sup>	1.3 <sup>+</sup> 至 14.6 <sup>+</sup>	1.0 <sup>+</sup> 至 13.8 <sup>+</sup>
<sup>a</sup> 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。			

- <sup>b</sup> 依據分層比例風險模型而得。
- <sup>c</sup> 依據分層對數等級檢定而得。
- <sup>d</sup> 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。
- <sup>e</sup> p值在此期中分析上是與最終PFS治療比較所分配的 $\alpha$ 值0.005做比較。
- <sup>f</sup> 依據分層Cochran-Mantel-Haenszel檢定。
- <sup>+</sup> 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OPDIVO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OPDIVO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OPDIVO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%。

## 12.2 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( $\geq 10$  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 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%)。

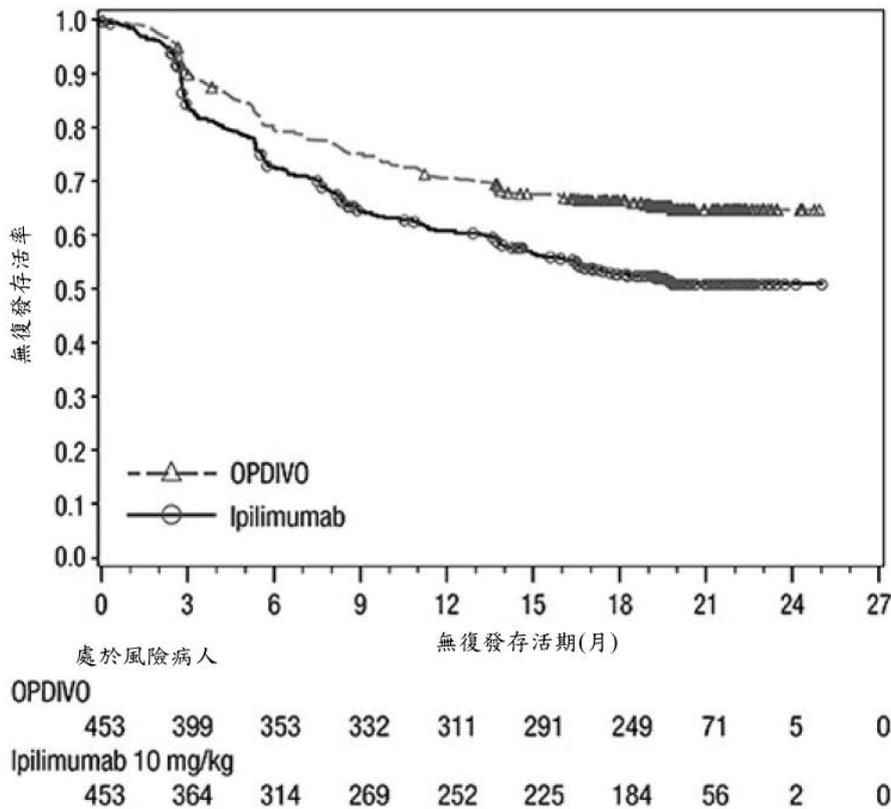
試驗 CA209238 證實了隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 ipilimumab 10 mg/kg 治療組的病人，在無復發存活期(RFS)上具有統計意義之顯著改善。

療效結果呈現於表 52 和圖 4。

表 52：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 <sup>a</sup>	NR <sup>a</sup> (16.56, NR <sup>a</sup> )
風險比 <sup>b</sup> (95%信賴區間) p 值 <sup>c,d</sup>	0.65 (0.53, 0.80) p<0.0001	
<sup>a</sup> NR：尚未達到 <sup>b</sup> 依據比例風險模型分層而得。 <sup>c</sup> 依據對數等級檢定分層而得。 <sup>d</sup> p 值在此分析為與 $\alpha$ 值 0.0244 作比較。		

圖 4：無復發存活期 - 試驗 CA209238



### 12.3 可切除(腫瘤 $\geq 4$ 公分或淋巴結陽性)之非小細胞肺癌的術前輔助治療

試驗 CA209816 是一項以可切除非小細胞肺癌(NSCLC)病人為對象的隨機、開放性試驗。試驗納入的病人為患有可切除且經組織學證實為第 IB ( $\geq 4$  cm)、II 或 IIIA 期的 NSCLC (依據第 7 版美國癌症聯合委員會癌症分期(AJCC)/國際抗癌聯盟[UICC]的分期標準)、ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分及有可測量的疾病(依據 RECIST v1.1)。若病人為不可切除或轉移性 NSCLC、已知有 EGFR 突變或 ALK 轉位基因突變、第 2 級(含)以上的周邊神經病變、目前有自體免疫疾病或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。

病人隨機接受以下一種治療：

- 每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 連續靜脈輸注 30 分鐘併用含鉑雙藥化療共 3 週期，或
- 每 3 週一次含鉑雙藥化療共 3 週期。

含鉑雙藥化療的藥物包括 paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 或 200 mg/m<sup>2</sup> 併用 carboplatin AUC 5 或 AUC 6 (任何組織學)；或 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 併用 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (非鱗狀細胞組織學)；或 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> 或 1250 mg/m<sup>2</sup> 併用 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (鱗狀細胞組織學)。含鉑雙藥化療組有兩個額外的治療療程選擇，包括 vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> 或 30 mg/m<sup>2</sup> 併用 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>；或 docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> 或 75 mg/m<sup>2</sup> 併用 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (任何組織學)。

隨機分配的分層因子為腫瘤 PD-L1 表現程度( $\geq 1\%$  相對於 $< 1\%$ 或無法定量)、疾病分期 (IB/II 相對於 IIIA)以及性別(男性相對於女性)。腫瘤評估時間點分別在基期、手術後 14 天內、手術後每 12 週一次共 2 年，之後為每 6 個月一次共 3 年，接著為每年一次共 5 年直到疾病復發或惡化。主要療效結果指標為依據 BICR 評估而得的無事件存活期(EFS)及由盲性獨立病理審查(BIPR)評估而得的病理完全緩解(pCR)。其他療效結果指標包括整體存活期(OS)。

總共有 358 名病人隨機分配接受 OPDIVO 併用含鉑雙藥化療(179 名)或含鉑雙藥化療(179 名)。年齡中位數為 65 歲(範圍：34 至 84 歲)且 51%病人 $\geq 65$  歲及 7%病人 $\geq 75$  歲、50%為亞洲人、47%為白人、2%為黑人及 71%為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(67%)或 1 分(33%)；50%病人的腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ ；35%病人疾病分期為第 IB/II 期及 64%為第 IIIA 期；51%病人腫瘤組織學型態為鱗狀細胞型及 49%病人的腫瘤為非鱗狀細胞型；89%病人以前/目前有抽菸。

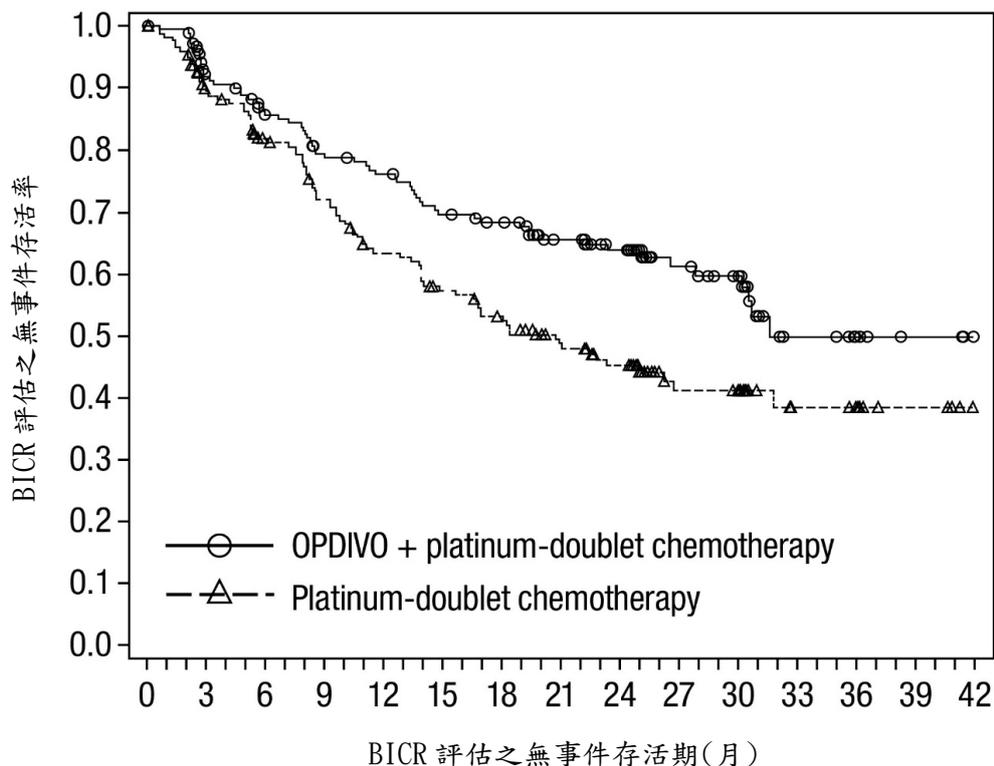
OPDIVO 併用含鉑雙藥化療組接受根治性手術(definitive surgery)的病人數為 83%；於含鉑雙藥化療組為 75%。

試驗結果顯示，EFS 及 pCR 在統計上有顯著改善。療效結果見表 53 及圖 5。

表 53：療效結果 - 試驗 CA209816

	OPDIVO 併用含鉑雙藥化療 (179 名)	含鉑雙藥化療 (179 名)
<b>由 BICR 評估而得的無事件存活期 (EFS)</b>		
事件 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
中位數(月) <sup>a</sup> (95% CI)	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)
風險比 <sup>b</sup> (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
分層對數等級檢定 p-值 <sup>c</sup>	0.0052	
<b>由 BIPR 評估而得的病理完全緩解(pCR)</b>		
完全緩解病人數	43	4
pCR 比例(%), (95% CI) <sup>d</sup>	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
預估治療差異 (95% CI) <sup>e</sup>	21.6 (15.1, 28.2)	
p-值 <sup>f</sup>	<0.0001	
EFS 至少追蹤 21 個月。		
<sup>a</sup> 依據 Kaplan-Meier 估算。		
<sup>b</sup> 依據分層 Cox 比例危險模型而得。		
<sup>c</sup> 依據對數等級檢定分層而得。統計意義臨界值：p-值<0.0262。		
<sup>d</sup> 依據 Clopper 和 Pearson 方法估算。		
<sup>e</sup> 分層調整的差異依據 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定加權而得。		
<sup>f</sup> 依據 CMH 檢定分層而得。		

圖 5: 無事件存活率- 試驗 CA209816



處於風險病人數

OPDIVO + platinum-doublet chemotherapy

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Platinum-doublet chemotherapy

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

在分析 EFS 時，26%病人死亡。於預先設定的 OS 期中分析其風險比為 0.57 (95%CI: 0.38, 0.87)，並未跨越統計學意義的臨界值。

## 12.4 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 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 $\geq 1\%$ 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/m<sup>2</sup>) 併用 cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>)，或 pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 併用 cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>)、或 gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) 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 $\geq 65$  歲及 10%病人 $\geq 75$  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 $\geq 50\%$ 、29%病人腫瘤組織學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。

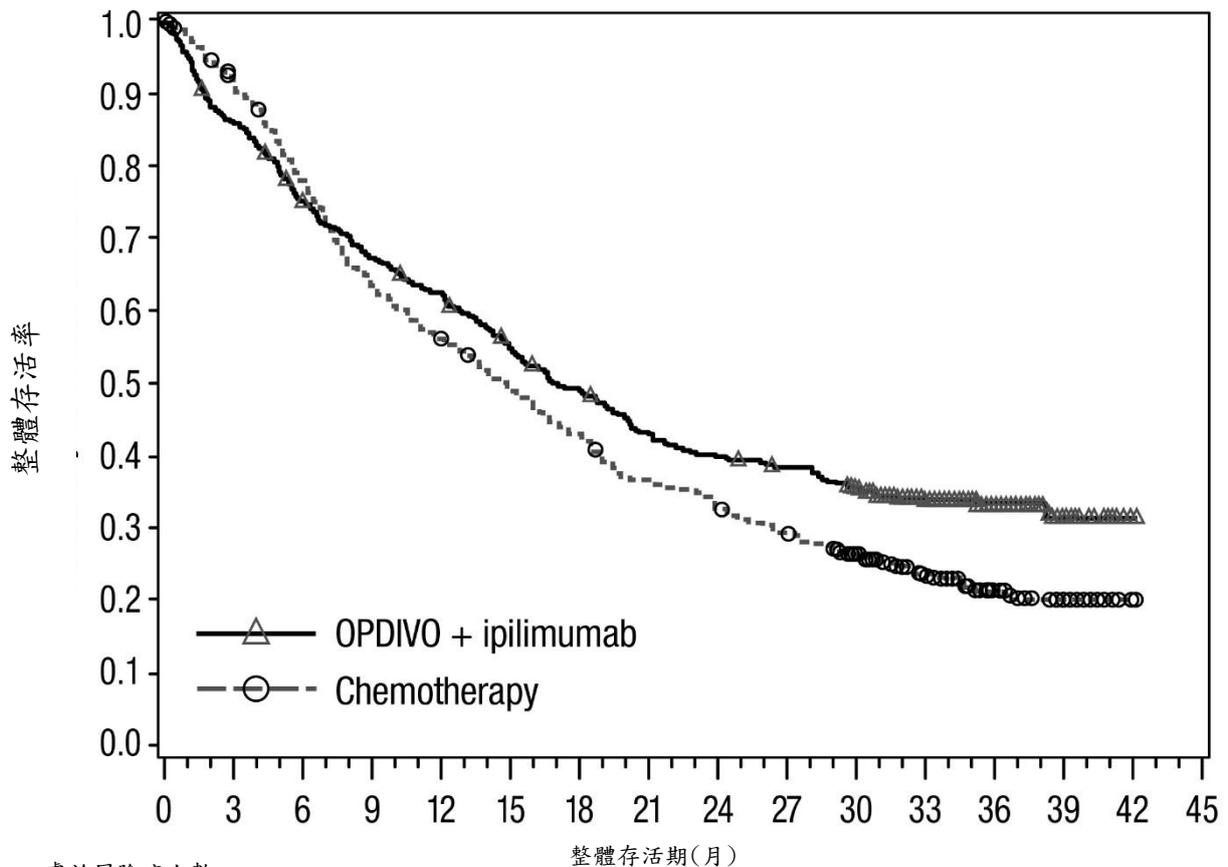
試驗結果顯示，腫瘤 PD-L1 表現 $\geq 1\%$ 的病人，相較於接受含鉑雙藥化學治療，隨機分配接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療在整體存活期(OS)上具有統計顯著效益。療效結果見表 54 及圖 6。

表 54：療效結果 (PD-L1 $\geq 1\%$ ) – 試驗 CA209227

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (396 名)	化學治療 (397 名)
<b>整體存活期</b>		
事件(%)	258 (65.2)	298 (75.1)
中位數(月) (95% CI)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
風險比(97.72% CI) <sup>a</sup>	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)
<b>無惡化存活期</b>		
事件(%)	288 (72.7)	286 (72.0)
風險比(95% CI) <sup>a</sup>	0.82 (0.69, 0.97)	

中位數(months) <sup>b</sup> (95% CI)	5.1 (4.07, 6.31)	5.6 (4.63, 5.82)
<b>整體反應率(%)<sup>c</sup></b>	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)
<b>反應持續時間</b>		
中位數(月) (95% CI) <sup>b</sup>	23.2 (15.2, 32.2)	6.2 (5.6, 7.4)
持續時間 $\geq$ 12 個月所占% <sup>d</sup>	64	28
持續時間 $\geq$ 24 個月所占% <sup>d</sup>	49	11
<sup>a</sup> 從分層 Cox 比例危險模型而得。		
<sup>b</sup> 以 Kaplan-Meier 估算。		
<sup>c</sup> 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。		
<sup>d</sup> 反應持續時間依據 Kaplan-Meier 估算。		

