

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 10 mg.

Un flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.

Un flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.

Un flacon a 12 ml conține nivolumab 120 mg.

Un flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

Nivolumab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, care poate conține câteva particule ușoare. Soluția are un pH de aproximativ 6,0 și osmolalitate de aproximativ 340 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratament adjuvant al melanomului

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC sau al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung cancer*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocție ALK.

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Tratament neoadjuvant al NSCLC

OPDIVO în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

Tratament neoadjuvant și adjuvant al NSCLC

OPDIVO, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de OPDIVO în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 $\geq 1\%$ (vezi pct. 5.1 pentru criteriile de selecție).

Mezoteliom pleural malign (MPM, *malignant pleural mesothelioma*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Carcinom renal (RCC, *renal cell carcinoma*)

OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1).

OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1).

Limfom Hodgkin clasic (LH clasic)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți.

Cancer scuamos de cap și gât (SCCHN, *squamous cell cancer of the head and neck*)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1).

Carcinom urotelial

OPDIVO în asociere cu cisplatină și gemcitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastazat, la adulți.

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial nerezecabil local avansat sau metastazat, la adulți, după eșecul terapiei anterioare pe bază de săruri de platină.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM (vezi pct. 5.1).

Cancer colorectal (CRC, *colorectal cancer*) cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat;
- tratamentul cancerului colorectal metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine (vezi pct. 5.1).

Carcinom scuamos esofagian (OSCC, *oesophageal squamous cell carcinoma*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (OC, *oesophageal cancer* sau GEJC, *gastro-oesophageal junction cancer*)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie (vezi pct. 5.1).

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică (GEJ, *gastro-oesophageal junction*) sau esofagian

OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *combined positive score*) ≥ 5 .

Carcinom hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie evaluată prin testare cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Testare MSI/MMR

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru

diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

OPDIVO în monoterapie

Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de indicație și de populație (vezi pct. 5.1 și 5.2), după cum este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în monoterapie

Indicație*	Doza recomandată și durata perfuziei
Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant)	Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute sau pe durata a 30 minute (tratament adjuvant pentru melanom, vezi pct. 5.1)
	Adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg): 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Carcinom renal Carcinom urotelial cu invazie musculară (CUIM) (tratament adjuvant)	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Cancer esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (tratament adjuvant)	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, pentru primele 16 săptămâni, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici Limfom Hodgkin clasic Cancer scuamos de cap și gât Carcinom urotelial Carcinom scuamos esofagian	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute

*Conform indicației pentru monoterapie de la pct. 4.1.

Dacă pacienții cu melanom, RCC, OC, GEJC sau cu CUIM (în tratament adjuvant) trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

Melanom

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), după cum este prezentat în Tabelul 2. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; **sau**
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), după cum este prezentat în Tabelul 2. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni; **sau**
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 2: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru melanom

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 1 mg/kg, pe durata a 30 minute	Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute Adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg): 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Ipilimumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 3 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Mezoteliom pleural malign

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul se continuă până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Carcinom renal

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 3. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 3: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru RCC

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Ipilimumab	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Doza recomandată pentru tratamentul de primă linie al CRC dMMR sau MSI-H este de nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru maximum 4 doze, urmat de nivolumab administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 4. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Doza recomandată la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine pentru CRC dMMR sau MSI-H este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 4. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

Tabelul 4: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru CRC dMMR sau MSI-H

		Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Tratament de primă linie	240 mg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
	După chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab		1 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Carcinom scuamos esofagian

Doza recomandată este fie nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Carcinom hepatocelular

Doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru până la 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2), după cum este prezentat în Tabelul 5. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 5: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru HCC

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

OPDIVO în asociere cu cabozantinib

Carcinom renal

Doza recomandată este fie nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Tabelul 6: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu administrarea orală de cabozantinib pentru RCC

	Faza de asociere
Nivolumab	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Cabozantinib	40 mg o dată pe zi

OPDIVO în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

OPDIVO în asociere cu chimioterapie

Tratament neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la fiecare 3 săptămâni, timp de 3 cicluri (vezi pct. 5.1).

Tratament neoadjuvant și adjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri în faza neoadjuvantă, urmată de tratamentul adjuvant cu nivolumab 480 mg administrat în monoterapie, la fiecare 4 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia sau recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la administrarea a 13 cicluri (vezi pct. 5.1).

Carcinom scuamos esofagian

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni **sau** de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratament de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastazat

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu cisplatină și gemcitabină, la fiecare 3 săptămâni timp de până la 6 cicluri, urmat de nivolumab în monoterapie administrat intravenos, în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 30 minute (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă, sau timp de până la 24 luni de la prima doză, oricare dintre acestea apare prima.

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sau cu alte medicamente, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

În cazul administrării de OPDIVO în asociere cu cabozantinib, tratamentul cu OPDIVO trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru cabozantinib.

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii.

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă

sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 7. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alte medicamente, se va consulta RCP-ul acestor alte medicamente administrate în asociere pentru informații privind dozele.

Tabelul 7: Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 - OPDIVO în monoterapie	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Se oprește definitiv tratamentul
	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun, la pacienții fără HCC	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
NOTĂ: pentru pacienții cu RCC tratați cu OPDIVO în asociere cu cabozantinib , care prezintă creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, vezi recomandările privind dozele în continuarea acestui tabel.	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se oprește definitiv tratamentul

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Hepatită mediată imun, la pacienții cu HCC	Dacă valoarea serică a AST/ALT este în limite normale la momentul inițial și crește la o valoare > 3 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 1 și ≤ 3 ori LSVN și crește la o valoare > 5 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 3 și ≤ 5 ori LSVN și crește la o valoare > 8 și ≤ 10 ori LSVN.	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Valoarea serică a AST/ALT crește la > 10 ori LSVN sau Valoarea bilirubinei totale crește la > 3 ori LSVN	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală ^b în condițiile absenței simptomelor
	Hipotiroidism de grad 4 Hipertiroidism de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4)
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^c
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele
Alte reacții adverse medicate imun	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- ^a În timpul administrării celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat, se oprește definitiv tratamentul în cazul în care survin diaree sau colită de grad 3.
- ^b Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4.
- ^c Siguranța reinițierii tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienții care au avut anterior miocardită mediata imun nu este cunoscută.

Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente trebuie oprit definitiv în caz de:

- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3;
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice.

Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO (vezi, de asemenea, prospectul).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a OPDIVO în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele. Dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre medicamente, se poate continua administrarea celorlalte medicamente. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, a OPDIVO în monoterapie sau a tratamentului numai cu chimioterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

OPDIVO în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC

Atunci când OPDIVO este utilizat în asociere cu cabozantinib, modificările tratamentului prezentate mai sus în Tabelul 7 se aplică, de asemenea, și pentru OPDIVO ca parte a tratamentului. În plus, în cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC cărora li se administrează OPDIVO în asociere cu cabozantinib:

- Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu OPDIVO cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediare, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib.
- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu OPDIVO cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom. Datele disponibile în prezent pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sunt prezentate la pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de FC populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză (vezi Tabelele 1, 2, 3, 4 și 5). Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Doza totală de OPDIVO necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile (vezi pct. 6.6).

