

商品名：OPDIVO 保疾伏 (nivolumab) Injection 100mg/10mL/vial or 20mg/2mL/vial

學名：Nivolumab

台灣衛福部適應症：

1. 黑色素瘤： (1) 無法切除或轉移性黑色素瘤: 單一療法或併用 ipilimumab 適用於治療無法切除或轉移性黑色素瘤病人。(2) 黑色素瘤之輔助治療：適用於黑色素瘤侵犯至淋巴結或已轉移且曾進行完全切除性手術之病人的輔助治療。

2. 非小細胞肺癌： (1) 併用 ipilimumab 適用於帶有 PD-L1 ($\geq 1\%$) 且不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療[請參閱臨床研究(第 14.3 節)]。(2) 併用 ipilimumab 及 2 個週期含鉑化學治療適用於不具 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常的成年轉移性或復發性非小細胞肺癌(NSCLC)病人的第一線治療[請參閱臨床研究(第 14.3 節)]。(3) 適用於接受含鉑化學治療時或之後疾病惡化的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病人，病人若具有 EGFR 或 ALK 腫瘤基因異常者，則須經 EGFR 或 ALK 抑制劑治療後出現疾病惡化現象[請參閱臨床研究(第 14.3 節)]。

3. 腎細胞癌： (1) 適用於先前經抗血管新生療法治療(anti-angiogenic therapy)的晚期腎細胞癌病人。(2) OPDIVO 併用 ipilimumab 可用於治療中度/重度風險(intermediate/poor-risk)先前未曾接受治療的晚期腎細胞癌病人。

4. 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。

5. 典型何杰金氏淋巴瘤： 適用於經下列方式治療後復發或惡化的典型何杰金氏淋巴瘤成人病人：接受自體造血幹細胞移植(HSCT)與 brentuximab vedotin，或接受 3 種或 3 種以上全身性療法，包括自體造血幹細胞移植(HSCT)。本項適應症係依據客觀反應率(objective response rate)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

6. 泌尿道上皮癌： 適用於治療接受含鉑療法期間或之後惡化的局部晚期無法切除或轉移性泌尿道上皮癌病人。本項適應症係依據腫瘤反應率(tumor response rate)及治療反應持續時

間(duration of response)獲得加速核准。適應症的持續核准須要後續確認性試驗(confirmatory trial)證明確實達到臨床效益。

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

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

9. 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。

10. 食道鱗狀細胞癌: 適用於曾接受合併含鉑及 fluoropyrimidine 化學治療之後惡化的無法切除晚期或復發性食道鱗狀細胞癌(esophageal squamous cell carcinoma)病人。

建議劑量:

OPDIVO 單一藥物的建議劑量:

- 食道鱗狀細胞癌之建議劑量為 240 mg，每 2 週一次(連續靜脈輸注 30 分鐘)，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。
- 黑色素瘤輔助治療之建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病復發或出現無法接受之毒性為止，治療至多為期 1 年
- 上述癌別以外的適應症: OPDIVO 的建議劑量為 3 mg/kg 連續靜脈輸注 30 分鐘，每 2 週一次，直到疾病惡化或出現無法接受之毒性為止。

OPDIVO 與 ipilimumab 或其他治療藥物併用的建議劑量:

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

副作用處理方式：

1. 肺部相關不良事件對應措施：

肺臟炎的 Grade	對應措施	後續追蹤
------------	------	------

(NCI CTCAE v4)		
Grade 1 僅影像變化	<p>考慮是否延後免疫療法</p> <p>每 2 ~ 3 天監測症狀</p> <p>考慮與呼吸道及感染科專任醫師諮詢</p>	<p>最少需每隔 3 週進行影像診斷</p> <p><u>若症狀惡化</u>：</p> <p>以 Grade 2 或 3 ~ 4 的對應方法進行治療</p>
Grade 2 輕度 ~ 中度的新症狀	<p>依照臨床試驗計畫書延後免疫療法與呼吸道及感染科專任醫師諮詢</p> <p>每日監測症狀，考慮住院</p> <p>投予 1.0mg/kg/日的靜脈注射 methylprednisolone 或投予等質量的口服藥劑</p> <p>考慮進行支氣管鏡檢查及肺組織活檢</p>	<p>每隔 1 ~ 3 天進行影像診斷</p> <p><u>若症狀有所改善</u>：</p> <p>若症狀改善回到基準線狀態，以 1 個月以上時間遞減使用類固醇。依照臨床試驗計畫書再度開始免疫療法。考慮預防投予抗生素。</p> <p><u>症狀超過 2 週仍未改善，或更加惡化</u>：</p> <p>以 Grade 3 ~ 4 的對應方法進行治療</p>
Grade 3 ~ 4 重度新症狀 新出現缺氧症 / 缺氧症的惡化； 威脅生命	<p>依照臨床試驗計畫書中止免疫療法</p> <p>住院</p> <p>與呼吸道及感染科專任醫師諮詢</p> <p>投予 2 ~ 4mg/kg/日的靜脈注射 methylprednisolone 或靜脈注射等質量皮質類固醇</p> <p>投予抗生素預防機會性感染</p>	<p><u>症狀改善回到基準線狀態</u>：</p> <p>以 6 週以上時間遞減使用類固醇</p> <p><u>症狀超過 48 小時仍未改善，或更加惡化</u>：</p> <p>追加投予免疫抑制劑</p> <p>(Infliximab、Cyclophosphamide、靜脈注射</p>