圖 6：整體存活期(PD-L1 ≥ 1%)—試驗 CA209227



處於風險病人數

OPDIVO + ipilimumab

396 341 295 264 244 212 190 165 153 145 129 91 41 9 1 0

Chemotherapy

397 358 306 250 218 190 166 141 126 112 93 57 22 6 1 0

### 轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)之第一線治療：併用 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/m<sup>2</sup>；或 cisplatin

75 mg/m<sup>2</sup> 與 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>，鱗狀非小細胞肺癌的含鉑雙藥化療則為 carboplatin (AUC 6)與 paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>。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 55 所示。

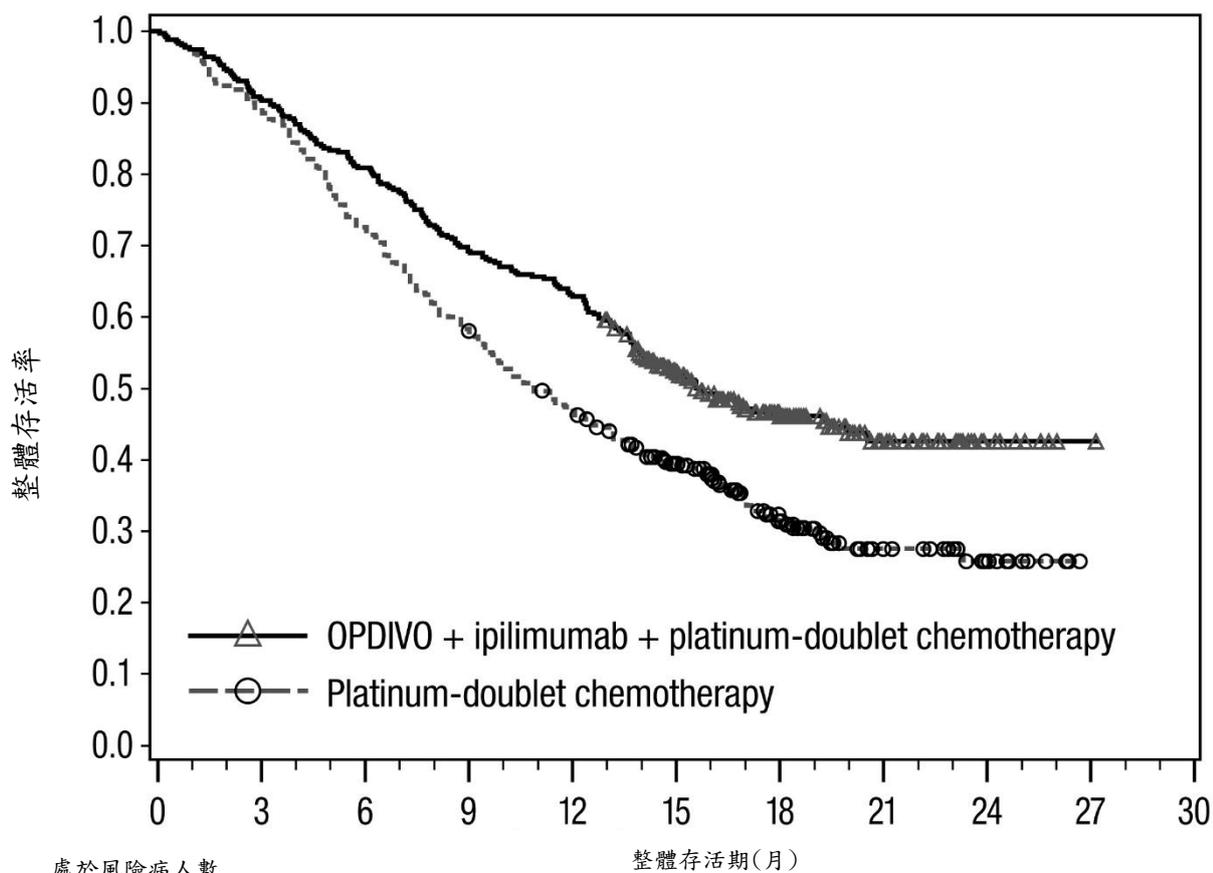
表 55：療效結果-試驗 CA2099LA

	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)
<b>整體存活期</b>		
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)
風險比 (96.71% CI) <sup>a</sup>	0.69 (0.55, 0.87)	
分層對數等級檢定 p-值 <sup>b</sup>	0.0006	
6 個月時的比例 (95% CI)	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)
<b>由 BICR 評估而得的無惡化存活期</b>		
事件(%)	232 (64.3)	249 (69.6)
風險比 (97.48% CI) <sup>a</sup>	0.70 (0.57, 0.86)	
分層對數等級檢定 p-值 <sup>c</sup>	0.0001	

中位數(月) <sup>d</sup> (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(%) <sup>e</sup> (95% CI) <sup>e</sup>	38 (33, 43)	25 (21, 30)
分層 CMH 檢定 p-值 <sup>f</sup>	0.0003	
完全反應(%)	7 (1.9)	3 (0.8)
部分反應(%)	129 (35.7)	87 (24.3)
<b>由 BICR 評估的反應持續時間</b>		
中位數(月) (95% CI) <sup>d</sup>	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)
持續時間≥6 個月所占% <sup>g</sup>	74	41
<p><sup>a</sup> 依據分層 Cox 比例危險模型而得。</p> <p><sup>b</sup> p 值為與本期中分析分配的 <math>\alpha</math> 值 0.033 作比較。</p> <p><sup>c</sup> p 值為與本期中分析分配的 <math>\alpha</math> 值 0.0252 作比較。</p> <p><sup>d</sup> 以 Kaplan-Meier 估算。</p> <p><sup>e</sup> 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。</p> <p><sup>f</sup> p 值為與本期中分析分配的 <math>\alpha</math> 值 0.025 作比較。</p> <p><sup>g</sup> 反應持續時間依據 Kaplan-Meier 估算。</p>		

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則為 10.9 個月(95% 信賴區間: 9.5, 12.5) (圖 7)。

圖 7：整體存活期－試驗 CA2099LA



	處於風險病人數										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
OPDIVO + ipilimumab + platinum-doublet chemotherapy	361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Platinum-doublet chemotherapy	358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

## 轉移性或復發性非鱗狀非小細胞肺癌 (Non-Squamous NSCLC) 之第一線治療：併用 carboplatin、paclitaxel 及 bevacizumab

試驗 ONO-4538-52 是一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為不曾接受化學治療且不適合接受放射線治療的第 IIIB/IV 期或復發性非小細胞肺癌病人。試驗納入的病人 (20 歲或以上) 經組織學證實患有第 IIIB/IV 期或復發性 NSCLC (依據第 7 版國際抗癌聯盟 [UICC] TNM 分期)、ECOG 體能狀態分數為 0 分或 1 分且先前不曾接受抗癌治療。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 或 ROS1 轉位基因突變、有未經治療的腦轉移、癌性腦膜炎、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前至少 14 天已回復至基期且經電腦斷層(CT)/磁共振造影(MRI)掃描證實無疾病惡化，則符合資格。

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 3 週一次化學治療；或
- 每 3 週一次併用安慰劑和化學治療。

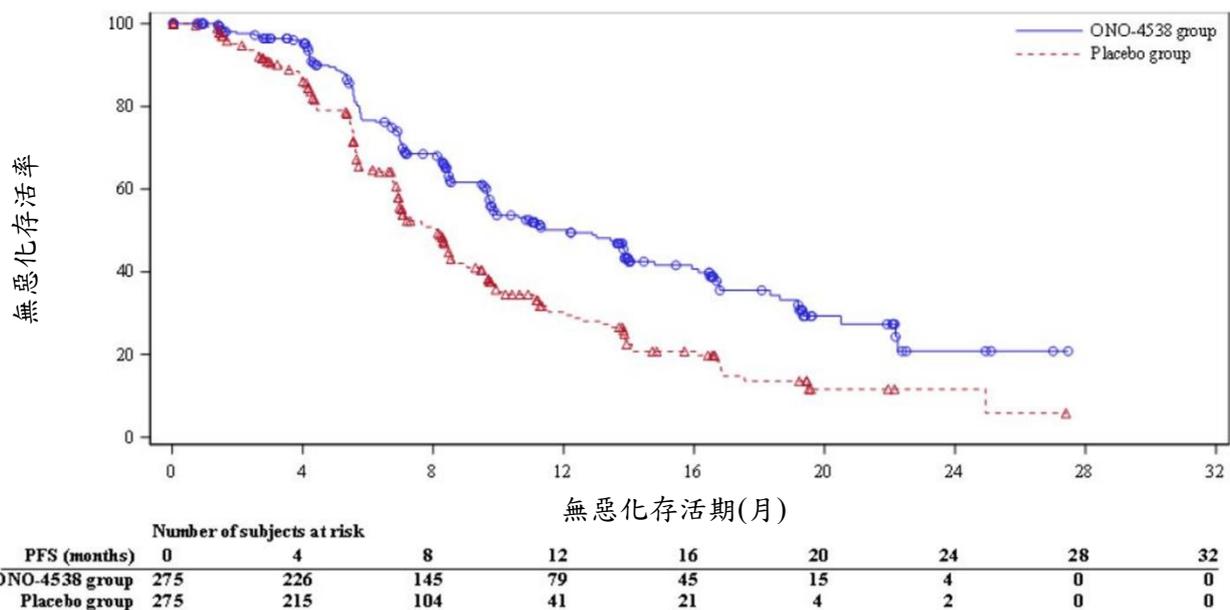
病人接受每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 或安慰劑連續靜脈輸注 30 分鐘併用每 3 週一次包含 carboplatin (AUC 6)、paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) 及 bevacizumab (15 mg/kg) 之化學治療，至多 6 個週期。之後給予每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 或安慰劑連續靜脈輸注給藥 30 分鐘併用每 3 週一次 bevacizumab (15 mg/kg)。併用治療期間，OPDIVO 先給藥，OPDIVO 輸注完畢後至少間隔 30 分鐘才開始給予化學治療。

試驗治療持續至疾病惡化或出現無法接受的毒性。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。因化學治療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 48 週為每 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。主要療效指標為由獨立放射線造影評估委員會 (IRRC) 評估的無惡化存活期 (PFS)。

總共有 550 名病人隨機分配接受 OPDIVO 併用化學治療 (275 名) 或安慰劑併用化學治療 (275 名)。Nivolumab 治療組的年齡中位數為 66 歲 (範圍：27 至 85 歲) 且 52% 病人  $\geq$  65 歲及 10% 病人  $\geq$  75 歲、100% 為亞洲人、75% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (47%) 或 1 分 (53%)、56% 病人的 PD-L1 表現  $\geq$  1% 及 13% 病人有腦轉移，以及 78% 病人以前/目前有抽菸。

主要療效指標之無惡化存活期中位數於 nivolumab+化學治療組為 12.12 (96.37% CI: 9.76 – 14.00) 個月，安慰劑+化學治療組為 8.11 (96.37% CI: 6.97–8.54) 個月，nivolumab+化學治療組相較於安慰劑+化學治療組其 PFS 達到統計學上有意義之延長 (風險比：0.56 [96.37% CI: 0.43–0.71],  $p < 0.0001$  [分層對數等級檢定]，數據收集截止日為 2020 年 2 月 10 日) (圖 8)。

**圖 8：無惡化存活期—試驗 ONO-4538-52**



### 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/m<sup>2</sup> (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治療腦轉移的病人。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。

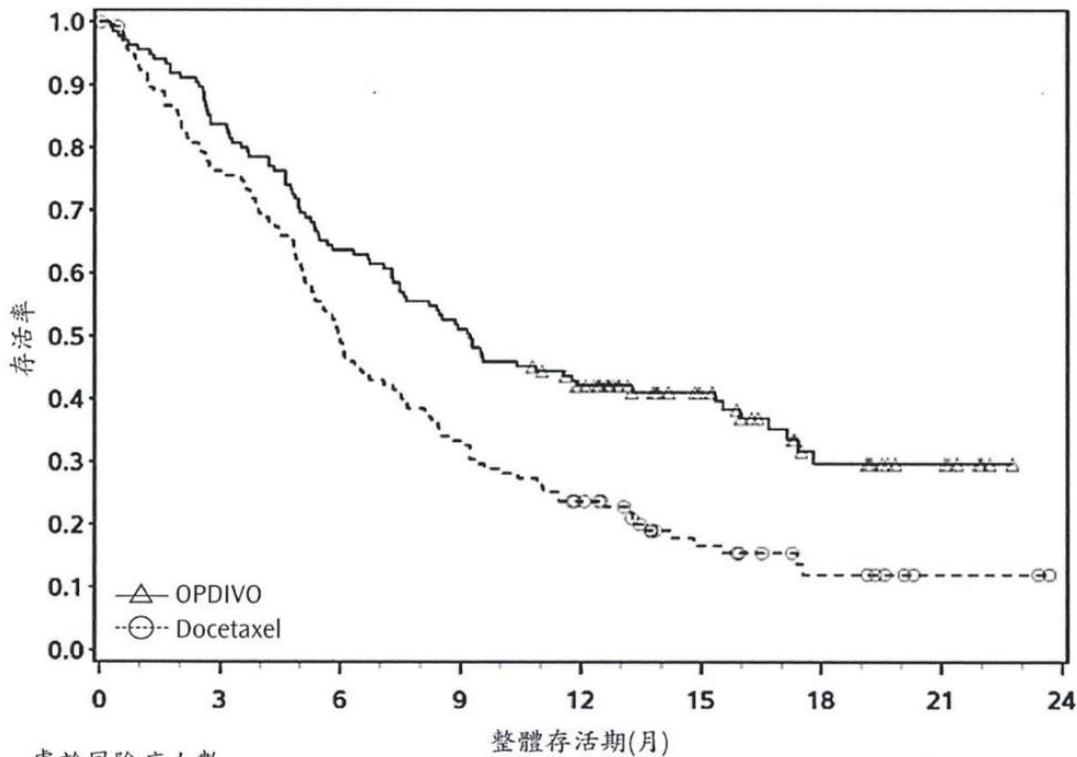
依據本試驗預先設定的期中分析(當觀察到 199 起事件發生時，占最終分析預定事件數的 86%) 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 docetaxel 治療組病人在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善 (表 56 和圖 9)。

表 56：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) <sup>a</sup>	(7.3, 13.3)	(5.1, 7.3)
風險比 (95% CI) <sup>a</sup>	0.59 (0.44, 0.79)	
p 值 <sup>b, c</sup>	0.0002	
<b>客觀反應率</b>	27 (20%)	12 (9%)
(95% CI)	(14, 28)	(5, 15)
p 值 <sup>d</sup>	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)
<b>無惡化存活期</b>		
疾病惡化或死亡(%)	105 (78%)	122 (89%)
中位數(月)	3.5	2.8
風險比 (95% CI) <sup>a</sup>	0.62 (0.47, 0.81)	
p 值 <sup>b</sup>	0.0004	
<sup>a</sup> 依據比例風險模型分層而得。 <sup>b</sup> 依據分層對數等級檢定而得。 <sup>c</sup> p 值在此期中分析上是與 $\alpha$ 值 0.0315 比較。 <sup>d</sup> 依據 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定分層而得。		

圖 9： 整體存活期 - 試驗 CA209017



處於風險病人數	整體存活期(月)								
OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

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 陰性次族群之存活風險比為 0.58 (95% CI: 0.37, 0.92)，PD-L1 陽性次族群之存活風險比為 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適當標靶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/m<sup>2</sup> (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%)