Când se administrează în asociere cu ipilimumab și/sau chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab (dacă este cazul) și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Evaluarea statusului MSI/MMR

La evaluarea statusului MSI-H și dMMR al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență similară atunci când OPDIVO a fost administrat în asociere cu cabozantinib, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Prin urmare, recomandările de mai jos privind reacțiile adverse mediate imun sunt aplicabile pentru OPDIVO ca parte a tratamentului în asociere, cu excepția cazurilor în care se menționează specific. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit în cazul reacțiilor adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția întreruperea treptată a corticoterapiei timp de cel puțin o lună. Întreruperea rapidă poate duce la agravarea sau recurența reacției adverse. Se va adăuga terapie imunosupresoare fără corticosteroizi dacă reacțiile adverse se agravează sau nu se ameliorează în pofida utilizării corticosteroizilor.

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar poate fi crescut, în comparație cu riscul la pacienții fără BAI preexistentă. În plus, exacerbările BAI preexistente au fost frecvente, dar majoritatea au fost de intensitate ușoară și au putut fi abordate terapeutic.

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Pneumonită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau boală pulmonară interstițială, inclusiv decese (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită,

cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întreruptă temporar și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Colită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. A fost raportată reactivare/infecție cu citomegalovirus (CMV) la pacienții cu colită mediată imun refractară la corticoterapie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și alte tipuri de cauze ale diareei, prin urmare trebuie efectuate teste de laborator adecvate și examinări suplimentare. Dacă se confirmă diagnosticul de colită mediată imun refractară la corticoterapie, trebuie avută în vedere asocierea altui medicament imunosupresor la corticoterapie sau înlocuirea corticoterapiei.

În cazul diareei sau colitei de grad 4, trebuie oprit definitiv tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 3, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab în monoterapie și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab în monoterapie după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, monoterapia cu nivolumab trebuie oprită definitiv. În cazul diareei sau colitei de grad 3 observată în asociere cu tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, trebuie oprit definitiv tratamentul și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri de hepatită severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab. În cazul unor creșteri persistente ale acestor valori de laborator, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri de nefrită severă și de disfuncție renală severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită sau disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară), hipofizită (inclusiv hipopituitarism), diabet zaharat și cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și a hiperglicemiei, dar și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, durere abdominală, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau boală subiacentă. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiat tratamentul cu medicație antitiroidiană, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul hipertiroidismului sau al hipotiroidismului care pune viața în pericol.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul insuficienței suprarenale severe (grad 3) sau care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroizi.

În cazul hipofizei simptomatice de grad 2 sau 3, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție hormonală, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul hipofizei care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu insulină, după cum este necesar. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu insulină. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul diabetului zaharat care pune viața în pericol.

Reacții adverse cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și, mai puțin frecvent, în cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie, s-au observat cazuri severe de erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8). Administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întreruptă temporar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 3, iar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 4 administrarea trebuie oprită. În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii severe, conduita terapeutică necesită administrarea corticoterapiei în doze mari, echivalente cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

S-au observat cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne de SSJ sau NET, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit și pacientul trebuie direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET la utilizarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Este necesară precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la un pacient care a avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun au fost raportate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu diferite doze de nivolumab în monoterapie sau de nivolumab în asociere cu ipilimumab în studiile clinice pentru multiple tipuri de tumori: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrom miastenic, meningită aseptică, encefalită, gastrită, sarcoidoză, duodenită, miozită, miocardită, rabdomioliză și mielită. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidism și cistită non-infecțioasă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Au fost raportate cazuri de miotoxicitate (miozită, miocardită și rabdomioliză), unele cu evoluție letală, la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab. Dacă pacientul prezintă semne și simptome de miotoxicitate, trebuie efectuată o monitorizare atentă și pacientul trebuie direcționat fără întârziere către un medic specialist pentru evaluare și tratament. În funcție de severitatea miotoxicității, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit (vezi pct. 4.2) și trebuie instituit un tratament adecvat.

Diagnosticul miocarditei necesită un grad înalt de suspiciune. Pacienții cu simptome cardiace sau cardio-pulmonare trebuie evaluați pentru posibila apariție a miocarditei. În cazul în care se suspectează miocardita, trebuie inițiată imediat o doză mare de steroizi (prednison 1-2 mg/kg și zi sau metilprednisolon 1-2 mg/kg și zi) și trebuie efectuat cu promptitudine un consult cardiologic cu teste de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. După stabilirea unui diagnostic de miocardită, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Ulterior punerii pe piață, a fost raportat rejețul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu nivolumab poate crește riscul de rejeț la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab, raportat la riscul posibil de rejeț de organ.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH) a fost observată în relație cu utilizarea de nivolumab în monoterapie și cu utilizarea de nivolumab în asociere cu ipilimumab. Se recomandă precauție în cazul în care nivolumabul este administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab. Dacă HLH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de nivolumab sau de nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie început tratamentul pentru HLH.

Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legată de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate legate de administrarea perfuziei pot fi tratați cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab sub supraveghere atentă și utilizarea de premedicație conform cu ghidul local pentru profilaxia reacțiilor legate de administrarea perfuziei.

Precauții specifice afecțiunii

Melanom în stadiu avansat

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau metastaze leptomeningeale, boală autoimună și pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). Pacienții cu melanom ocular/uveal au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate pe melanom. În plus, din studiul CA209037 au fost excluși pacienții care au prezentat o reacție adversă de grad 4 corelată cu tratamentul anti-CTLA-4 (vezi pct. 5.1). Pacienții cu scor inițial de performanță egal cu 2, care au fost tratați pentru metastaze leptomeningeale, pacienții cu melanom ocular/uveal, boală autoimună și pacienții care au prezentat o reacție adversă de grad 3-4 corelată cu tratamentul anti-CTLA-4 anterior au fost incluși în studiul CA209172 (vezi pct. 5.1). În absența datelor pentru pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu și pentru pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a SFP pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1. Îmbunătățirea SG a fost similară între brațul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și cel tratat cu nivolumab în monoterapie la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$). Înainte de inițierea

tratamentului asociat, medicii sunt sfătuiți să evalueze cu atenție caracteristicile individuale ale pacientului și ale tumorii, luând în considerare beneficiile observate și toxicitatea terapiei asociate comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizarea nivolumab la pacienții cu melanom care progresează rapid

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu afecțiune care progresează rapid (vezi pct. 5.1).