	考慮進行支氣管鏡檢查及肺組織活檢	免疫球蛋白、Mycophenolate mofetil)
--	------------------	-------------------------------

2.腸胃相關不良事件對應措施：

腹瀉或是大腸炎的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1 <u>腹瀉</u>：相較於基準線，未滿 4 次/日的排便次數增加 <u>大腸炎</u>：無症狀</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法 對症治療</p>	<p>與症狀惡化相關的密切監測 指導患者若有惡化情形需立即報告 <u>症狀惡化時</u>： 以 Grade 2 或 3~4 的措施治療</p>
<p>Grade 2 <u>腹瀉</u>：相較於基準線，4~6 次/日的排便次數增加；靜脈輸液必須未滿 24 小時；日常起居活動不受限制 <u>大腸炎</u>：腹痛；血便</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法 對症治療</p>	<p><u>症狀改善至 Grade 0~1 時</u>： 依照臨床試驗計畫書，再度開始免疫療法 <u>症狀持續超過 5~7 天，或是再度復發時</u>： 以 0.5~1.0mg/kg/天口服 methylprednisolone 或是投予等質量的口服藥劑 症狀改善至 Grade 1 時，至少花 1 個月以上時間遞減類固醇。考慮是否對機會性感染預防性投予抗生素。依照臨床試驗計畫書，再度開始免疫療法 <u>症狀惡化時</u>：</p>

		以 Grade 3~4 的對應措施治療
<p>Grade 3~4</p> <p><u>腹瀉 (G3)</u> : 相較於基準線·7次/日以上的排便次數增加 ; 失禁 ; 靜脈輸液必須為 24 小時以上 ; 日常起居活動受限制</p> <p><u>大腸炎 (G3)</u> : 重度腹痛 ; 必須進行醫療干預、出現腹膜刺激症狀</p> <p><u>G4</u> : 威脅生命、穿孔</p>	<p>依照臨床試驗計畫書中止免疫療法</p> <p>以 1.0~2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注等質量的皮質類固醇</p> <p>對機會性感染採取預防投予抗生素</p> <p>考慮進行內視鏡檢查</p>	<p><u>症狀有改善的話</u> : 持續使用類固醇直到改善至 Grade 1·隨後至少花 1 個月以上時間遞減</p> <p><u>症狀持續超過 3~5 天·或是改善後再度復發時</u> : (在無禁忌條件的前提下) 投予 5mg/kg Infliximab</p> <p>注意 : Infliximab 不可用於穿孔與敗血症病例</p>

3.肝臟相關不良事件對應措施 :

肝功能檢查上升的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1</p> <p>AST 或 ALT 位於設施正常值上限~2.5 倍以下、總膽紅素為設施正常值上限~1.5 倍以下或兩者皆有</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續監測肝功能</p> <p><u>若肝功能惡化</u> : 以 Grade 2 或 3~4 對應方法進行治療</p>
<p>Grade 2</p> <p>AST 或 ALT 位於設施正常值的 2.5 倍~5 倍以下、總膽紅素為設施正常值的 1.5 倍~3 倍以下或兩者皆有</p>	<p>依照臨床試驗計畫書延後免疫療法</p> <p>每隔 3 天監測肝功能</p>	<p><u>若肝功能改善回到基準線狀態</u> : 再次開始常規治療的肝功能監測。依照臨床試驗計畫書再次開始免疫療法</p> <p><u>持續上昇的情形超過 5~7 日或惡化的場合</u> :</p>

		投予 0.5 ~ 1.0mg/kg/日的口服 methylprednisolone，或投予等質量的口服劑，當肝功能回復到基準線狀態或回復到 Grade 1 時，以 1 個月以上時間逐步減少類固醇，評估投予抗生素預防機會性感染。依照臨床試驗計畫書再次開始免疫療法
Grade 3 ~ 4 AST 或 ALT 超過設施正常 值 5 倍、總膽紅素超過設施 正常值 3 倍或兩者皆有	中止免疫療法 * 每隔 2 ~ 3 天監測肝功能 靜脈注射 1 ~ 2mg/kg/日的 Methylprednisolone 或等質 量的皮質類固醇 * * 投予抗生素預防機會性感染 與消化器官專任醫師諮詢	肝功能改善到 Grade 2： 以 1 個月以上時間逐步減少 類固醇 <u>肝功能經過 3 ~ 5 日仍無改 善，出現惡化或再度惡 化：</u> 投予 Mycophenolate mofetil 1g，1 天 2 次 3 ~ 5 日內未有反應者，遵 照各區域 Guideline 考慮使 用其他免疫抑制劑