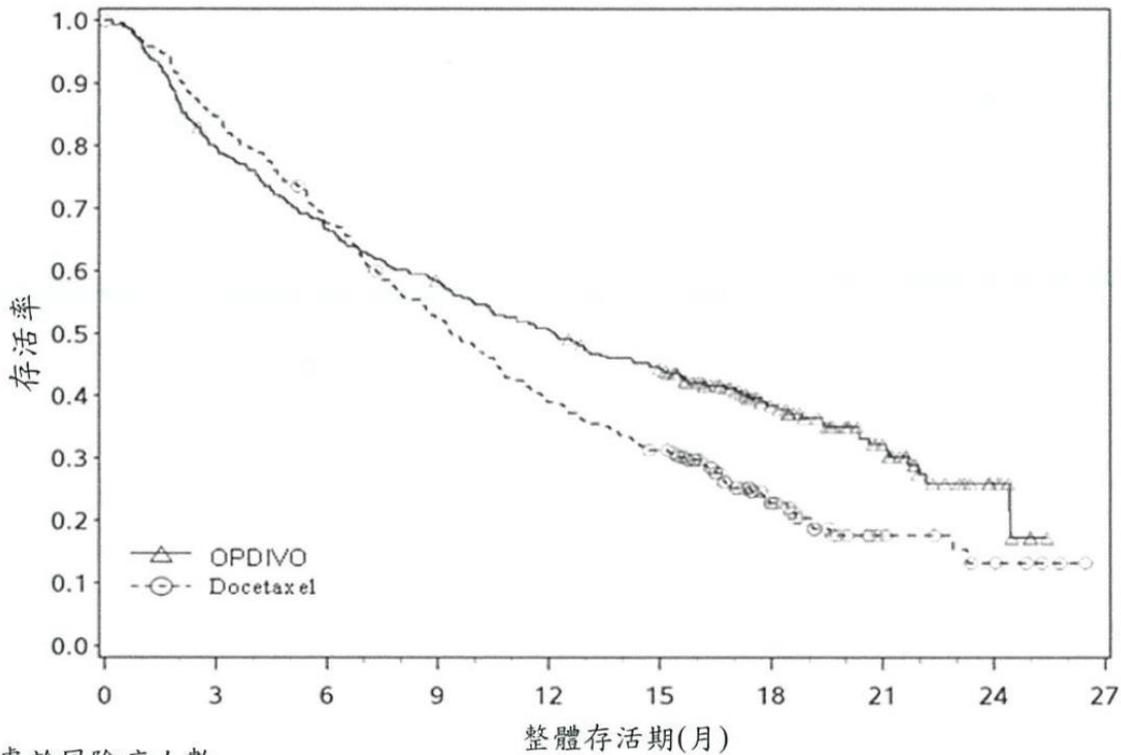
及全球其他地區(17%)。基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (31%)或 1 分 (69%)，79%病人以前/現在有抽菸，3.6%病人為間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因重組的非小細胞肺癌(NSCLC)，14%病人為表皮生長因子受體(EGFR)突變之非小細胞肺癌(NSCLC)，12%為先前曾接受過治療的腦轉移病人。先前的治療包括含鉑雙重化療 (100%)及 40%病人曾在第一線治療中接受維持治療。組織學亞型包括腺癌(93%)、大細胞癌 (2.4%)及支氣管肺泡癌(0.9%)。

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 57 和圖 10)。

**表 57：試驗 CA209057 療效結果**

	<b>OPDIVO (292 名)</b>	<b>Docetaxel (290 名)</b>
<b>整體存活期</b>		
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)
風險比 (95%信賴區間) <sup>c</sup>	0.73 (0.60, 0.89)	
p 值 <sup>a,b</sup>	0.0015	
<b>客觀反應率</b>	56 (19%)	36 (12%)
(95%信賴區間)	(15, 24)	(9, 17)
p 值 <sup>d</sup>	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)
<b>無惡化存活期</b>		
疾病惡化或死亡 (%)	234 (80%)	245 (84%)
中位數(月)	2.3	4.2
風險比 (95%信賴區間) <sup>c</sup>	0.92 (0.77, 1.11)	
p 值 <sup>a</sup>	0.39	
<sup>a</sup> 依據分層對數等級檢定而得。		
<sup>b</sup> 將 p 值與為本項期中分析分配的 $\alpha$ 值 0.0408 比較。		
<sup>c</sup> 依據比例危險模型分層而得。		
<sup>d</sup> 依據 Cochran-Mantel-Maenszel 檢定分層而得。		

**圖 10：整體存活期 - 試驗 CA209057**



處於風險病人數		整體存活期(月)									
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，獲得回溯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  $\geq 1\%$  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  $\geq 1\%$  且 <5% 呈染色陽性的病人比例為 26% (246 名中有 65 名)。腫瘤細胞  $\geq 5\%$  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  $\geq 10\%$  呈染色陽性的病人比例為 67% (246 名中有 165 名)。從圖 11 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 12 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 11：森林圖 (Forest Plot)：依 PD-L1 表現之整體存活期- 試驗 CA209057

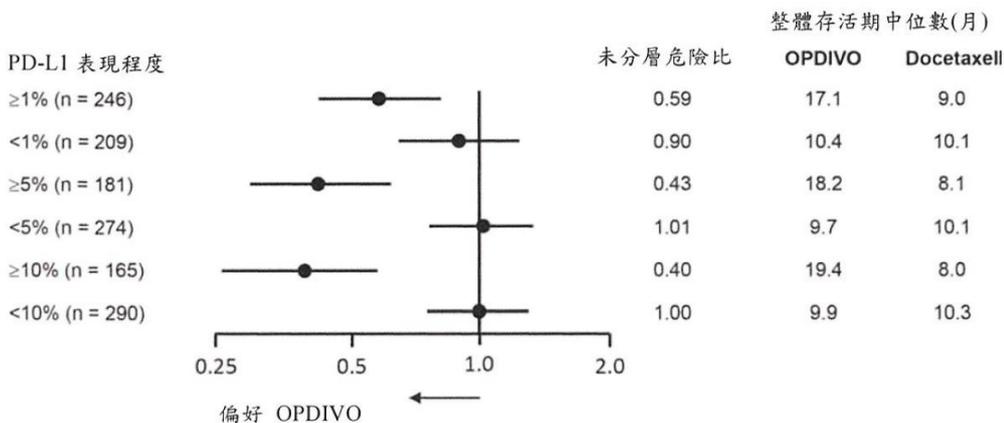
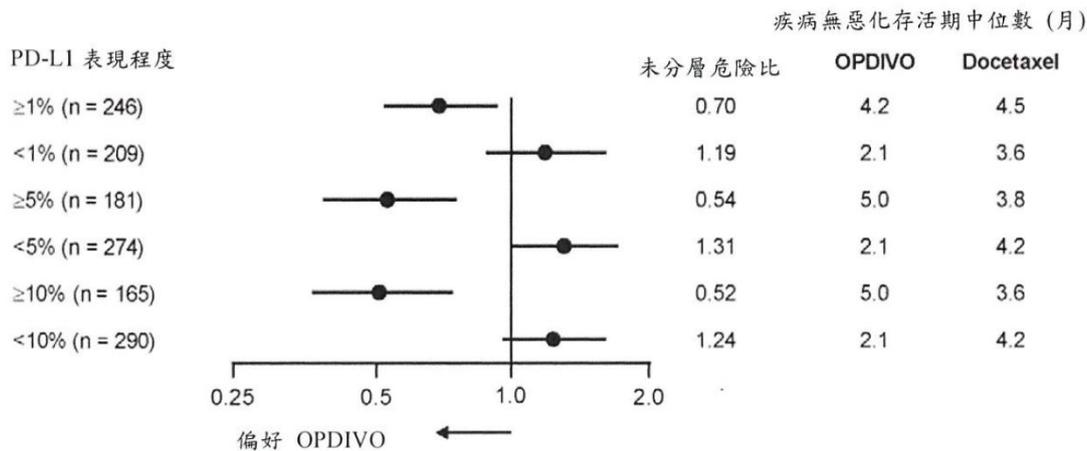


圖 12：森林圖 (Forest Plot)：依 PD-L1 表現之疾病無惡化存活期- 試驗 CA209057



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。

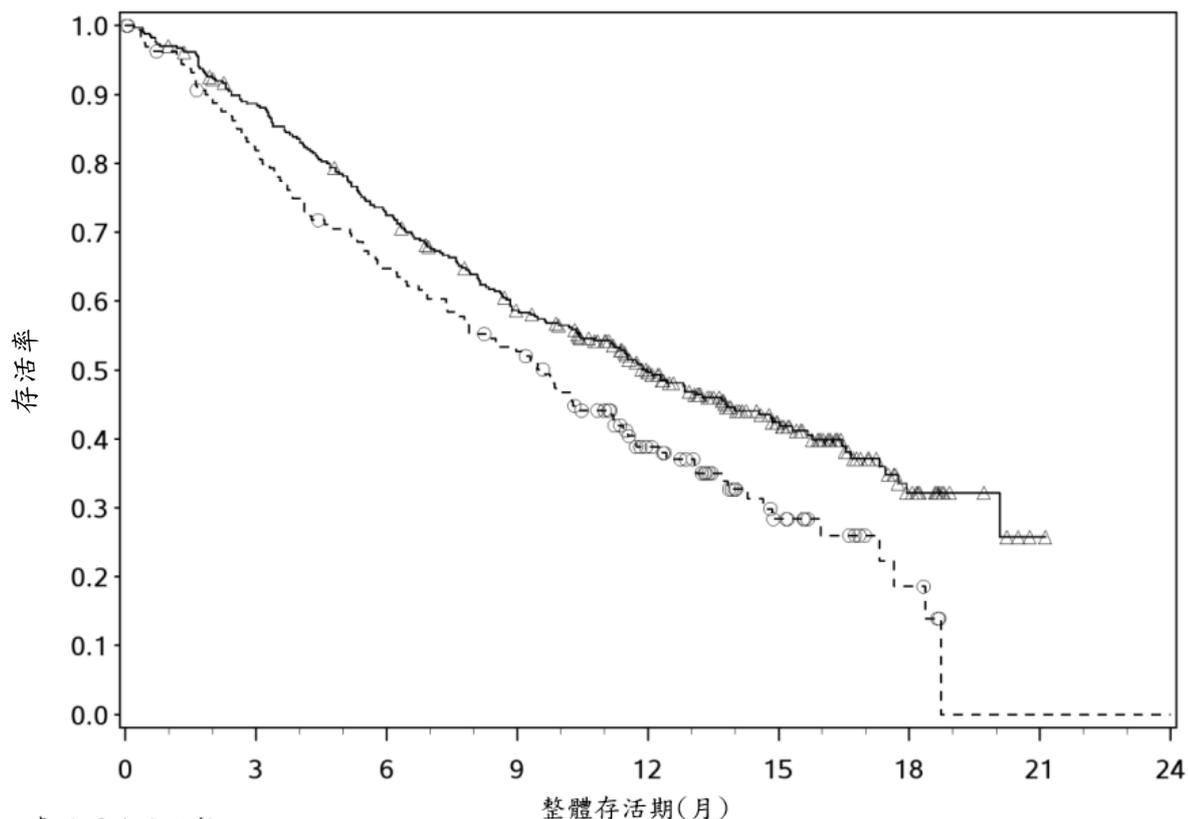
總共有 504 名病人以 2:1 比例，隨機分配方式，接受每 2 週一次 nivolumab 3 mg/kg (338 名) 連續靜脈輸注 60 分鐘，或每 3 週一次 docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (166 名)。只要可觀察到臨床效益，就會持續給予治療，或直到治療不耐受為止。腫瘤評估在隨機分組後每 6 週進行一次。主要療效結果指標為整體存活期(OS)。次要療效結果指標為試驗主持人根據 RECIST 第 1.1 版評估的客觀反應率(ORR)及無惡化存活期(PFS)。

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 歲者占了 25.2%，≥75 歲者占了 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%)者占了 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 13 所示為整體存活期(OS)的 Kaplan-Meier 曲線

圖 13：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，風險比為 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 58。

表 58：試驗 CA209078 療效結果

	Nivolumab (338 名)	Docetaxel (166 名)
<b>ITT 族群</b>		
<b>整體存活期</b>		
事件數(%)	192 (56.8%)	109 (65.7%)
風險比 <sup>a</sup>	0.68	
95%CI	(0.54, 0.87)	
p 值	0.0017 <sup>b</sup>	
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)
<b>已確認的客觀反應率</b>	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 <sup>c</sup>	
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%)
<b>反應持續時間中位數</b>		
月(最小值, 最大值)	NA (2.3, 19.2 <sup>+</sup> )	5.29 (2.2 <sup>+</sup> , 8.6 <sup>+</sup> )
<b>無惡化存活期</b>		
事件	270 (79.9%)	134 (80.7%)
風險比	0.77	
95%CI	(0.62, 0.95)	
p 值	0.0147 <sup>b</sup>	
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		
<sup>a</sup> 從分層 Cox 比例危險模型而得。		
<sup>b</sup> p 值依分層對數等級檢定而得。		
<sup>c</sup> 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 59：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	
<b>整體存活期(ITT)</b>	<b>事件數 (病人數)</b>		<b>未分層風險比 (95%CI)</b>
<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)	
<b>整體存活期(非鱗狀細胞)</b>			
<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)	
<b>整體存活期(鱗狀細胞)</b>			
<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)	

## 12.5 惡性肋膜間皮瘤

試驗 CA209743 是一項隨機分配、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有手術無法切除的惡性肋膜間皮瘤病人。試驗納入的病人經組織學證實且先前未曾接受治療的惡性肋膜間皮瘤病人，首次治療前 14 天內沒有接受緩和性放射治療。本試驗排除患有間質性肺病、活躍自體免疫疾病、需接受全身性免疫抑制劑治療的病症，及活躍腦轉移的病人。

病人隨機分配(1:1)給予：

- 每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 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 分鐘至多治療 2 年，或
- 每 3 週一次 cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> 和 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>，或 carboplatin 5 AUC 和 pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> 至多 6 個週期。

隨機分組的分層因子為腫瘤組織學(上皮樣相對於肉瘤樣或混合組織學亞型)及性別(男性相對於女性)。試驗治療持續至多 2 年或直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。因 ipilimumab 所引起的不良反應而停止併用治療的病人，在本試驗中可繼續接受 OPDIVO 單一藥物治療。若病人的臨床狀況穩定且試驗醫師認為具臨床效益，則疾病惡化後仍可繼續接受治療。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試驗治療停藥為止。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盲性獨立中央審查(BICR)依調整後的 RECIST 標準評估而得的 PFS、ORR 及反應持續時間。

共有 605 名病人隨機給予 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療(303 名)或化學治療(302 名)。年齡中位數為 69 歲 (範圍：25 至 89 歲)且 72% 病人 ≥ 65 歲及 26% 病人 ≥ 75 歲、85% 為白人、11% 為亞洲人，及 77% 為男性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(40%)或 1 分(60%)，35% 病人為第 III 期疾病及 51% 病人為第 IV 期疾病，75% 病人為上皮樣及 25% 為非上皮樣組織學，75% 病人有腫瘤 PD-L1 表現 ≥ 1% 及 22% 病人有腫瘤 PD-L1 表現 < 1%。