Tratament adjuvant al melanomului

Nu există date referitoare la tratamentul adjuvant la pacienții cu melanom care prezintă următorii factori de risc (vezi pct. 4.5 și 5.1):

- pacienți cu antecedente de boală autoimună sau orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare,
- pacienți tratați anterior pentru melanom (cu excepția pacienților care au fost supuși intervenției chirurgicale, celor care au fost tratați cu radioterapie adjuvantă după rezecția neurochirurgicală a leziunilor sistemului nervos central și celor care au încheiat un tratament adjuvant cu interferon cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare),
- pacienți cărora li s-a administrat anterior terapie cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4 (inclusiv ipilimumab sau orice alt anticorp sau medicament care acționează specific asupra co-stimulării celulelor T sau pe calea punctelor de control),
- subiecți cu vârsta sub 18 ani.

În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Tratamentul de primă linie al NSCLC

Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, metastaze cerebrale active (netratate), care au primit tratament sistemic anterior pentru boală avansată sau care au avut mutații sensibilizante EGFR sau translocății ALK au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1). La pacienții vârstnici (≥ 75 ani) sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.1). La acești pacienți, nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie trebuie utilizat cu precauție după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau boală autoimună, boală pulmonară interstițială simptomatică și pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate pe NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1). Pacienții cu scor inițial de performanță egal cu 2 au fost incluși în studiul CA209171 (vezi pct. 5.1). În absența datelor pentru pacienții cu boală autoimună, boală pulmonară interstițială simptomatică, metastaze cerebrale active și pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă. În cazul NSCLC non-scuamos, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 3 luni în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu terapia cu docetaxel. Factorii asociați cu decesele timpurii au fost factorii de prognostic mai rezervat și/sau boala mai agresivă, asociate cu prezența scăzută sau absența expresiei tumorale a PD-L1 (vezi pct. 5.1).

Tratamentul neoadjuvant al NSCLC

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, boală nerezecabilă sau metastazată, care au primit tratament anti-cancer anterior pentru boală rezecabilă sau care au avut

mutații EGFR sau translocatii ALK confirmate, au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul neoadjuvant al NSCLC rezecabil (vezi pct. 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Tratament neoadjuvant și adjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici
Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , neuropatie periferică de grad 2 sau mai mare, boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, boală nerezecabilă sau metastazată, care au primit tratament anti-cancer anterior pentru boală rezecabilă, care au avut mutații EGFR sau translocatii ALK confirmate, sau care au avut metastaze cerebrale, au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Mezoteliom pleural malign

Pacienții cu mezoteliom primitiv al peritoneului, pericardului, testiculelor sau al tunicii vaginale, boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în studiu, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al MPM (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Carcinom renal

Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab

Pacienții cu orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat (vezi pct. 4.8). Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (vezi pct. 4.2 și consultați RCP-ul pentru cabozantinib).

Limfom Hodgkin clasic

Pacienții cu boală autoimună activă și boală pulmonară interstițială simptomatică au fost excluși din studiile clinice efectuate pe LH clasic (vezi pct. 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TACSH) în limfomul Hodgkin clasic

Din monitorizarea pacienților cu LH clasic la care s-a efectuat TACSH după expunerea anterioară la nivolumab, s-au observat cazuri de maladie acută grefă contra gazdă (MGCGa) și mortalitate asociată

transplantului (MAT). Trebuie să se facă o analiză atentă a potențialelor beneficii ale TCSH și posibilului risc crescut de complicații asociate transplantului de la caz la caz (vezi pct. 4.8).

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu nivolumab după TACSH a fost raportată instalarea rapidă a MGCG și cazuri severe de MGCG, unele cu evoluție letală. Tratamentul cu nivolumab poate crește riscul de MGCG severă și de deces la pacienți la care s-a efectuat anterior TACSH, în special la cei cu MGCG în antecedente. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab comparativ cu riscul posibil (vezi pct. 4.8).

Cancer de cap și gât

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau carcinom de rinofaringe sau de glande salivare ca localizări tumorale primare au fost excluși din studiul clinic privind SCCHN (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă. La pacienții cu cancer de cap și gât, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 3 luni în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu terapia cu docetaxel. Factorii asociați cu decesele timpurii au fost valoarea scorului de performanță ECOG, boala cu progresie rapidă sub tratamentul anterior cu săruri de platină și nivel înalt de încărcătură a tumorii.

Carcinom urotelial

Tratamentul carcinomului urotelial avansat

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate pe carcinom urotelial (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 (cu excepția pacienților cu scor inițial de performanță egal cu 2 cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și care sunt considerați ineligibili pentru chimioterapie adjuvantă cu cisplatin), cu semne de boală după intervenția chirurgicală, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Carcinom scuamos esofagian

Tratamentul de primă linie al OSCC

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În cadrul studiului pentru tratamentul de primă linie al OSCC, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 4 luni în cazul tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapia. Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă (vezi pct. 5.1).

Tratamentul OSCC după chimioterapie anterioară în prima linie

Majoritatea datelor clinice disponibile pentru carcinomul scuamos esofagian provin de la pacienți de origine asiatică (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, artera aortă sau tractul respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu OSCC. A fost observat un număr mai mare de decese în primele 2,5 luni după randomizare în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu chimioterapia. Nu au putut fi identificați factori specifici asociați cu decesele timpurii (vezi pct. 5.1).

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cei cărora nu li s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală, cei cu boală în stadiul IV rezecabilă, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru cancer esofagian și de joncțiune eso-gastrică (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de GEJ sau esofagian (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Studiul CA209649 a exclus pacienții cu status HER2-pozitiv confirmat. Pacienților cu status nedeterminat li s-a permis înrolarea în studiu și au reprezentat 40,3% dintre pacienți (vezi pct. 5.1).

Carcinom hepatocelular

Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , cei cu transplant hepatic anterior, boală hepatică clasa Child-Pugh C, antecedente de metastaze cerebrale coexistente, antecedente de encefalopatie hepatică (în decurs de 12 luni înainte de randomizare), ascită semnificativă din punct de vedere clinic, infecție cu HIV sau infecție concomitentă activă cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sau cu VHB și virusul hepatitei D (VHD), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru HCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). La pacienții cu HCC având clasa Child-Pugh B sunt disponibile date limitate. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab, urmat de nivolumab, trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În cazul HCC, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 6 luni în cazul tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu terapia cu lenvatinib sau sorafenib. Un risc crescut de deces poate fi asociat cu factori de prognostic mai rezervat. Medicii trebuie să ia în considerare acest risc înainte de a iniția tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat.

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Aportul de sodiu poate varia dacă se utilizează clorură de sodiu în cadrul etapelor de diluare.

Card de atenționare pentru pacient

Toți medicii care prescriu OPDIVO trebuie să fie familiarizați cu informațiile pentru medic și recomandările privind conduita terapeutică. Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu OPDIVO. Pacientului i se va înmâna cardul de atenționare pentru pacient cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor, nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra acestor enzime al medicamentelor administrate concomitent să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab.