4. 皮膚相關不良事件對應措施：

出疹 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
Grade 1 ~ 2 占體表面積 ≤ 30% *	對症治療 (抗組織胺劑、局 部使用類固醇等) 依照臨床試驗計畫書持續免 疫療法	<u>症狀持續超過 1 ~ 2 週，或 是再復發的場合：</u> 考慮進行皮膚活檢 依照臨床試驗計畫書延後免 疫療法

		<p>靜脈注射 0.5 ~ 1.0mg/kg/日的甲基(Methylprednisolone)或投予等質量得口服劑。若有改善，以 1 個月以上時間逐步減少類固醇。考慮預防性投予抗生素。依照臨床試驗計畫書再度開始免疫療法</p> <p><u>若情況惡化</u>：</p> <p>以 Grade 3~4 對應措施來治療</p>
<p>Grade 3 ~ 4</p> <p>占體表面積 > 30% ；</p> <p>威脅生命 *</p>	<p>依照臨床試驗計畫書延後或中止免疫療法</p> <p>考慮進行皮膚活檢</p> <p>諮詢皮膚科專門醫師</p> <p>靜脈注射</p> <p>Methylprednisolone 1.0 ~ 2.0mg/kg/日或是等質量的皮質類固醇</p>	<p><u>症狀改善至 Grade 1 時</u>：</p> <p>以 1 個月以上時間逐步減少類固醇，投予抗生素以預防機會性感染</p> <p>依照臨床試驗計畫書再度開始免疫療法</p>

5.腎臟相關不良事件對應措施：

Creatinine 評價的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1</p> <p>Creatinine 超過設施正常值上限且位於基準線值 ~ 基準線值的 1.5 倍之間</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p> <p>每週監測 Creatinine 值</p>	<p><u>回復到基準線狀態時</u>：</p> <p>依照臨床試驗計畫書再度開始監測常規診療的 Creatinine 值</p>
<p>Grade 2 ~ 3</p>	<p>依照臨床試驗計畫書延後免疫療法</p>	<p><u>改善至 Grade 1 時</u>：</p> <p>至少以 1 個月以上時間遞減類固醇，針對機會性感染考</p>

<p>Creatinine 位於超過基準線值的 1.5 倍 ~ 設施正常值上限的 6 倍之間</p>	<p>每隔 2 ~ 3 天監測 Creatinine 值 以 0.5 ~ 1.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或投予等質量的口服藥劑 考慮實施腎臟活檢</p>	<p>慮預防性投予抗生素。依照臨床試驗計畫書重新開始免疫療法及監測常規診療的 Creatinine 值 <u>升高的情形持續超過 7 天，或出現惡化情形：</u> 以 Grade 4 的對應措施治療</p>
<p>Grade 4 Creatinine 超過設施正常值上限的 6 倍</p>	<p>依照臨床試驗計畫書中止免疫療法 每日監測 Creatinine 值 以 1.0 ~ 2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注等質量的皮質類固醇 與腎臟專業醫師諮詢諮詢 考慮實施腎臟活檢</p>	<p><u>改善至 Grade 時：</u> 至少以 1 個月以上時間遞減類固醇，針對機會性感染採取預防投予抗生素</p>

6.神經相關不良事件對應措施：

神經毒性的 Grade (NCI CTCAE v4)	對應措施	後續追蹤
<p>Grade 1 ~ 2 沒有症狀或有輕度症狀； 不需治療</p>	<p>依照臨床試驗計畫書持續免疫療法</p>	<p>持續監測患者 症狀惡化時： 以 Grade 2 或 3 ~ 4 的對應措施治療</p>
<p>Grade 2 中度症狀； 起居以外的日常活動受限</p>	<p>依照臨床試驗計畫書延後免疫療法 依照 Guideline 治療症狀 以 0.5 ~ 1.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或投予等質量的口服藥劑</p>	<p><u>症狀改善至基準線狀態時：</u> 以至少 6 週以上時間遞減類固醇 <u>症狀惡化時：</u></p>

		以 Grade 3 ~ 4 的對應措施治療
Grade 3 ~ 4 重症 ; 日常起居活動受限制 ; 危及生命	依照協議(protocol)中止免疫療法 與神經內科專門醫師諮詢 依照各地區 Guideline 治療 症狀 以 1.0 ~ 2.0mg/kg/天 靜注 methylprednisolone 或靜注等質量的皮質類固醇 對機會性感染採取預防性投予抗生素	<u>症狀改善至 Grade 2 時</u> : 以至少 1 個月以上時間遞減類固醇 <u>症狀持續或惡化時</u> ; <u>出現非典型症狀時</u> : 依照各地區 Guideline 考慮靜注免疫球蛋白或使用其他免疫抑制劑