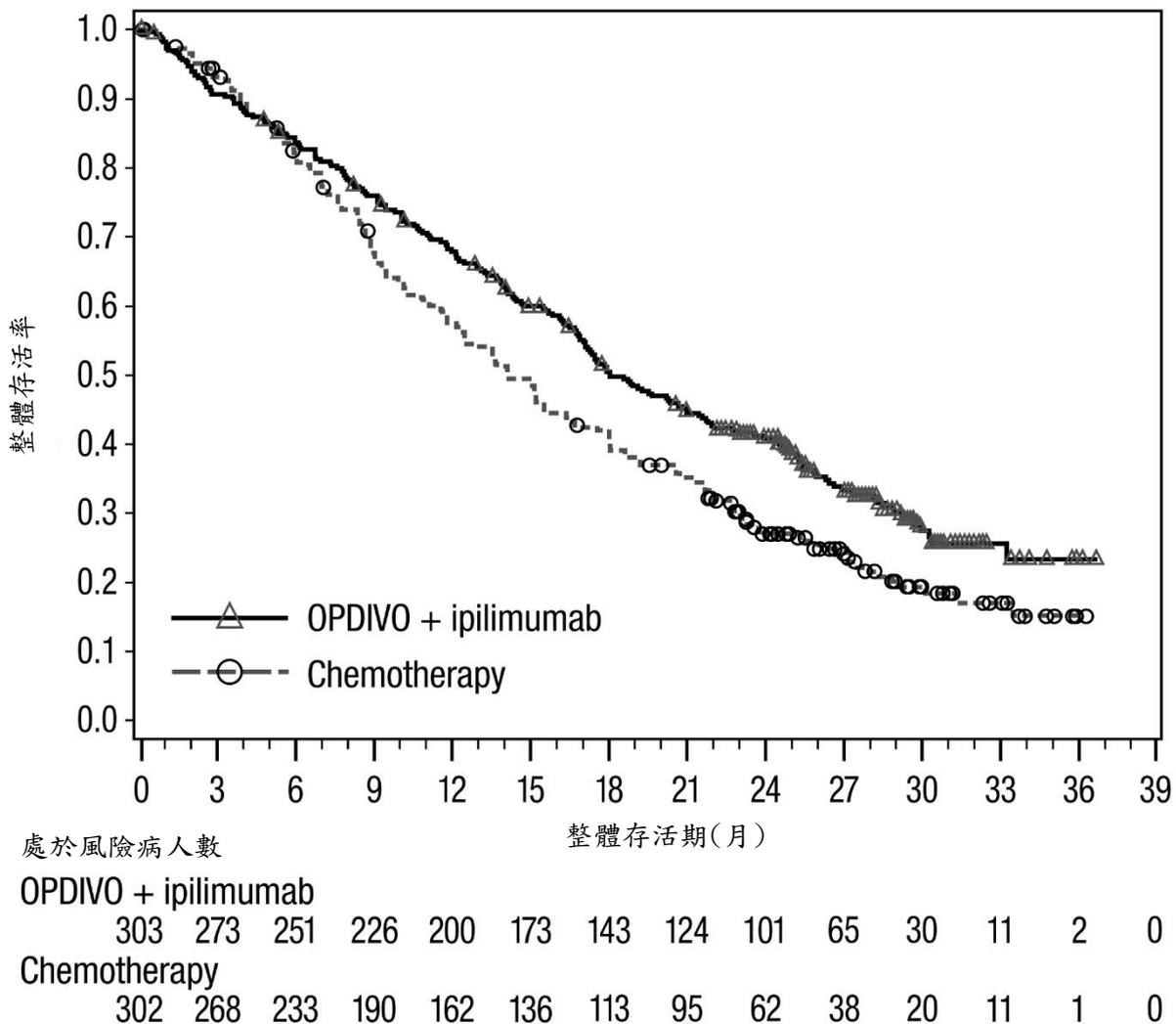
本試驗證實，隨機分組中接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療的病人相較於接受化學治療者，在整體存活期(OS)上為具有統計意義之顯著改善。根據預先設定之期中分析的療效結果見表 60 及圖 14。

表 60：療效結果 – 試驗 CA209743

	OPDIVO 併用 Ipilimumab (303 名)	化學治療 (302 名)
<b>整體存活期<sup>a</sup></b>		
事件(%)	200 (66)	219 (73)
中位數(月) <sup>b</sup> (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
風險比(95% CI) <sup>c</sup>	0.74 (0.61, 0.89)	
分層對數等級檢定 p-值 <sup>d</sup>	0.002	
<b>無惡化存活期</b>		

事件(%)	218 (72)	209 (69)
風險比(95% CI) <sup>c</sup>	1.0 (0.82, 1.21)	
中位數(月) <sup>b</sup> (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
整體反應率(%) <sup>e</sup>	40%	43%
(95% CI)	(34, 45)	(37, 49)
<b>反應持續時間</b>		
中位數(月) <sup>b</sup> (95% CI)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)
<sup>a</sup> 期中分析時，發生了 419 例死亡(佔最終分析所需的死亡事件 89%)。 <sup>b</sup> 以 Kaplan-Meier 估算。 <sup>c</sup> 依據分層 Cox 比例風險模型而得。 <sup>d</sup> p 值在此期中分析為與 $\alpha$ 值 0.0345 作比較。 <sup>e</sup> 根據 BICR 確認之反應。		

圖 14：整體存活期 - 試驗 CA209743



在一基於組織學的預先設定探索性分析中，具上皮樣組織學的次族群病人其整體存活率(OS)危險比為 0.85 (95%CI: 0.68, 1.06)，在 OPDIVO 與 ipilimumab 併用治療組之 OS 中位數為 18.7 個月而在化學治療組則為 16.2 個月。具非上皮樣組織學的次族群病人其整體存活率(OS)危險比為 0.46 (95%CI: 0.31, 0.70)，在 OPDIVO 與 ipilimumab 併用治療組之 OS 中位數為 16.9 個月而在化學治療組則為 8.8 個月。

## 12.6 腎細胞癌

### 過去未曾接受過治療的腎細胞癌

#### CA209214

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%的病人分別占了 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 61 及圖 15)。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。

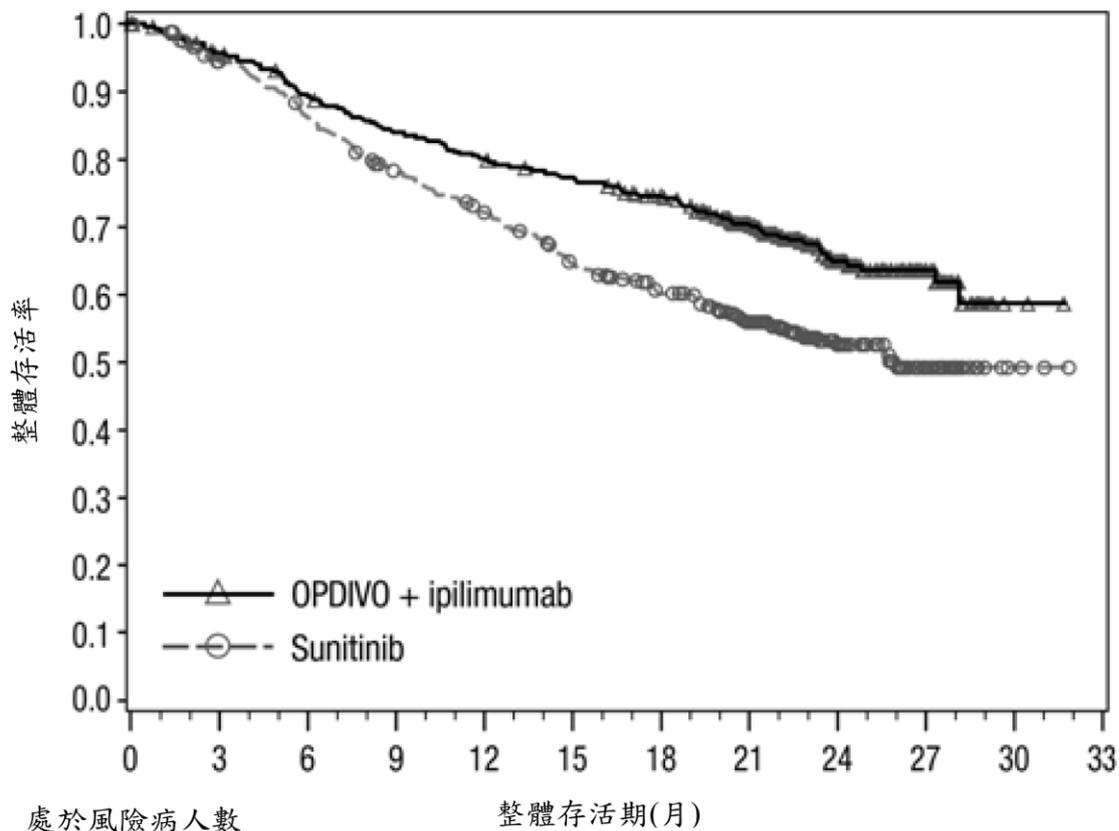
試驗 CA209214 療效結果呈現於表 61。

表 61：療效結果-試驗 CA290214

	中度/重度風險	
	OPDIVO 併用 Ipilimumab (425 名)	Sunitinib (422 名)
<b>整體存活期</b>		
死亡(%)	140 (32.9)	188 (44.5)
存活期中位數(月)	無法估計	25.9
風險比 (99.8%CI) <sup>a</sup>	0.63 (0.44, 0.89)	
p 值 <sup>b,c</sup>	<0.0001	
<b>確認之客觀反應率 (95% CI)</b>	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)

p 值 <sup>d, e</sup>	<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)
<b>無惡化存活期</b>		
疾病惡化或死亡 (%)	228 (53.6)	228 (54.0)
中位數(月)	11.6	8.4
風險比 (99.1% CI) <sup>a</sup>	0.82 (0.64, 1.05)	
p 值 <sup>b</sup>	NS <sup>f</sup>	
<p><sup>a</sup> 依據比例風險模型分層而得。</p> <p><sup>b</sup> 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p><sup>c</sup> p 值與 <math>\alpha</math> 值 0.002 作比較以達到統計意義。</p> <p><sup>d</sup> 依據 DerSimonian-Laird 檢定分層而得。</p> <p><sup>e</sup> p 值與 <math>\alpha</math> 值 0.001 作比較以達到統計意義。</p> <p><sup>f</sup> p 值與 <math>\alpha</math> 值 0.009 作比較無統計意義。</p>		

圖 15：整體存活期 (中度/重度風險族群)-試驗 CA209214



處於風險病人數	整體存活期(月)											
OPDIVO + ipilimumab	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

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 之風險比為 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。

### CA2099ER

試驗 CA2099ER(NCT03141177)是以 OPDIVO 併用 cabozantinib 或 sunitinib 治療先前未曾接受治療之晚期 RCC 病人進行的隨機分配、開放標示試驗。試驗 CA2099ER 排除患有自體免疫疾病或其他需要全身性免疫抑制療法治療之健康狀況的病人。依據 IMDC 預後分數 (低度 vs. 中度 vs. 重度風險)、PD-L1 腫瘤表現量( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ 或中度)和所在區域(美國/加拿大/西歐/北歐 vs.其他)對病人進行分層。

病人經隨機分配至每 2 週一次 OPDIVO 240 mg 靜脈輸注 30 分鐘和每日口服一次 (n=323) cabozantinib 40 mg, 或在 6 週週期的前 4 週期間每日口服一次 sunitinib 50 mg (治療 4 週, 接著停藥 2 週)(n=328)。繼續治療至符合 RECIST 1.1 版的疾病惡化標準或出現無法接受的毒性。若病人的臨床狀況穩定並經試驗主持人認定治療具有臨床助益, 則允許在符合 RECIST 定義的疾病惡化之後繼續接受治療。腫瘤評估是在基期和隨機分組後第 12 週進行, 然後每 6 週進行一次, 直到第 60 週, 之後改為每 12 週進行一次。

試驗族群的特徵為: 年齡中位數 61 歲 (範圍: 28 至 90 歲), 其中 38%  $\geq 65$  歲、10%  $\geq 75$  歲。大多數病人為男性 (74%) 和白人 (82%), 分別有 23% 和 77% 病人的基期 KPS 為 70%-80% 和 90% - 100%。病人的 IMDC 風險類別分布為: 22%低風險、58%中度風險 和 20%重度風險。

主要療效評估指標為 PFS (由 BICR 評估), 其他療效評估指標為 OS 和 ORR (由 BICR 評估)。此項試驗顯示, 與 sunitinib 相較, 隨機分配至 OPDIVO 和 cabozantinib 組之病人的 PFS、OS 和 ORR 皆出現具有統計顯著性的改善。根據 IMDC 風險類別和 PD-L1 腫瘤表現狀態分層後, 各個亞群中, 觀察 PFS 皆得一致結果。療效結果如表 62 及圖 16 和圖 17 所示。

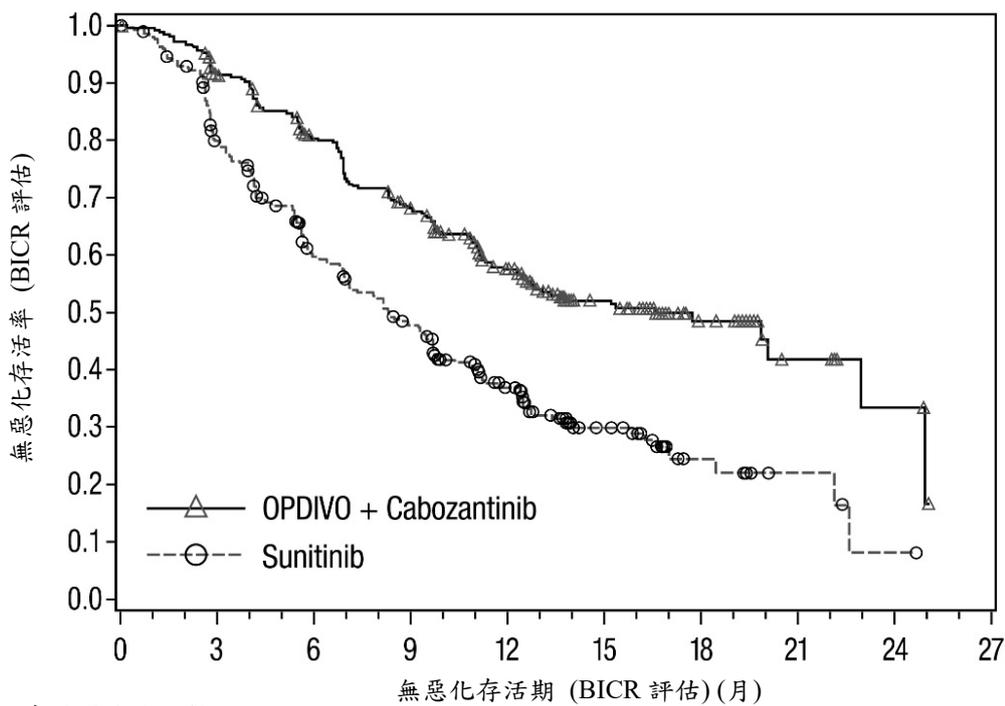
表 62: 試驗 CA2099ER 的療效結果

	OPDIVO 併用 Cabozantinib (323 名)	Sunitinib (328 名)
無惡化存活期		
疾病惡化或死亡(%)	144 (45)	191 (58)
PFS 中位數(月) <sup>a</sup> (95% CI)	16.6 (12.5, 24.9)	8.3 (7.0, 9.7)
風險比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.51 (0.41, 0.64)	
p 值 <sup>c,d</sup>	<0.0001	
整體存活期		
死亡 (%)	67 (21)	99 (30)
中位數 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	NR <sup>e</sup>	NR (22.6, NR <sup>e</sup> )
風險比 (98.89% CI) <sup>b</sup>	0.60 (0.40, 0.89)	
p 值 <sup>c,d,f</sup>	0.0010	
確認的客觀反應率 (95% CI) <sup>g</sup>	55.7% (50.1, 61.2)	27.1% (22.4, 32.3)
p 值 <sup>h</sup>	<0.0001	
完全反應(CR)	26 (8%)	15 (4.6%)

部分反應(PR)	154 (48%)	74 (23%)
反應持續時間中位數 (月)(95% CI) <sup>a</sup>	20.2 (17.3, NR) <sup>e</sup>	11.5 (8.3, 18.4)

<sup>a</sup> 根據 Kaplan-Meier 估計值。  
<sup>b</sup> 分層 Cox 比例風險模型。  
<sup>c</sup> 根據分層對數等級檢定。  
<sup>d</sup> 來自分層對數等級檢定的雙尾 p 值。  
<sup>e</sup> 無法計算  
<sup>f</sup> p 值在此期中分析為與  $\alpha$  值 0.0111 作比較。  
<sup>g</sup> 根據 Clopper 與 Pearson 方法計算信賴區間(CI)。  
<sup>h</sup> 來自 CMH 檢測的雙尾 p 值。