Alte forme de interacțiune

Terapie imunosupresoare sistemică

Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu pare să excludă răspunsul la nivolumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date din utilizarea nivolumab la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice embriofetale (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG4 umană traversează placenta, iar nivolumab este o IgG4; prin urmare, există posibilitatea ca nivolumab să fie transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv anticorpii, pot fi excretate în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul tratamentului cu nivolumab asupra fertilității la cele două sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este

fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.2)

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 4646), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 44%, 0,3% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în monoterapie (n = 4646) sunt prezentate în Tabelul 8. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 8: Reacții adverse pentru nivolumab în monoterapie

	Nivolumab în monoterapie
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie ^a , bronșită
Rare	meningită aseptică
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Rare	limfadenită histiocitară necrotizantă (limfadenită Kikuchi)
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	limfopenie ^b , anemie ^{b,i} , leucopenie ^b , neutropenie ^{a,b} , trombocitopenie ^b
Mai puțin frecvente	eozinofilie
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^f
Tulburări endocrine	
Frecvente	hipotiroidism, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală ^j , hipopituitarism, hipofizită, diabet zaharat
Rare	cetoacidoză diabetică, hipoparatiroidism

	Nivolumab în monoterapie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b
Frecvente	deshidratare, scădere în greutate, hipoglicemie ^b
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^g
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeală
Mai puțin frecvente	polineuropatie, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens)
Rare	sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, encefalită ^{a,k} , nevrită optică
Cu frecvență necunoscută	mielită (inclusiv mielită transversă)
Tulburări oculare	
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită
Cu frecvență necunoscută	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , afecțiuni pericardice ^h , aritmii (inclusiv aritmie ventriculară)
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială
Rare	vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee ^a , tuse
Frecvente	pneumonită ^a , revărsat pleural
Mai puțin frecvente	infiltrat pulmonar
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită ^a , stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită
Rare	ulcer duodenal, insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	hepatită, coleastă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	vtiligo, xerodermie, eritem, alopecie
Mai puțin frecvente	psoriazis, rozacee, eritem polimorf, urticarie
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a, d} , sindrom Stevens-Johnson ^a
Cu frecvență necunoscută	lichen scleros ^g , alte afecțiuni lichenoide
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^e , artralgie
Frecvente	artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică
Rare	sindrom Sjogren, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a , rabdomioliză ^{a,d}

Nivolumab în monoterapie	
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a
Rare	nefrită tubulointerstițială, cistită non-infecțioasă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	durere, durere toracică, edem ^l
Investigații diagnostice^b	
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST, hiponatremie, hipoalbuminemie, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii creatininei, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii lipazei, hiperpotasemie, creștere a valorii amilazei, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipercalcemie
Frecvente	creștere a valorii bilirubinei totale, hipernatremie, hipermaagneziemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 8 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de nivolumab în monoterapie, ci pot să includă contribuții ale bolii subiacente.

^a Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

^b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.

^c Eruptiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase și pemfigoid.

^d Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

^e Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dursalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.

^f Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

^g A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.

^h Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.

ⁱ Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de celule roșii din sânge.

^j Include insuficiență suprarenală, insuficiență corticosuprarenală acută și insuficiență corticosuprarenală secundară.

^k Include encefalită și encefalită limbică.

^l Edemul reprezintă un termen compus care include edem generalizat, edem periferic, tumefiere periferică și tumefiere.

Nivolumab în asociere cu alte medicamente (vezi pct. 4.2)

Rezumatul profilului de siguranță

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul celorlalte medicamente pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță, înainte de inițierea tratamentului.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) pentru multiple tipuri de tumori (n = 2626), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 47 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (47%), diareea (35%), erupțiile cutanate tranzitorii (37%), greața (27%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (26%), febra (23%), scăderea apetitului alimentar (22%), tusea (21%), durerea abdominală (18%), vărsăturile (18%), constipația (18%), artralgia (18%), dispneea (17%), hipotiroidismul (16%), cefaleea (15%), infecțiile tractului respirator superior (13%), edemul (13%) și amețeala (10%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 66% pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), 1,0% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, s-au raportat fatigabilitate (62%), erupții cutanate tranzitorii (57%), diaree (52%), greață (42%), prurit (40%), febră (36%) și cefalee (26%), la o rată de incidență cu ≥ 10% mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie). În rândul pacienților cărora li s-a

administrat nivolumab 360 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg și chimioterapie pentru NSCLC, s-au raportat anemie (32%) și neutropenie (15%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie).

Nivolumab în asociere cu chimioterapie

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 1800), perioada minimă de monitorizare variind între 7,4 și 23,6 luni sau după 3 cicluri de tratament al NSCLC rezecabil, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (48%), fatigabilitatea (40%), neuropatia periferică (33%), scăderea apetitului alimentar (31%), constipația (31%), diareea (28%), vărsăturile (24%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea abdominală (18%), stomatita (18%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (16%), tusea (13%), edemul (inclusiv edemul periferic) (12%) și pruritul (11%). Incidențele reacțiilor adverse de grad 3-5 au fost de 69% pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie, 1,2% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie. Durata mediană a terapiei a fost de 6,14 luni (Î 95%: 5,78, 6,60) pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie. În NSCLC rezecabil, nouăzeci și trei la sută (93%) dintre pacienți au primit 3 cicluri de nivolumab în asociere cu chimioterapie.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg o dată pe zi la pacienți cu RCC (n = 320), perioada minimă de monitorizare fiind de 16,0 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidismul (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețea (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidismul (10,0%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 78%, 0,3% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) (n = 2626), nivolumab în asociere cu chimioterapie (n = 1800) și nivolumab în asociere cu cabozantinib (n = 320) sunt prezentate în Tabelul 9. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu alte medicamente

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Infecții și infestări			
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior		infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie, bronșită, conjunctivită	infecții ale tractului respirator superior, pneumonie ^a	pneumonie
Rare	meningită aseptică		

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	anemie ^{b,j} , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b	neutropenie ^b , anemie ^{b,j} , leucopenie ^b , limfopenie ^b , trombocitopenie ^b	anemie ^b , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b
Frecvente	eozinofilie	neutropenie febrilă ^a	eozinofilie
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă	eozinofilie	
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară		
Tulburări ale sistemului imunitar			
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate	hipersensibilitate, reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine)	hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente			reacție de hipersensibilitate legată de administrarea perfuziei
Rare	sarcoidoză		
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^g		
Tulburări endocrine			
Foarte frecvente	hipotiroidism		hipotiroidism, hipertiroidism
Frecvente	hipertiroidism, tiroidită, insuficiență suprarenală, hipofizită, hipopituitarism, diabet zaharat	hipotiroidism, hipertiroidism, diabet zaharat	insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică	insuficiență suprarenală, tiroidită, hipopituitarism, hipofizită	hipofizită, tiroidită
Rare	hipoparatiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b	scădere a apetitului alimentar, hipolicemie ^b , hiperglicemie ^b , scădere în greutate
Frecvente	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, scădere în greutate	hipoalbuminemie, hipofosfatemie	deshidratare
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică		
Rare		sindrom de liză tumorală	
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^h		