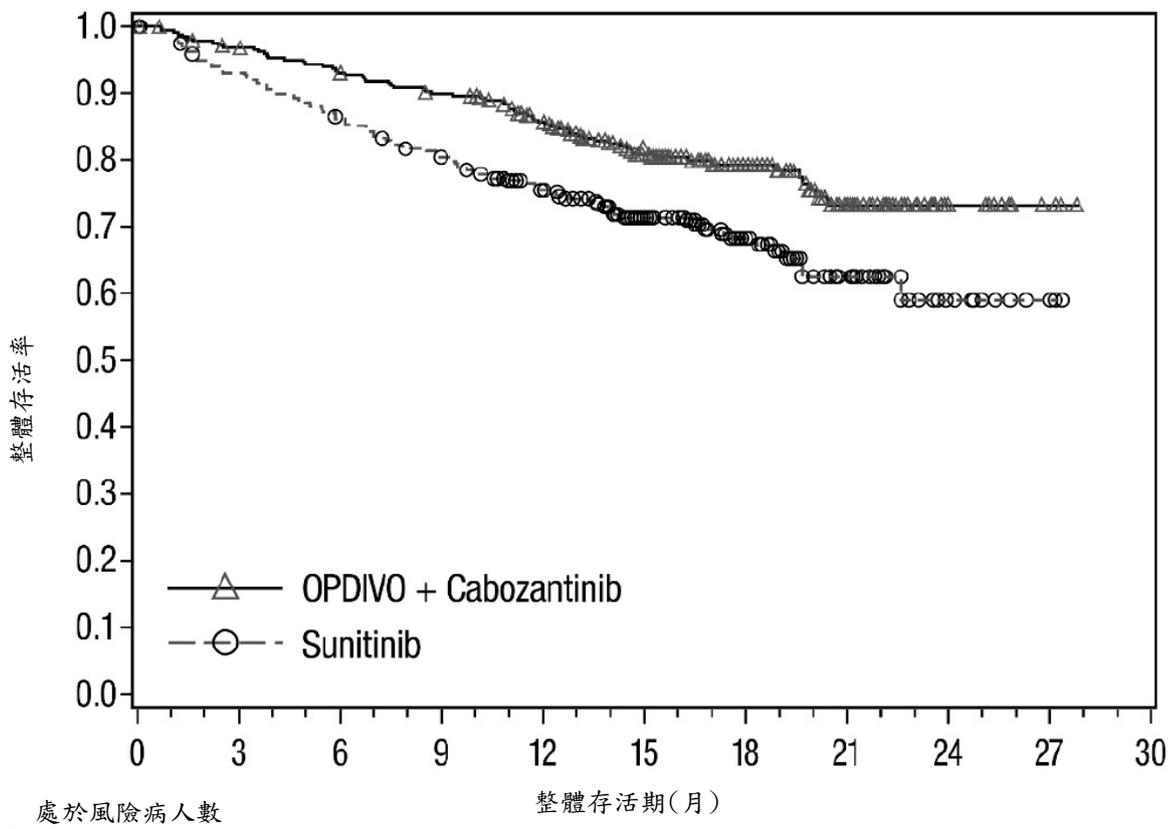
圖 16：試驗 CA2099ER 之無惡化存活期的 Kaplan-Meier 曲線



處於風險病人數

OPDIVO + Cabozantinib	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
Sunitinib	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

圖 17：試驗 CA2099ER 之整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
OPDIVO + Cabozantinib	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
Sunitinib	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

**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%)，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。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。

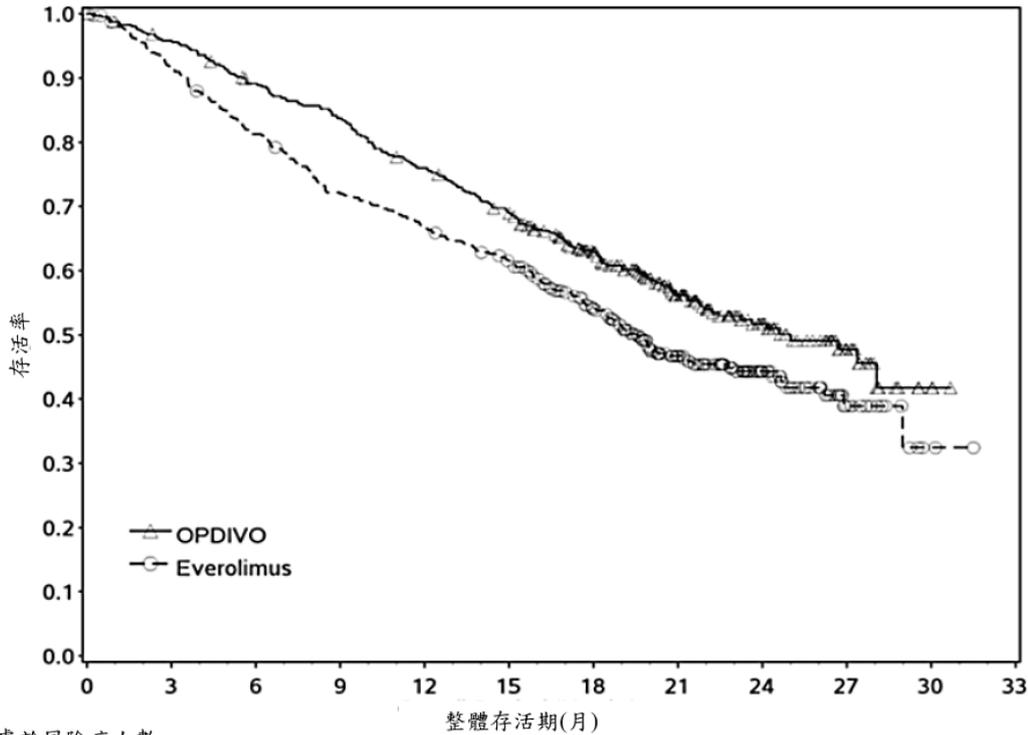
主要療效結果指標為整體存活期(OS)。依據本試驗預先設定的期中分析 (當觀察到 398 起事件發生時, 此占最終分析預定事件數的 70%) 結果顯示, 隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於 everolimus 治療組病人在 OS 上為具有統計意義之顯著改善 (表 61 及圖 18)。無論病人的 PD-L1 表現程度如何, 均可看出在 OS 上之效益。

其他指標, 包括已確認之客觀反應率也列入表 63。

**表 63：療效結果-試驗 CA209025**

	<b>OPDIVO (410 名)</b>	<b>Everolimus (411 名)</b>
<b>整體存活期</b>		
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)
風險比 (95%CI) <sup>a</sup>	0.73 (0.60, 0.89)	
p 值 <sup>b,c</sup>	0.0018	
<b>確認之客觀反應率 (95%CI)</b>	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)
<sup>a</sup> 依比例風險模型分層而得。 <sup>b</sup> 依據分層對數等級檢定而得。 <sup>c</sup> p 值在此期中分析為與 $\alpha$ 值 0.0148 作比較。		

**圖 18：整體存活期- 試驗 CA209025**



處於風險病人數	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
OPDIVO	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

## 12.7 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/m<sup>2</sup> 後，接著給予每週 IV 250 mg/m<sup>2</sup>
- 給予 methotrexate 每週 IV 40 - 60 mg/m<sup>2</sup>，或
- 給予 docetaxel 每週 IV 30 - 40 mg/m<sup>2</sup>。

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。

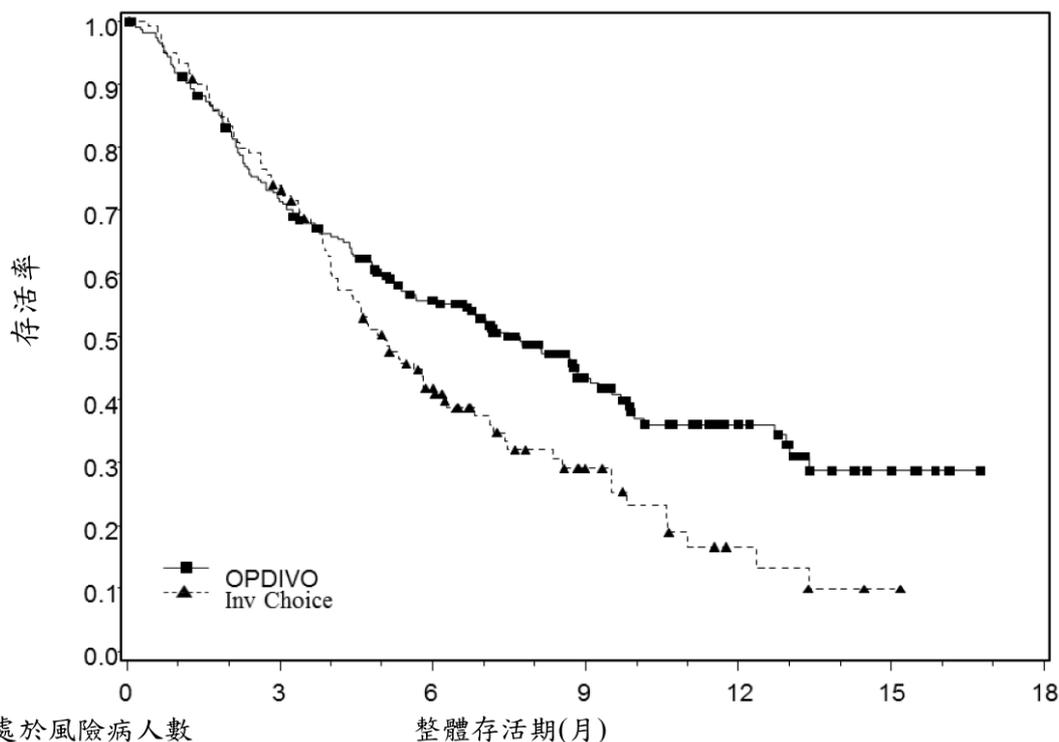
基期 ECOG 體能狀態分數為 0 分 (20%) 或 1 分(78%)，76%病人以前/目前有抽菸，90%病人有第 IV 期癌症，45%病人先前僅接受一種全身性藥物治療，其餘 55%病人先前曾接受兩種或更多種全身性藥物治療，且腫瘤為人類乳突病毒(HPV)-p16 陽性的病人比例為 25%，HPV-p16 陰性的病人比例為 24%，且 51%病人為未知狀態。

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 64 和圖 19)。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 64： CA209141 之整體存活期

	<b>OPDIVO (240 名)</b>	<b>由試驗醫師決定藥物組 (121 名)</b>
<b>整體存活期</b>		
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)
風險比 (95%CI) <sup>a</sup> p 值 <sup>b,c</sup>	0.70 (0.53, 0.92) 0.0101	
<sup>a</sup> 依據比例風險模型分層而得。 <sup>b</sup> 依據對數等級檢定分層而得。 <sup>c</sup> p 值在此期中分析為與 $\alpha$ 值 0.0227 作比較。		

圖 19： 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 陰性次族群之存活風險比為 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 陽性次族群之存活風險比為 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。

## 12.8 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碳擴散容量(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。

依據獨立放射線造影評估委員會(IRRC)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 65。

**表 65：接受過自體 HSCT 移植與移植後 Brentuximab Vedotin 治療之 cHL 病人療效**

	<b>試驗 CA209205 與 CA209039 (n=95)</b>
<b>客觀反應率，n (%)<sup>a</sup></b> (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)
<b>反應持續時間 (月)</b> 中位數 <sup>b</sup> (95% 信賴區間) 範圍 <sup>c</sup>	13.1 (9.5, NE) 0 <sup>+</sup> , 23.1 <sup>+</sup>
<b>反應發生時間 (月)</b> 中位數 範圍	2.0 0.7, 11.1
<p><sup>a</sup> 依據 2007 年修訂之國際工作小組標準</p> <p><sup>b</sup> 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。</p> <p><sup>c</sup> + 記號表示為設限值。</p>	

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 66。

**表 66：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 <sup>a, b</sup> (95%信賴區間) 範圍	NE (12.0, NE) 0 <sup>+</sup> , 23.1 <sup>+</sup>
反應發生時間 (月) 中位數 範圍	2.0 0.7, 11.1
<sup>a</sup> 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。	
<sup>b</sup> 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。	

## 12.9 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 67 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 67：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) <sup>a</sup> (範圍)	10.3 (1.9 <sup>+</sup> , 12.0 <sup>+</sup> )	7.6 (3.7, 12.0 <sup>+</sup> )	NE (1.9 <sup>+</sup> , 12.0 <sup>+</sup> )

<sup>a</sup> 從 Kaplan-Meier Curve 預估

### 高度復發風險之泌尿道上皮癌的輔助治療

試驗 CA209274 (NCT02632409) 是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，對於膀胱或上泌尿道(腎盂或輸尿管)患有泌尿道上皮癌的病人，在接受根治性切除術(R0)後120天內且有高度復發風險者，給予 OPDIVO 之輔助治療。高度復發風險的定義為1)病人曾接受cisplatin術前(neoadjuvant)化療且疾病分期為 ypT2-ypT4a 或 ypN+ 或 2)病人沒有接受cisplatin術前(neoadjuvant)化療、疾病分期為 pT3-pT4a 或 pN+ 且不符合接受或拒絕接受cisplatin輔助(adjuvant)化療。病人以 1:1 比例隨機接受每2週一次之靜脈輸注 OPDIVO 240 mg 或安慰劑，直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止，治療期間至多一年。病人依病理淋巴結狀態 ([N+] 相對於 [N0/x 且移除 < 10 個淋巴結] 相對於 [N0 且移除 ≥ 10 個淋巴結])、腫瘤細胞 PD-L1 表現 ([≥ 1%] 相對於 [< 1% / 不確定])，由中央實驗室使用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法作確認)，以及是否曾接受cisplatin術前輔助化療 ([是] 相對於 [否]) 進行分層。

試驗族群的特性為：年齡中位數 67 歲 (範圍：30 至 92 歲)；76% 為男性；76% 為白人、22% 為亞洲人、0.7% 為黑人，以及 0.1% 為美洲印地安人或阿拉斯加原住民。在 335 名 (47%) 患有淋巴結陽性的 UC 病人中，44 名 (6%) 病人患有非肌肉侵入性 (< pT2) 原發性腫瘤。ECOG 體能狀態為 0 分 (63%)、1 分 (35%) 或 2 分 (2%)。43% 病人先前曾接受cisplatin術前化療；57% 病人先前不曾接受cisplatin術前化療，其原因包括條件不符 (22%)、病人偏好 (33%) 及其他/未通報 (2%)。40% 病人的腫瘤 PD-L1 表現 ≥ 1%，21% 病人患有上泌尿道 UC。

主要療效指標為試驗主持人評估之無疾病存活期 (DFS)，評估對象為進入隨機分組的所有病人及腫瘤表現 PD-L1 ≥ 1% 的病人。DFS 的定義為至首次出現復發(局部泌尿道上皮、局部非泌尿道上皮，或遠端轉移)或死亡的時間。其他療效指標包括整體存活期(OS)。

根據事前指定的期中分析，試驗 CA209274 顯示進入隨機分組的所有病人以及腫瘤表現 PD-L1 ≥ 1% 的次族群病人中，OPDIVO 組相較於安慰劑組在 DFS 上獲得具統計意義之改善，如表 68 及圖 20 所示。

針對患有上泌尿道 UC 病人 (149 名) 所做的探索性次族群分析顯示，nivolumab 治療組相對於安慰劑組在 DFS 上並無改善。未分層的 DFS 風險比估計值為 1.15 (95% CI: 0.74, 1.80)。