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	cefalee	neuropatie periferică	disgeuzie, amețelă, cefalee
Frecvente	amețelă, neuropatie periferică	parestezie, amețelă, cefalee	neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	polineuropatie, paralizia nervului peronier, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită, miastenia gravis	sindrom Guillain-Barré	encefalită autoimună, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
Rare	sindrom Guillain-Barré, nevrită, mielită (inclusiv mielită transversă), nevrită optică	encefalită	
Cu frecvență necunoscută		mielită (inclusiv mielită transversă), nevrită optică	
Tulburări acustice și vestibulare			
Frecvente			tinitus
Tulburări oculare			
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie	xeroftalmie, vedere încețoșată	xeroftalmie, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	uveită, episclerită	uveită	uveită
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada		
Tulburări cardiace			
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială	tahicardie, fibrilație atrială	fibrilație atrială, tahicardie
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , aritmie (inclusiv aritmie ventriculară) ^a , bradicardie	miocardită	miocardită
Cu frecvență necunoscută	afecțiuni pericardice ⁱ		
Tulburări vasculare			
Foarte frecvente			hipertensiune arterială
Frecvente	hipertensiune arterială	tromboză ^{a, k} , hipertensiune arterială, vasculită	tromboză ^k
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	tuse, dispnee	tuse	disfonie, dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită ^a , embolie pulmonară ^a , revărsat pleural	pneumonită ^a , dispnee	pneumonită, embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări gastrointestinale			
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație	diaree ^a , stomatită, vărsături, greață, durere abdominală, constipație	diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită, durere abdominală, dispepsie
Frecvente	colită ^a , pancreatită, stomatită, gastrită, xerostomie	colită, xerostomie	colită, gastrită, durere la nivelul cavității bucale, xerostomie, hemoroizi
Mai puțin frecvente	duodenită	pancreatită	pancreatită, perforație a intestinului subțire ^a , glosodinie
Rare	perforație intestinală ^a , insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă		
Cu frecvență necunoscută		insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă	insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare			
Frecvente	hepatită		hepatită
Mai puțin frecvente		hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	alopecie, vitiligo, urticarie, xerodermie, eritem,	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, hiperpigmentare cutanată, alopecie, xerodermie, eritem	alopecie, xerodermie, eritem, modificare a culorii părului
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, psoriazis, alte afecțiuni lichenoid ^d		psoriazis, urticarie
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a,c} , lichen scleros		
Cu frecvență necunoscută			lichen scleros, alte afecțiuni lichenoid
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^f , artralgie	durere musculo-scheletică ^f	durere musculo-scheletică ^f , artralgie, spasm muscular
Frecvente	spasme musculare, slăbiciune musculară, artrită	artralgie, slăbiciune musculară	artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a		miopatie, osteonecroză de maxilar, fistulă
Rare	spondiloartropatie, sindrom Sjogren, rabdomioliză ^a		

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Foarte frecvente			proteinurie
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a	insuficiență renală ^a	insuficiență renală, leziuni renale acute
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, nefrită	cistită non-infecțioasă, nefrită	nefrită
Rare	cistită non-infecțioasă		cistită non-infecțioasă ^h
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)	fatigabilitate, febră, edem
Frecvente	durere toracică, durere, frisoane	stare generală de rău	durere, durere toracică
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hiponatremie ^b , hipopotasemie ^b , hipercalcemie ^b , hipocalcemie ^b	hipocalcemie ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , hiponatremie ^b , creștere a valorii amilazei ^b , hipomagneziemie ^b , creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , hipopotasemie ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hipercalcemie ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hipopotasemie ^b , hipomagneziemie ^b , hiponatremie ^b , hipocalcemie ^b , hipercalcemie ^b , hipofosfatemie ^b , hipercalcemie ^b , hipermagneziemie ^b , hipernatremie ^b
Frecvente	hipernatremie ^b , hipermagneziemie ^b , creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană, creștere a valorii gamma- glutamyltransferazei	hipernatremie ^b , hipercalcemie ^b , hipermagneziemie ^b	creștere a valorii colesterolemiei, hipertrigliceridemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 9 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de nivolumab în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, ci pot să includă contribuții ale bolii subiacente sau ale medicamentelor utilizate în asociere.

^a Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

^b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.

^c Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloscuamoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase, erupții cutanate nodulare și pemfigoid.

^d Afecțiunile lichenoidale reprezintă un termen compus care include keratoză lichenoidă și lichen plan.

^e Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

^f Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.

^g Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

^h A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.

- i Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.
- j Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de celule roșii din sânge.
- k Tromboza reprezintă un termen compus care include tromboză venoasă portală, tromboză venoasă pulmonară, tromboză pulmonară, tromboză aortică, tromboză arterială, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă pelvină, tromboză a venei cave, tromboză venoasă, tromboză venoasă la nivelul membrelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu alte medicamente este asociat cu reacții adverse mediate imun. În urma terapiei medicale adecvate, reacțiile adverse mediate imun au ajuns la rezoluție în majoritatea cazurilor. Oprirea definitivă a tratamentului a fost în general necesară la un procent mai mare de pacienți tratați cu nivolumab în asociere cu alte medicamente comparativ cu cei tratați cu nivolumab în monoterapie. Tabelul 10 prezintă procentul de pacienți cu reacții adverse mediate imun pentru care a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului, în funcție de schema de tratament utilizată. În plus, pentru pacienții care au prezentat un eveniment, Tabelul 10 prezintă procentul de pacienți pentru care a fost necesară corticoterapia în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic), în funcție de schema de tratament utilizată. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 10: Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului sau care au necesitat corticoterapie în doze mari în funcție de schema de tratament utilizată (nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), nivolumab în asociere cu chimioterapie sau nivolumab în asociere cu cabozantinib)

	Nivolumab în monoterapie %	Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) %	Nivolumab în asociere cu chimioterapie %	Nivolumab în asociere cu cabozantinib %
Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului				
Pneumonită	1,4	2,1	2,0	2,5
Colită	1,2	6	1,8	2,5
Hepatită	1,1	5	0,7	4,1
Nefrită și disfuncție renală	0,3	1,1	3,1	0,6
Endocrinopatii	0,5	2,2	0,6	1,3
Reacții cutanate	0,8	1,0	0,9	2,2
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,1	0,3	1,7	0
Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari^{a,b}				
Pneumonită	65	59	59	56
Colită	14	32	9	8
Hepatită	21	39	7	23
Nefrită și disfuncție renală	22	27	9	9
Endocrinopatii	5	18	4,3	4,2
Reacții cutanate	3,3	8	6	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	18	18	22	0