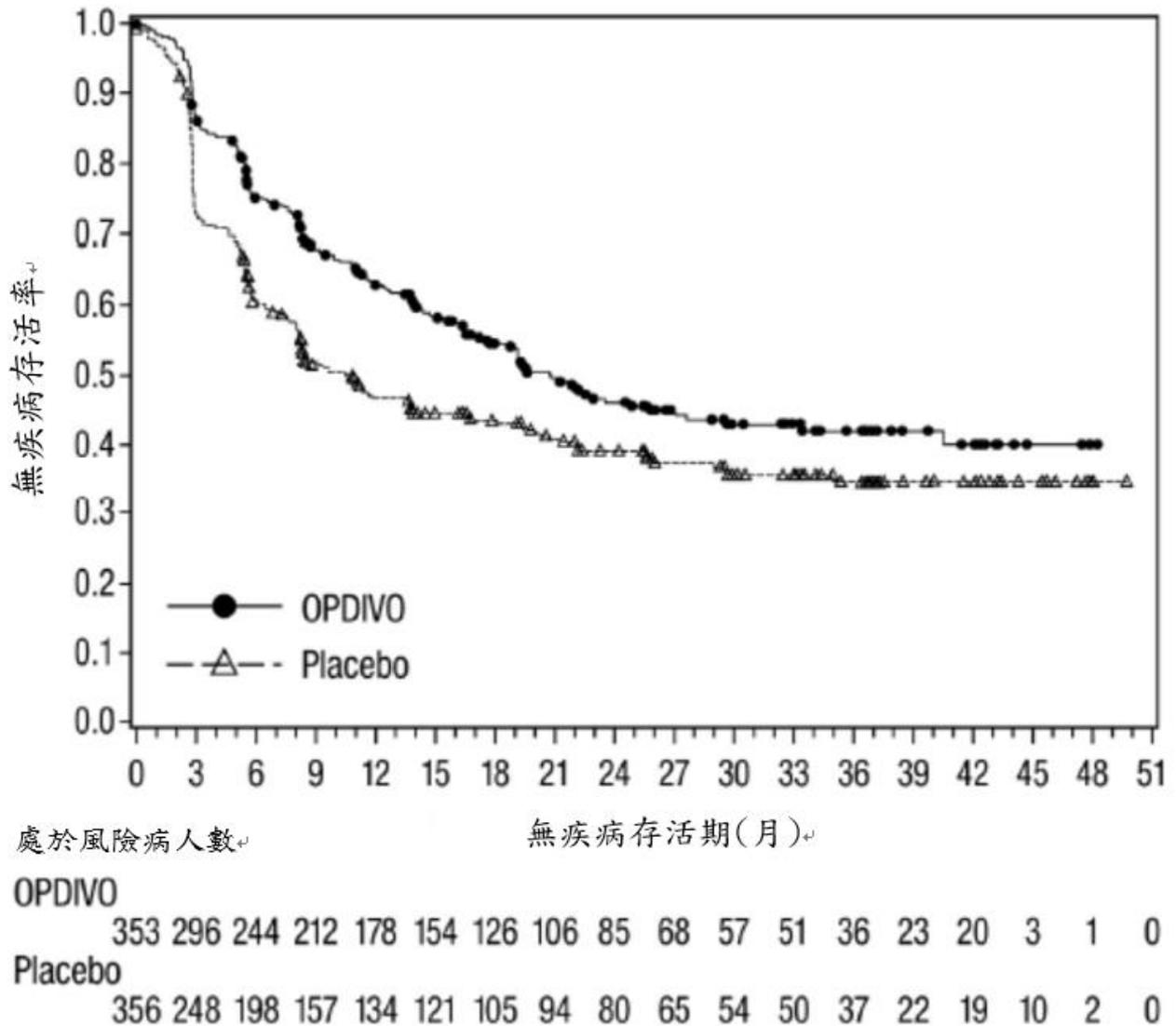
針對腫瘤 PD-L1 表現 < 1% 病人 (414 名) 所做的探索性次族群分析顯示，未分層的 DFS 風險比估計值為 0.83 (95% CI: 0.64, 1.08)。

進入隨機分組的整體族群有 33% 死亡，OS 數據尚未成熟。在上泌尿道 UC (UTUC) 次族群中，有 37 名病人死亡 (nivolumab 治療組 20 名，安慰劑組 17 名)。

表 68：療效結果 – 試驗 CA209274

	進入隨機分組的所有病人		PD-L1 $\geq 1\%$	
	OPDIVO (353 名)	安慰劑 (356 名)	OPDIVO (140 名)	安慰劑 (142 名)
<b>無疾病存活期</b>				
事件 <sup>a</sup> ，人數 (%)	170 (48)	204 (57)	55 (39)	81 (57)
局部復發	47 (13)	64 (18)	10 (7)	24 (17)
遠端復發	108 (31)	127 (36)	40 (29)	52 (37)
死亡	14 (4)	10 (3)	5 (4)	5 (4)
DFS 中位數(月) <sup>b</sup> (95% CI)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 21.2)
風險比 <sup>c</sup> (95% CI)	0.70 (0.57, 0.86)		0.55 (0.39, 0.77)	
p 值	0.0008 <sup>d</sup>		0.0005 <sup>e</sup>	
N.R.：未達到，N.E.：無法估計 <sup>a</sup> 包括基期疾病事件(試驗計畫書偏差)：OPDIVO 治療組 1 名及安慰劑組 3 名。 <sup>b</sup> 以 Kaplan-Meier 估算。 <sup>c</sup> 分層 Cox 比例危險模型。危險比為 OPDIVO 相對於安慰劑。 <sup>d</sup> 對數等級檢定乃依據先前是否曾接受 cisplatin 術前輔助化療、病理淋巴結狀態、PD-L1 狀態( $\geq 1\%$ 相對於 $<1\%$ /不確定) 進行分層。所有進入隨機分組之病人達到具統計意義的臨界值為 p 值 $<0.01784$ 。 <sup>e</sup> 對數等級檢定乃依據先前是否曾接受 cisplatin 術前輔助化療、病理淋巴結狀態進行分層。所有進入隨機分組且 PD-L1 $\geq 1\%$ 之病人達到具統計意義的臨界值為 p 值 $<0.01282$ 。				

圖 20：所有進入隨機分組之病人的無疾病存活期 – 試驗 CA209274



### 12.10 胃癌、胃食道癌或食道腺癌

過去未曾接受過治療的胃癌

試驗 CA209649 為以先前未曾接受治療的晚期或轉移性胃癌(GC)、胃食道癌(GEJC) 或食道腺癌(EAC) 病人為對象所進行的一項隨機、多中心、開放性試驗。不論病人腫瘤 PD-L1 表現狀態為何皆可納入試驗，腫瘤檢體藉由 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法在中央實驗室進行前瞻性評估。試驗排除已知有人類表皮生長因子受體 2 (HER2) 陽性，或有未經治療中樞神經系統(CNS)轉移的病人。病人隨機分配接受 OPDIVO 併用化學治療或化學治療。病人接受以下其中一種治療：

- OPDIVO 240 mg 併用 mFOLFOX6 (fluorouracil、leucovorin 及 oxaliplatin) 每 2 週一次，或 mFOLFOX6 每 2 週一次。
- OPDIVO 360 mg 併用 CapeOX (capecitabine 及 oxaliplatin) 每 3 週一次，或 CapeOX 每 3 週一次。

病人接受治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或治療至多達 2 年為止。在接受 OPDIVO 併用化

學治療且停用化學治療的病人中，可在開始治療後的 2 年內繼續接受每 2 週一次 OPDIVO 240 mg、每 3 週一次 OPDIVO 360 mg 或每 4 週一次 OPDIVO 480 mg 的單一藥物治療。

隨機分組的分層為依據腫瘤細胞 PD-L1 表現程度( $\geq 1\%$  相對於  $<1\%$  或無法確定)、區域(亞洲相對於北美地區相對於全球其他地區)、ECOG 體能狀態(0 分相對於 1 分)以及化學治療療程 (mFOLFOX6 相對於 CapeOX)。主要療效結果指標(針對 PD-L1 CPS  $\geq 5$  的病人進行評估)為無惡化存活期(PFS, 由盲性獨立中央審查(BICR)評估而得)及整體存活期(OS)。其他療效結果指標包括 PD-L1 CPS  $\geq 1$  與所有進入隨機分組之病人的 OS 及 PFS, 以及 PD-L1 CPS  $\geq 1$ 、PD-L1 CPS  $\geq 5$  和所有進入隨機分組病人由 BICR 評估的 ORR 與 DOR。依據 RECIST 1.1 版進行腫瘤評估, 每 6 週一次直到(含)第 48 週, 之後為每 12 週評估一次。

總共有 1581 名病人進入隨機分組; OPDIVO 併用化學治療組有 789 名及化學治療組有 792 名。試驗族群特性為: 年齡中位數 61 歲(範圍: 18 至 90 歲), 39%病人  $\geq 65$  歲、70%為男性、24%為亞洲人, 以及 69%為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(42%)或 1 分(58%)。70%病人罹患胃腺癌、16%病人為胃食道癌及 13%病人為食道腺癌。

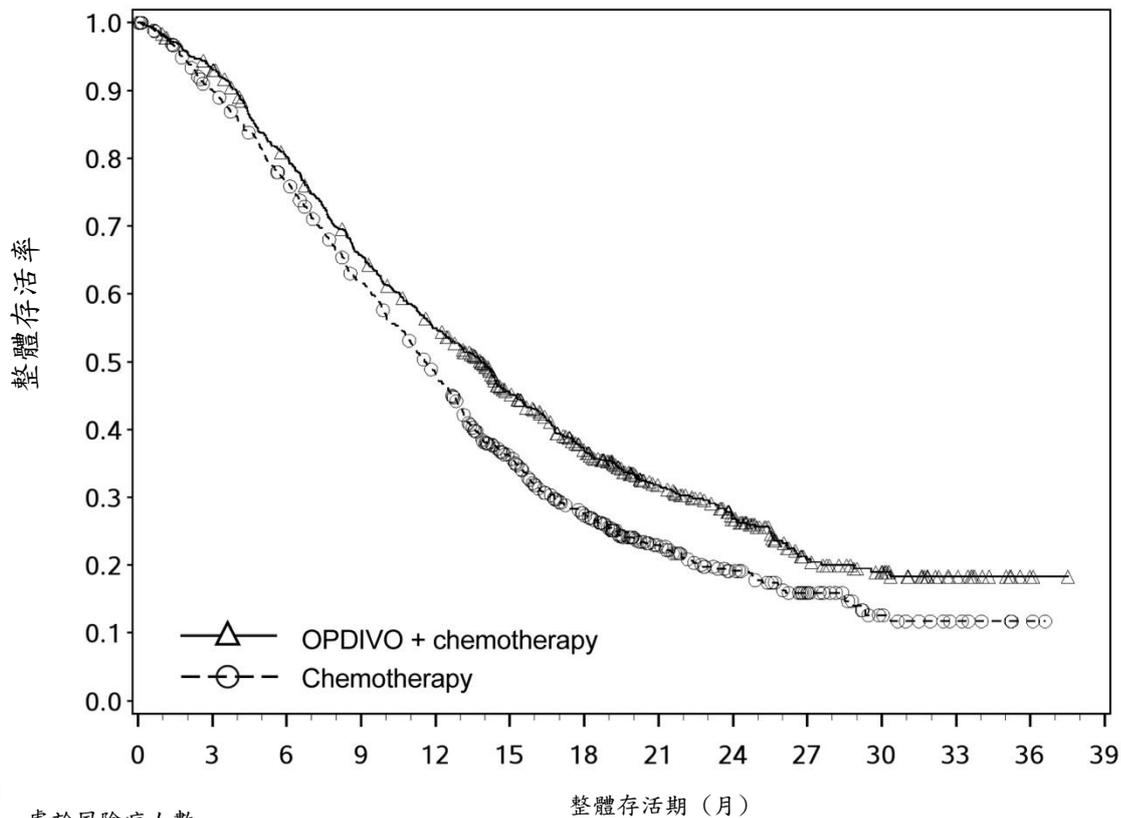
試驗 CA209649 證實, PD-L1 CPS  $\geq 5$  的病人其 OS 及 PFS 獲得統計上顯著改善。所有進入隨機分組的病人其 OS 亦證實獲得統計上顯著改善。最短追蹤時間為 12.1 個月。療效結果見表 69 及圖 21 和圖 22。

表 69: 療效結果 - 試驗 CA209649

	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX (789 名)	mFOLFOX6 或 CapeOX (792 名)	OPDIVO 併用 mFOLFOX6 或 CapeOX (473 名)	mFOLFOX6 或 CapeOX (482 名)
	所有病人		PD-L1 CPS $\geq 5$	
整體存活期				
死亡 (%)	544 (69)	591 (75)	309 (65)	362 (75)
中位數 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	13.8 (12.6, 14.6)	11.6 (10.9, 12.5)	14.4 (13.1, 16.2)	11.1 (10.0, 12.1)
風險比 (CI) <sup>b</sup>	0.80 (99.3% CI: 0.68, 0.94)		0.71 (98.4% CI: 0.59, 0.86)	
p-值 <sup>c</sup>	0.0002		<0.0001	
無惡化存活期 <sup>d</sup>				
疾病惡化或死亡(%)	559 (70.8)	557 (70.3)	328 (69.3)	350 (72.6)
中位數 (月) <sup>a</sup> (95% CI)	7.66 (7.10, 8.54)	6.93 (6.60, 7.13)	7.69 (7.03, 9.17)	6.05 (5.55, 6.90)
風險比(CI) <sup>b</sup>	0.77 (95% CI: 0.68, 0.87)		0.68 (98% CI: 0.56, 0.81)	
p-值 <sup>c</sup>	- <sup>e</sup>		<0.0001	

基期有可測量疾病的病人人數	603 名	608 名	378 名	391 名
整體反應率，人數 (%) <sup>d</sup>	350 (58)	280 (46)	226 (60)	177 (45)
(95% CI)	(54, 62)	(42, 50)	(55, 65)	(40, 50)
完全反應 (%)	59 (10)	39 (6)	44 (12)	27 (7)
部分反應 (%)	291 (48)	241 (40)	182 (48)	150 (38)
反應持續時間 <sup>d</sup>				
中位數 (月) <sup>a</sup>	8.51	6.93	9.49	6.97
(95% CI)	(7.23, 9.92)	(5.82, 7.16)	(7.98, 11.37)	(5.65, 7.85)
範圍	1.0+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+
<p>a 以 Kaplan-Meier 估算</p> <p>b 依據分層對數 Cox 比例危險模型而得。</p> <p>c 依據分層對數等級檢定而得。</p> <p>d 由 BICR 確認而得。</p> <p>e 未進行統計意義評估。</p>				

圖 21：整體存活期 (所有病人) - 試驗 CA209649



圖

處於風險病人數

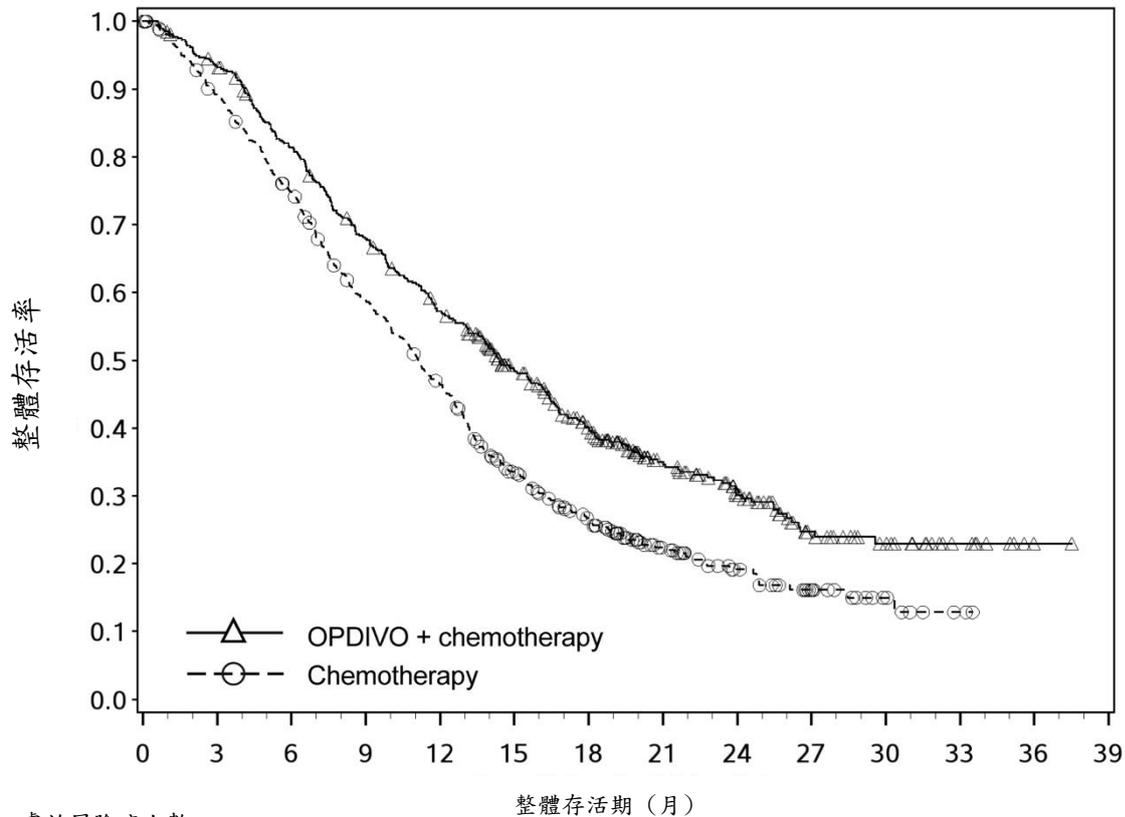
OPDIVO + chemotherapy

789 731 621 506 420 308 226 147 100 49 34 14 2 0

Chemotherapy

792 697 586 469 359 239 160 94 59 35 15 7 2 0

圖 22：整體存活期 (PD-L1 CPS  $\geq 5$ ) – 試驗 CA209649



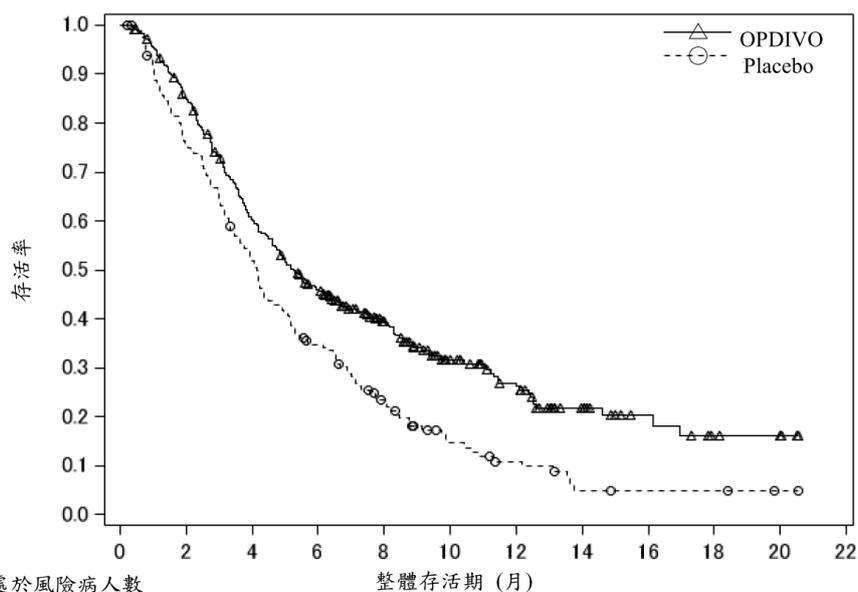
處於風險病人數	整體存活期 (月)													
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
OPDIVO + chemotherapy	473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
Chemotherapy	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0

曾經接受過治療的胃癌

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 (風險比(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 23：整體存活期- 試驗 ONO-4538-12



### 12.11 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。

CA209040 試驗中的第四群組(cohort 4)評估了 OPDIVO 1 mg/kg 併用 ipilimumab 3 mg/kg 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 OPDIVO 240mg 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。基期 ECOG 體能狀態為 0 (62%) 或 1 (38%)。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  $\alpha$ -胎兒蛋白 (AFP) 濃度  $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 。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 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 70。第四群組的 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療結果最少追蹤 28 個月而得。

表 70：療效結果—CA209040 (OPDIVO 併用 Ipilimumab)

## 12.12 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

	OPDIVO 與 Ipilimumab (第四群組) (n=49)
依據盲性獨立中央審查 BICR <sup>a</sup> 的整體療效反應率，n RECIST 1.1 版	16 (33%)
(95% CI) <sup>b</sup>	(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 <sup>a</sup> 的反應持續時間，RECIST 1.1 版	
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% <sup>c</sup>
依據盲性獨立中央審查 BICR <sup>a</sup> 的整體療效反應率，n (%), mRECIST	17 (35%)
(95% CI) <sup>b</sup>	(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。	

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，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：活躍腦轉移、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 ORR 及 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症結直腸癌(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療法的病人比例分別為 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症結直腸癌 (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療法的病人比例分別為 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 71。

**表 71： 療效結果-試驗 CA209142**

	OPDIVO <sup>a</sup> MSI-H/dMMR 世代		OPDIVO 和 Ipilimumab <sup>b</sup> 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)
<b>BICR 判斷之客觀 反應率；n (%)</b>	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% CI) <sup>c</sup>	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
完全反應 (%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
部分反應 (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)
<b>反應持續時間</b>				
持續 ≥ 6 個月 (%)	86%	94%	89%	87%
持續 ≥ 12 個月 (%)	82%	88%	77%	74%
a 接受 OPDIVO 單一藥物治療組 (n=74)，所有病人最短追蹤至 33.7 個月。				
b 接受 OPDIVO 和 ipilimumab 併用治療組 (n=119)，所有病人最短追蹤至 27.5 個月。				
c 依據 Clopper-Pearson 方法預估。				

### 12.13 食道鱗狀細胞癌

晚期或轉移性食道鱗狀細胞癌 (ESCC) 的第一線治療：併用含 Fluoropyrimidine 及含鉑的化學治療

試驗 CA209648 是一項隨機、活性藥物對照、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌病人。試驗納入具有可評估腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態的病人，

且腫瘤檢體乃採用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法在中央實驗室進行前瞻性評估。病人必須患有食道鱗狀細胞癌或腺鱗狀細胞癌，且無法接受化學放射性治療及/或手術。若納入試驗前所接受的治療意向療程中包括輔助治療、前置性輔助治療，或確定性治療、化學治療、放射性治療或化學放射性治療是可被允許的。試驗排除有症狀性腦轉移、患有活躍自體免疫疾病、使用全身性皮質類固醇或免疫抑制劑的病人，或因腫瘤明顯侵犯食道腫瘤附近器官而有出血或瘻管形成高風險的病人。病人隨機接受以下一種治療：

- (以 4 週為一週期)於第 1 天和第 15 天給予 OPDIVO 240 mg，於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

- (以 4 週為一週期)於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

病人接受 OPDIVO 治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或治療至多達 2 年為止。接受 OPDIVO 併用化學治療的病人若 fluorouracil 及/或 cisplatin 停藥，治療方案中的其他藥物仍可繼續使用。

隨機分組乃依據腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態(≥1%相對於<1%或無法確定)、區域(東亞相對於東亞以外的亞洲地區相對於亞洲以外的全球地區)、ECOG 體能狀態(0 分相對於 1 分)以及腫瘤轉移的器官數目(≤1 相對於≥2)進行分層。主要療效結果指標為針對腫瘤細胞 PD-L1 表現≥1%的病人，由盲性獨立中央審查(BICR)評估其無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)。其他療效指標包括所有隨機分組病人的 OS、所有隨機分組病人經由 BICR 評估而得的 PFS，以及針對腫瘤細胞 PD-L1 表現和所有隨機分組病人由 BICR 評估其客觀反應率(ORR)。腫瘤評估乃依據 RECIST 1.1 版進行評估，每 6 週一次直到並包含第 48 週，之後為每 12 週評估一次。

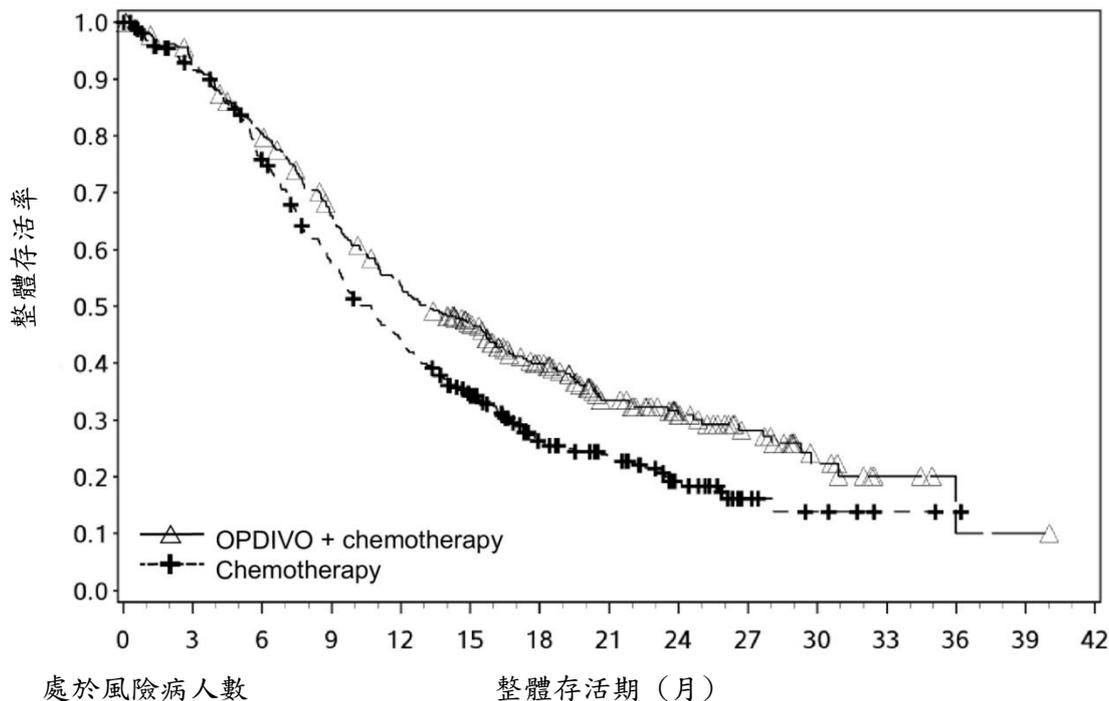
接受 OPDIVO 併用化學治療及單獨接受化學治療的試驗族群特性為：年齡中位數 64 歲(範圍：26 至 90 歲)，48.4%病人≥65 歲、81.9%為男性、70.4%為亞洲人、26.2%為白人及 1.1%為黑人。病人在組織學上經證實為食道鱗狀細胞癌(97.5%)或腺鱗狀細胞癌(2.3%)。48.8%病人基期腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性(其定義為腫瘤細胞 PD-L1 表現≥1%)，50.9%病人為陰性，或 0.3%病人為無法確定。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(46.5%)或 1 分(53.3%)。

試驗 CA209648 證實，所有隨機分組病人的 OS 以及腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態陽性之病人的 PFS 皆獲得統計上顯著改善。最短追蹤期間為 12.9 個月。療效結果見表 72 及圖 24。

表 72：療效結果 - 試驗 CA209648 之治療組 B 及治療組 C

	OPDIVO 併用 Cisplatin 及 Fluorouracil (321 名)	Cisplatin 併用 Fluorouracil (324 名)
	所有病人	
<b>整體存活期</b>		
死亡 (%)	209 (65)	232 (72)
中位數 (月) (95% CI)	13.2 (11.1, 15.7)	10.7 (9.4, 11.9)
風險比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.74 (0.61, 0.90)	
p-值 <sup>c</sup>	0.0021	
<b>無惡化存活期<sup>a</sup></b>		
疾病惡化或死亡 (%)	235 (73)	210 (65)
中位數 (月) (95% CI)	5.8 (5.6, 7.0)	5.6 (4.3, 5.9)
風險比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.81 (0.67, 0.99)	
p-值 <sup>c</sup>	0.0355	
<b>整體反應率，人數 (%)<sup>a</sup></b>	152 (47)	87 (27)
(95% CI)	(42, 53)	(22, 32)
完全反應 (%)	43 (13)	20 (6)
部分反應 (%)	109 (34)	67 (21)
<b>反應持續時間 (月)<sup>a</sup></b>		
中位數 (95% CI) 範圍	8.2 (6.9, 9.7) 1.4+, 35.9+	7.1 (5.7, 8.2) 1.4+, 31.8+
<p><sup>a</sup> 由 BICR 進行評估。</p> <p><sup>b</sup> 依據分層 Cox 比例危險模型而得。</p> <p><sup>c</sup> 依據分層雙尾對數等級檢定而得。</p>		

圖 24：整體存活期(所有隨機分組病人)－試驗 CA209648



在腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性的 315 名病人中，OS 的風險比(HR)為 0.54 (95% CI: 0.41, 0.71)，OPDIVO 併用化學治療組和單獨化學治療組的 OS 中位數分別為 15.4 個月(95% CI: 11.9, 19.5)及 9.1 個月(95% CI: 7.7, 10.0)。PFS 的 HR 為 0.65 (95% CI: 0.49, 0.86)，OPDIVO 併用化學治療組和單獨化學治療組的 PFS 中位數分別為 6.9 個月(95% CI: 5.7, 8.3)及 4.4 個月(95% CI: 2.9, 5.8)。

在腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性的病人中，OPDIVO 併用化學治療組和單獨化學治療組的整體反應率分別為 53%及 20%，反應持續時間中位數則分別為 8.4 個月(95% CI: 6.9, 12.4)及 5.7 個月(95% CI: 4.4, 8.7)。

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

試驗 CA209648 是一項隨機、活性藥物對照、開放性試驗，試驗對象為先前未曾接受治療患有無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌病人。試驗納入具有可評估腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態的病人，且腫瘤檢體乃採用 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 檢測法在中央實驗室進行前瞻性評估。病人必須患有食道鱗狀細胞癌或腺鱗狀細胞癌，且無法接受化學放射性治療及/或手術。若納入試驗前所接受的治療意向療程中包括輔助治療、前置性輔助治療，或確定性治療、化學治療、放射性治療或化學放射性治療是可被允許的。試驗排除有症狀性腦轉移、患有活躍自體免疫疾病、使用全身性皮質類固醇或免疫抑制劑的病人，或因腫瘤明顯侵犯食道腫瘤附近器官而有出血或瘻管形成高風險的病人。病人接受治療直到疾病惡化、出現無法接受的毒性，或治療至多達 2 年為止。因 ipilimumab 所造成的不良反應停止併用治療的病人可繼續接受 OPDIVO 單藥治療。病人隨機接受以下一種治療：

• 每 2 週一次 OPDIVO 3 mg/kg 併用每 6 週一次 ipilimumab 1 mg/kg。

• (以 4 週為一週期)於第 1 至 5 天(共 5 天)靜脈輸注 Fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/day，以及於第 1 天靜脈輸注 cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>。

隨機分組乃依據腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態(≥1%相對於<1%或無法確定)、區域(東亞相對於東亞以外的亞洲地區相對於亞洲以外的全球地區)、ECOG 體能狀態(0 分相對於 1 分)以及腫瘤轉移的器官數目(≤1 相對於≥2)進行分層。主要療效結果指標為針對腫瘤細胞 PD-L1 表現≥1%的病人，由盲性獨立中央審查(BICR)評估其無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)。其他療效指標包括所有隨機分組病人的 OS、所有隨機分組病人經由 BICR 評估而得的 PFS，以及針對腫瘤細胞 PD-L1 表現和所有隨機分組病人由 BICR 評估其客觀反應率(ORR)。腫瘤評估乃依據 RECIST 1.1 版進行評估，每 6 週一次直到並包含第 48 週，之後為每 12 週評估一次。

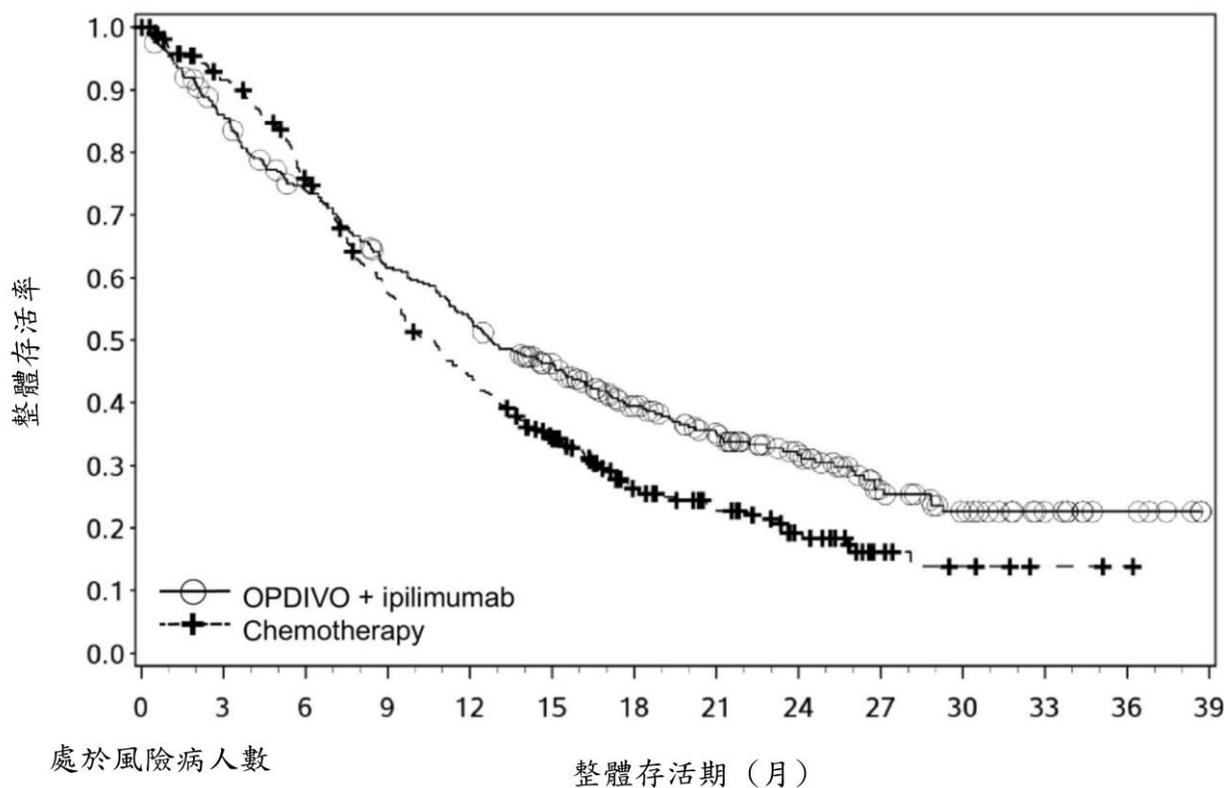
試驗族群的特性為：年齡中位數 64 歲(範圍：26 至 81 歲)，45.9%病人≥65 歲、83.8%為男性、70.5%為亞洲人、25.1%為白人及 1.5%為黑人。病人在組織學上經證實為食道鱗狀細胞癌(98.6%)或腺鱗狀細胞癌(1.4%)。48.5%病人基期腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性(其定義為腫瘤細胞 PD-L1 表現≥1%)，50.7%病人為陰性，或 0.8%病人為無法確定。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(46.2%)或 1 分(53.6%)。