^a echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic

^b frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediată imun

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale și infiltratului pulmonar, a fost de 3,3% (155/4646). Majoritatea cazurilor au

avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 0,9% (42/4646) și, respectiv, 1,7% (77/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,7% (33/4646) și, respectiv, < 0,1% (1/4646) dintre pacienți. Șase pacienți (0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 15,1 săptămâni (interval: 0,7-85,1). Rezoluția s-a obținut la 107 pacienți (69,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,7 săptămâni (interval: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ denotă o observație cenzurată.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,0% (157/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) și, respectiv, 0,3% (8/2626) dintre pacienți. Patru pacienți (0,2%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0,1-56,8). Rezoluția s-a obținut la 129 pacienți (82,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1⁺-149,3⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 4,4% (80/1800). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,2%, (40/1800), 0,9% (17/1800) și, respectiv, 0,2% (3/1800) dintre pacienți. Trei pacienți (0,2%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 24,6 săptămâni (interval: 0,6-96,9). Rezoluția s-a obținut la 58 pacienți (72,5%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,4 săptămâni (interval: 0,3⁺-171,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 5,6% (18/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 1,9% (6/320) și, respectiv, 1,6% (5/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 26,9 săptămâni (interval: 12,3-74,3 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 14 pacienți (77,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 7,5 săptămâni (interval: 2,1-60,7⁺ săptămâni).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența diareei, colitei sau defecațiilor frecvente a fost de 15,4% (716/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 9,9% (462/4646), și, respectiv, 4,0% (186/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și 4 au fost raportate la 1,4% (67/4646) și, respectiv, < 0,1% (1/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 8,3 săptămâni (interval: 0,1-115,6). Rezoluția s-a obținut la 639 pacienți (90,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,9 săptămâni (interval: 0,1-124,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența diareei sau colitei a fost de 26,0% (682/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-48,9). Rezoluția s-a obținut la 618 pacienți (91%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,9 săptămâni (interval: 0,1-170,0⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența diareei sau colitei a fost de 46,7%, incluzând cazuri de grad 2 (13,6%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (0,4%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența diareei sau colitei a fost de 22,5% (405/1800). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 7,2% (130/1800), 3,1% (56/1800) și, respectiv, 0,3% (6/1800) dintre pacienți. Un pacient (< 0,1%) a avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 4,4 săptămâni (interval: 0,1-93,6). Rezoluția s-a obținut la 357 pacienți (88,6%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 1,6 săptămâni (interval: 0,1-212,3⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența diareei, colitei, defecațiilor frecvente sau enteritei a fost de 59,1% (189/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 25,6% (82/320) și, respectiv, 6,3% (20/320) dintre pacienți. Cazuri de grad 4 au fost raportate la 0,6% (2/320). Intervalul median până la debut a fost de 12,9 săptămâni

(interval: 0,3-110,9 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 143 pacienți (76,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,9 săptămâni (interval: 0,1-139,7⁺ săptămâni).

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 8,0% (371/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 4,3% (200/4646) și, respectiv, 1,8% (82/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,6% (74/4646) și, respectiv, 0,3% (15/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 10,6 săptămâni (interval: 0,1-132,0). Rezoluția s-a obținut la 298 pacienți (81,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1-126,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 21,2% (556/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) și, respectiv, 1,3% (34/2626) dintre pacienți. Șapte pacienți (0,3%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,5 luni (interval: 0,0-36,6). Rezoluția s-a obținut la 482 pacienți (87,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-175,9⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 30,1%, incluzând cazuri de grad 2 (6,9%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (1,8%). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru HCC, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 34,3%, incluzând cazuri de grad 2 (8,4%), grad 3 (14,2%) și grad 4 (2,7%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 18% (322/1800). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 5,1% (92/1800), 2,6% (47/1800) și, respectiv, < 0,1% (1/1800) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 7,0 săptămâni (interval: 0,1-99,0). Rezoluția s-a obținut la 258 pacienți (81,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 7,4 săptămâni (interval: 0,4-240,0⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 41,6% (133/320). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) și, respectiv, 0,6% (2/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 8,3 săptămâni (interval: 0,1-107,9 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 101 pacienți (75,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,6 săptămâni (interval: 0,1-89,3⁺ săptămâni).

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 2,6% (121/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 1,5% (69/4646) și, respectiv, 0,7% (32/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,4% (18/4646) și, respectiv, < 0,1% (2/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-79,1). Rezoluția s-a obținut la 80 pacienți (69,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 8,0 săptămâni (interval: 0,3-79,1⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 5,4% (141/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) și, respectiv, 0,4% (11/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,0-34,8). Rezoluția s-a obținut la 110 pacienți (78,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-172,1⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 10,9% (196/1800). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,7% (66/1800), 1,4% (25/1800) și, respectiv, 0,2% (3/1800) dintre pacienți. Doi pacienți (0,1%) au

avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 6,7 săptămâni (interval: 0,1-60,7). Rezoluția s-a obținut la 133 pacienți (67,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,1 săptămâni (interval: 0,1-226,0⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența nefritei, nefritei mediate imun, insuficienței renale, leziunilor renale acute, creșterii valorii creatininei serice sau creșterii valorii ureei serice a fost de 10,0% (32/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 3,4% (11/320) și, respectiv, 1,3% (4/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 14,2 săptămâni (interval: 2,1-87,1 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 18 pacienți (58,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,1 săptămâni (interval: 0,6-90,9⁺ săptămâni).

Endocrinopatii mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența tulburărilor tiroidiene, inclusiv hipotiroidism sau hipertiroidism, a fost de 13,0% (603/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 6,6% (305/4646) și, respectiv, 6,2% (290/4646) dintre pacienți. Tulburări tiroidiene de grad 3 au fost raportate la 0,2% (8/4646) dintre pacienți. Au fost raportate hipofizită (3 cazuri de grad 1, 7 cazuri de grad 2, 9 cazuri de grad 3 și 1 caz de grad 4), hipopituitarism (6 cazuri de grad 2 și 1 caz de grad 3), insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută și scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină) (2 cazuri de grad 1, 23 cazuri de grad 2 și 11 cazuri de grad 3), diabet zaharat (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) (1 caz de grad 1, 3 cazuri de grad 2 și 8 cazuri de grad 3 și 2 cazuri de grad 4). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 11,1 săptămâni (interval: 0,1-126,7). Rezoluția s-a obținut la 323 pacienți (48,7%). Intervalul median până la obținerea rezoluției a fost de 48,6 săptămâni (interval: 0,4-204,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 23,2% (608/2626). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 12,7% (333/2626) și, respectiv, 1,0% (27/2626) dintre pacienți. Hipofizita de grad 2 și grad 3 (inclusiv hipofizită limfocitară) a survenit la 1,9% (49/2626) și, respectiv, 1,5% (40/2626) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,6% (16/2626) și, respectiv, 0,5% (13/2626) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută, scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină și insuficiență suprarenală mediată imun) a survenit la 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Diabetul zaharat de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) a survenit la < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) și, respectiv, 0,2% (6/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,1 luni (interval: 0,0-28,1). Rezoluția s-a obținut la 297 pacienți (40,0%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3 și 257,1⁺ săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 12,8% (230/1800). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 6,3% (114/1800) și, respectiv, 0,1% (2/1800) dintre pacienți. Hipofizita de grad 3 a survenit la 0,1% (2/1800) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit fiecare la 0,2% (4/1800) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 a survenit la 0,6% (11/1800), 0,2% (3/1800) și, respectiv, < 0,1% (1/1800) dintre pacienți. Un pacient (< 0,1%) a avut o evoluție letală din cauza insuficienței suprarenale. Au fost raportate diabet zaharat, inclusiv diabet zaharat de tip 1 și diabet zaharat de tip 1 fulminant (4 cazuri de grad 2, 2 cazuri de grad 3 și 1 caz de grad 4), și cetoacidoză diabetică (1 caz de grad 2 și 1 caz de grad 4). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 15,3 săptămâni (interval: 1,1-124,3). Rezoluția s-a obținut la 101 pacienți (40,1%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3⁺ și 233,6⁺ săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 43,1% (138/320). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 0,9% (3/320) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 0,6% (2/320) dintre pacienți, în toate cazurile fiind de grad 2. Insuficiența suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară) a survenit la 4,7% (15/320) dintre pacienți. Cazuri de insuficiență

suprarenală de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2,2% (7/320) și, respectiv, 1,9% (6/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 12,3 săptămâni (interval: 2,0-89,7 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 50 pacienți (35,2%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,9 și 132,0⁺ săptămâni.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 30,0% (1396/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1, raportate la 22,8% (1060/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 5,9% (274/4646) și, respectiv, 1,3% (62/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,7 săptămâni (interval: 0,1-121,1). Rezoluția s-a obținut la 896 pacienți (64,6%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 20,1 săptămâni (interval: 0,1-192,7⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 46,1% (1210/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) și, respectiv, 0,1% (3/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,7 luni (interval: 0,0-33,8). Rezoluția s-a obținut la 843 pacienți (70%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-268,7⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 65,2%, incluzând cazuri de grad 2 (20,3%) și grad 3 (7,8%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 25,4% (457/1800). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 6,2% (111/1800) și, respectiv, 2,3% (42/1800) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,4 săptămâni (interval: 0,1-97,4). Rezoluția s-a obținut la 320 pacienți (70,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-258,7⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 62,8% (201/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 10,6% (34/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,14 săptămâni (interval: 0,1-104,4 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 137 pacienți (68,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 18,1 săptămâni (interval: 0,1-130,6⁺ săptămâni).

Au fost observate cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Reacții legate de administrarea perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,0% (188/4646), inclusiv 9 cazuri de grad 3 și 3 cazuri de grad 4.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,5% (118/2626). Cazuri de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) și, respectiv, < 0,1% (1/2626) dintre pacienți. În rândul pacienților cu MPM cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 12%.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 8,2% (148/1800). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,6% (83/1800), 1,1% (20/1800) și, respectiv, 0,2% (3/1800) dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 2,5% (8/320). Pentru toți cei 8 pacienți, severitatea a fost de grad 1 sau 2. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 0,3% (1/320) dintre pacienți.

Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TACSH) în limfomul Hodgkin clasic

Debutul rapid al MGCG a fost raportat în cazul utilizării de nivolumab înainte și după TACSH (vezi pct. 4.4).

La 62 pacienți evaluați în cadrul a două studii pentru LH clasic, la care s-a efectuat TACSH după oprirea monoterapiei cu nivolumab, a fost raportată MGCG acută de grad 3 sau 4 la 17/62 pacienți (27,4%). MGCG hiperacută, definită ca MGCG acută survenită în primele 14 zile după perfuzia de celule stem, a fost raportată la patru pacienți (6%). A fost raportat sindrom febril care a necesitat corticoterapie, fără a fi identificată o cauză infecțioasă, la șase pacienți (12%) în decursul a 6 săptămâni după transplant. Corticoterapia a fost utilizată la patru pacienți, iar trei pacienți au răspuns la corticoterapie. Boala hepatică veno-ocluzivă a survenit la doi pacienți, dintre care unul a decedat prin MGCG și insuficiență multiplă de organ. Nouăsprezece din 62 pacienți (30,6%) au decedat ca urmare a complicațiilor TACSH după nivolumab. Cei 62 pacienți au avut o durată mediană de monitorizare ulterioară TACSH de 38,5 luni (interval: 0-68 luni).

Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice atunci când nivolumab este utilizat în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu RCC netratați anterior, cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, au fost observate cu incidență mai mare creșteri de grad 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT (10,1%) și ale valorilor serice ale AST (8,2%), comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. La pacienții cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST (n=85): intervalul median până la debut a fost de 10,1 săptămâni (interval: 2,0 până la 106,6 săptămâni), 26% dintre pacienți au utilizat corticosteroizi pentru o durată mediană de 1,4 săptămâni (interval: 0,9 până la 75,3 săptămâni), iar rezoluția până la gradele 0-1 a survenit la 91% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,3 săptămâni (interval: 0,4 până la 108,1⁺ săptămâni). În rândul celor 45 pacienți cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST, la care s-a reluat administrarea în monoterapie fie a nivolumab (n=10) sau a cabozantinib (n=10), sau la care s-a reluat administrarea ambelor medicamente (n=25), recurența creșterilor de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST a fost observată la 3 pacienți tratați cu OPDIVO, 4 pacienți tratați cu cabozantinib și la 8 pacienți tratați atât cu OPDIVO cât și cu cabozantinib.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, procentul de pacienți care a prezentat o modificare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,4% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,7% pentru trombocitopenie, 0,7% pentru leucopenie, 8,7% pentru limfopenie, 0,9% pentru neutropenie, 1,7% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 2,6% pentru creșterea valorii serice a AST, 2,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 0,8% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 0,7% pentru creșterea valorii creatininei, 2,0% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 3,8% pentru creșterea valorii amilazei, 6,9% pentru creșterea valorii lipazei, 4,7% pentru hiponatremie, 1,6% pentru hiperpotasemie, 1,3% pentru hipopotasemie, 1,1% pentru hipercalcemie, 0,6% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 0,6% pentru hipocalcemie, 0,6% pentru hipoalbuminemie și $< 0,1\%$ pentru hipernatremie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 4,8% pentru anemie, 1,8% pentru trombocitopenie, 2,2% pentru leucopenie, 6,9% pentru limfopenie, 3,3% pentru neutropenie, 2,7% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 9,8% pentru creșterea valorii serice a AST, 9,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 2,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,8% pentru creșterea valorii creatininei, 1,4% pentru hipoalbuminemie, 7,1% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 7,8% pentru creșterea valorii amilazei, 16,3% pentru creșterea valorii lipazei, 0,8% pentru hipocalcemie, 0,2% pentru hipernatremie, 0,8% pentru hipercalcemie, 2,0% pentru hiperpotasemie, 0,8% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 3,0% pentru hipopotasemie și 8,7% pentru hiponatremie.