試驗 CA209648 證實，所有隨機分組病人的 OS 皆獲得統計上顯著改善。最短追蹤期間為 13.1 個月。療效結果見表 73 及圖 25。

表 73：療效結果 - 試驗 CA209648 之治療組 A 及治療組 C

	<b>OPDIVO 併用 Ipilimumab (325 名)</b>	<b>Cisplatin 併用 Fluorouracil (324 名)</b>
	<b>所有病人</b>	
<b>整體存活期</b>		
死亡 (%)	216 (67)	232 (72)
中位數 (月) (95% CI)	12.8 (11.3, 15.5)	10.7 (9.4, 11.9)
風險比 (95% CI) <sup>b</sup>	0.78 (0.65, 0.95)	
p-值 <sup>c</sup>	0.0110	
<b>無惡化存活期<sup>a</sup></b>		
疾病惡化或死亡 (%)	258 (79)	210 (65)
中位數 (月) (95% CI)	2.9 (2.7, 4.2)	5.6 (4.3, 5.9)
風險比 (95% CI) <sup>b</sup>	1.26 (1.04, 1.52)	
p-值 <sup>c</sup>	-	
<b>整體反應率，人數 (%)<sup>a</sup></b>	90 (28)	87 (27)
(95% CI)	(23, 33)	(22, 32)
完全反應 (%)	36 (11)	20 (6)
部分反應 (%)	54 (17)	67 (21)
<b>反應持續時間 (月)<sup>a</sup></b>		
中位數 (95% CI)	11.1 (8.3, 14.0)	7.1 (5.7, 8.2)
範圍	1.4+, 34.5+	1.4+, 31.8+
<sup>a</sup> 由 BICR 進行評估。		
<sup>b</sup> 依據分層 Cox 比例危險模型而得。		
<sup>c</sup> 依據分層雙尾對數等級檢定而得。		

**圖 25：整體存活期(所有隨機分組病人) - 試驗 CA209648**



		處於風險病人數												
		整體存活期 (月)												
OPDIVO + ipilimumab	325	274	232	191	166	129	97	77	55	33	22	12	6	0
Chemotherapy	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0

在腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性的 315 名病人中，OS 的風險比(HR)為 0.64 (95% CI: 0.49, 0.84)，OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組和單獨化學治療組的 OS 中位數分別為 13.7 個月(95% CI: 11.2, 17.0)及 9.1 個月(95% CI: 7.7, 10.0)。PFS 的 HR 為 1.02 (95% CI: 0.78, 1.34)，OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組和單獨化學治療組的 PFS 中位數則分別為 4.0 個月(95% CI: 2.4, 4.9)及 4.4 個月(95% CI: 2.9, 5.8)。

在腫瘤細胞 PD-L1 表現狀態為陽性的病人中，OPDIVO 併用 ipilimumab 治療組和單獨化學治療組的整體反應率分別為 35% 及 20%，反應持續時間中位數則分別為 11.8 個月(95% CI: 7.1, 27.4)及 5.7 個月(95% CI: 4.4, 8.7)。

先前曾接受治療之無法切除的晚期、復發性或轉移性食道鱗狀細胞癌(ESCC)

以食道癌病人為對象的第 III 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/m<sup>2</sup> 一次或每週靜脈輸注 paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> 一次，連續 6 週後休藥 2 週)之療效。

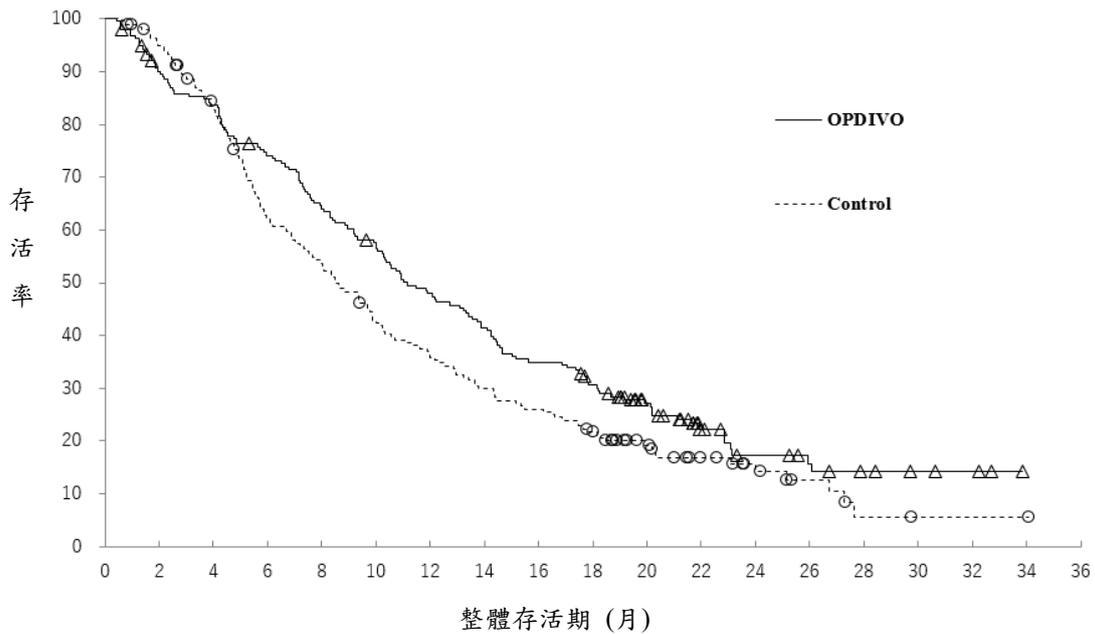
OPDIVO 組別試驗族群特性: 年齡中位數為 65 歲(範圍: 37 至 82 歲)，且 50.8% 病人 ≥ 65 歲，83.9% 病人為男性，95.3% 病人為亞洲人以及 4.7% 為白人。基期 ECOG 體能狀態為 0 分(49.7%)或 1 分(50.3%)。所有病人(100%)之組織學型態均為鱗狀細胞癌。最常見的轉移部位為淋巴結(77.2%)、肺臟(45.1%)及肝

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(風險比, 0.79 [95%信賴區間, 0.63, 0.99],  $p = 0.0381$  [分層對數等級檢定])。

圖 26 所示為整體存活期(OS)的 Kaplan-Meier 曲線

圖 26： 整體存活期- 試驗 ONO-4538-24/BMS CA209473



處於風險病人數

OPDIVO	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
Control	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

#### 12.14 食道癌或胃食道癌切除的輔助治療

試驗 CA209577 是一項隨機、多中心、雙盲試驗, 收納 794 名曾接受術前同步化學與放射治療(neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy)與手術完全切除(手術邊緣無癌細胞, negative margin), 經病理檢查確認切除組織仍殘留腫瘤的食道癌或胃食道癌病人。病人隨機分配(2:1 比例)接受 OPDIVO 240 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘, 每 2 週一次共 16 週, 自第 17 週開始, 每 4 週一次接受 OPDIVO 480 mg 或安慰劑靜脈輸注 30 分鐘。病人接受治療直到疾病復發或出現無法接受的毒性為止, 總治療期間至多為 1 年。納入試驗的病人必須為隨機分組前 4-16 週內進行手術完全切除且組織邊緣沒有癌細胞(negative margins), 隨機分組前 4 週內無腫瘤復發的證據。本試驗排除手術前沒有使用同步化學放射治療、疾病雖可切除但為第 IV 期、有自體免疫疾病、及任何需要全身性皮質類固醇(>10 mg/day prednisone 或等效劑量)或其他免疫抑制藥物之病人。隨機分配的分層因子為腫瘤 PD-L1 表現狀態( $\geq 1\%$  相對於 <1% 或無法確定或無法評估)、病理淋巴結狀態(陽性  $\geq$  ypN1 相對於陰性 ypN0), 以及組織學(鱗狀細胞癌相對於腺細胞癌)。主要療效指標為無疾病存活期(disease-free survival, DFS), 其定義為從隨機分配當日算起至給予後續抗癌治療之前, 由試驗主持人評估的首次復發(局部、區域性, 或遠端復發)或不論原因為何的死亡

當日為止，以先發生者為準。接受治療的病人於前 2 年必須每 12 週進行一次影像掃描以評估腫瘤是否復發，第 3-5 年必須至少每 6-12 個月掃描一次。

試驗族群的特性：年齡中位數 62 歲(範圍：26 至 86 歲)、36%病人 ≥ 65 歲、85%為男性、15%為亞洲人及 82%為白人。疾病特性：依據美國癌症聯合委員會癌症分期(AJCC)，初期診斷時 35%為第 II 期，65%為第 III 期、初期診斷時 60%為食道癌，40%為胃食道癌，主要的組織學型態 71%為腺細胞癌，29%為鱗狀細胞癌，納入試驗時 58%為病理淋巴結陽性。基期腫瘤 PD-L1 表現狀態有 16%病人呈陽性(其定義為 ≥ 1%腫瘤細胞有 PD-L1 表現)，72%病人呈陰性。基期 ECOG 體能狀態為 0 分 (58%)或 1 分(42%)。

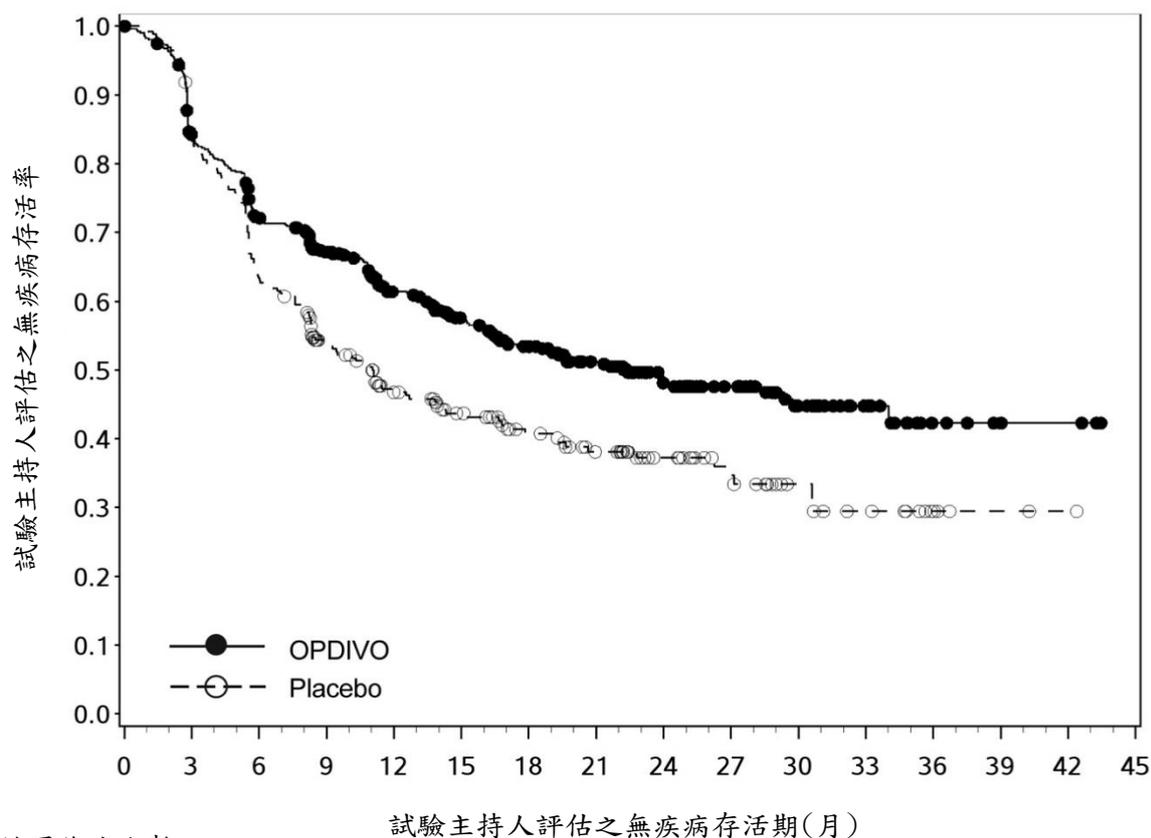
試驗 CA209577 結果顯示，隨機分配至 OPDIVO 治療組的病人相較於安慰劑組病人，其無疾病存活期 (DFS)在統計上有顯著改善。在不同的腫瘤 PD-L1 表現狀態及組織學型態，均有觀察到 DFS 的效益。

療效結果見表 74 和圖 27。

表 74：療效結果-試驗 CA209577

	<b>OPDIVO (532 名)</b>	<b>安慰劑 (262 名)</b>
<b>無疾病存活期<sup>a</sup></b>		
事件數 (%)	241 (45.3%)	155 (59.2%)
中位數 (月) (95% CI)	22.41 (16.62, 34.00)	11.04 (8.34, 14.32)
風險比 <sup>b</sup> (相對於安慰劑) (96.4% CI)	0.69 (0.56, 0.86)	
p-值 <sup>c</sup>	0.0003	
<sup>a</sup> 依據所有進入隨機分配的病人而得。 <sup>b</sup> 依據分層比例風險模型而得。 <sup>c</sup> 依據分層對數等級檢定而得。		

圖 27：無疾病存活期-試驗 CA209577



處於風險病人數

OPDIVO

532 430 364 306 249 212 181 147 92 68 41 22 8 4 3 0

Placebo

262 214 163 126 96 80 65 53 38 28 17 12 5 2 1 0

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

OPDIVO® (nivolumab) 的供應方式：20 mg/2 mL 單次使用小瓶、100 mg/10 mL 單次使用小瓶及 120 mg/12 mL 單次使用小瓶。

#### 13.2 效期

如外包裝所示

#### 13.3 儲存條件

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。

### 14 病人使用須知

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 5.1.1 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 5.1.2 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 5.1.3 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 5.1.4 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 5.1.5 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 5.1.6 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 5.1.7 節)]。
- 輸注相關反應：應告知病人有發生輸注相關反應的潛在風險[請參閱警語及注意事項(第 5.1.9 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 5.1.10 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 5.1.11 節)，特殊族群注意事項(第 6 節)]。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[請參閱特殊族群注意事項(第 6.3 節)]。
- 哺乳：應告知婦女在接受 OPDIVO 治療期間不得進行哺乳[請參閱特殊族群注意事項(第 6.2 節)]。

## 15. 其他

2023 年 2 月 7 日修訂 20230207 (CA209040)

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

廠 址：5221-1, AZAHIGASHISHIMO GUMI, 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