În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, un procent mai mare de pacienți a prezentat o agravare față de momentul inițial a creșterii valorii serice a ALT până la anomalii de grad 3 sau 4 (15,3%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 14,7% pentru anemie, 6,2% pentru trombocitopenie, 11,7% pentru leucopenie, 13,6% pentru limfopenie, 26,3% pentru neutropenie, 2,0% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 3,3% pentru creșterea valorii serice a AST, 2,6% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,9% pentru creșterea valorii bilirubinei, 1,3% pentru creșterea valorii creatininei, 4,5% pentru creșterea valorii amilazei, 5,2% pentru creșterea valorii lipazei, 0,4% pentru hipernatremie, 8,1% pentru hiponatremie, 1,8% pentru hiperpotasemie, 5,1% pentru hipopotasemie, 0,7% pentru hipercalcemie, 1,8% pentru hipocalcemie, 1,5% pentru hipermaгнеziemie, 2,9% pentru hipomagneziemie, 3,7% pentru hiperglicemie și 0,6% pentru hipoglicemie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,5% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,3% pentru trombocitopenie, 0,3% pentru leucopenie, 7,5% pentru limfopenie, 3,5% pentru neutropenie, 3,2% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 8,2% pentru creșterea valorii serice a AST, 10,1% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,3% pentru creșterea valorii creatininei, 11,9% pentru creșterea valorii amilazei, 15,6% pentru creșterea valorii lipazei, 3,5% pentru hiperglicemie, 0,8% pentru hipoglicemie, 2,2% pentru hipocalcemie, 0,3% pentru hipercalcemie, 5,4% pentru hiperpotasemie, 4,2% pentru hipermaгнеziemie, 1,9% pentru hipomagneziemie, 3,2% pentru hipopotasemie, 12,3% pentru hiponatremie și 21,2% pentru hipofosfatemie.

Imunogenitate

Dintre cei 3529 pacienți tratați cu nivolumab în monoterapie în doză de 3 mg/kg sau 240 mg la fiecare 2 săptămâni și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament asociați tratamentului, 328 pacienți (9,3%) au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament, cu un număr de 21 pacienți (0,6%) cu rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți.

Administrarea concomitentă cu chimioterapie nu a afectat imunogenitatea nivolumab. În rândul celor 1407 pacienți tratați cu nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament asociați tratamentului, 7,2% au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament, cu un procent de 0,5% dintre pacienți cu rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 26,0% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 24,9% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și de 37,8% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. Incidența anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab a fost de 0,8% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 1,5% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și de 4,6% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. În rândul pacienților care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a variat între 6,3 și 13,7%, iar anticorpii neutralizanți anti-ipilimumab au variat între 0 și 0,4%.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 33,8%, iar incidența anticorpilor neutralizanți a fost de 2,6%. În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au

putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a fost de 7,5%, iar a anticorpilor neutralizanți a fost de 1,6%.

Deși clearance-ul nivolumab a crescut cu 20% în prezența anticorpilor anti-nivolumab, nu au existat dovezi de pierdere a eficacității sau de modificare a profilului de toxicitate în prezența anticorpilor anti-nivolumab în urma analizelor farmacocinetice și a celor de tip expunere-răspuns atât în cazul monoterapiei cât și al tratamentului asociat.

Copii și adolescenți

Siguranța nivolumab în monoterapie (3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni) și în asociere cu ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg sau 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni) a fost evaluată la 97 pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an până la < 18 ani (inclusiv 53 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu tumori solide sau hematologice recurente sau refractare, inclusiv melanom în stadiu avansat, în studiul clinic CA209070. Profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost, în general, similar cu cel observat la adulții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab. Nu au fost observate noi semnale de siguranță. Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung pentru utilizarea nivolumab la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la cel puțin 20% dintre pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie) au fost fatigabilitatea (35,9%) și scăderea apetitului alimentar (21,9%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate pentru nivolumab în monoterapie au avut o severitate de grad 1 sau 2. Douăzeci și unu de pacienți (33%) au prezentat una sau mai multe reacții adverse de gradele 3 până la 4.

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la cel puțin 20% dintre pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab) au fost fatigabilitatea (33,3%) și erupțiile cutanate maculo-papulare (21,2%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o severitate de grad 1 sau 2. Zece pacienți (30%) au prezentat una sau mai multe reacții adverse de gradele 3 până la 4.

Nu au fost observate noi semnale de siguranță în studiul clinic CA209908, care a inclus 151 pacienți copii și adolescenți cu malignități primare de grad înalt la nivelul sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 5.1), în raport cu datele disponibile din studiile efectuate la adulți, pentru toate indicațiile.

Vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la cei care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru OC sau GEJC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1). Datele provenite de la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H cu vârsta de 75 ani sau peste sunt limitate (vezi pct. 5.1). Datele provenite de la pacienții cu LH clasic cu vârsta de 65 ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu MPM s-a observat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (68% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab în asociere cu ipilimumab (54% și, respectiv, 28%). La pacienții cu HCC s-au observat rate mai mari de reacții adverse grave și de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (67% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab cu ipilimumab (53% și, respectiv, 27%).

Pentru pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, datele provenite de la pacienții cu RCC cu vârsta de 75 ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică sau renală

În studiul clinic pentru NSCLC non-scuamos (CA209057), profilul de siguranță al pacienților cu insuficiență renală sau hepatică inițială a fost comparabil cu cel al populației generale. Aceste rezultate trebuie să fie interpretate cu atenție având în vedere numărul mic de subiecți din subgrupuri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, inhibitori ai PD-1/PDL-1 (proteina 1/ ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF01.

Mecanism de acțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman (HuMAb, *human monoclonal antibody*) de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, care s-a demonstrat că este implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea exercitată asupra legării PD-1 de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2. În modelele murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Inhibarea mediată de utilizarea în asociere a nivolumab (anti-PD-1) și ipilimumab (anti-CTLA-4) determină obținerea unor răspunsuri anti-tumorale mai bune la pacienții cu melanom metastazat. În modelele tumorale murine singenice, blocada dublă a PD-1 și CTLA-4 a dus la activitate anti-tumorală sinergică.

Eficacitate și siguranță clinică

Pe baza modelării relațiilor dintre doză/expunere și eficacitatea și siguranța medicamentului, nu există diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eficacitatea și siguranța între o doză de nivolumab de 240 mg administrată la fiecare 2 săptămâni sau de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni. De asemenea, conform acestor relații, nu au existat diferențe semnificative clinic între o doză de nivolumab de 480 mg administrată la fiecare 4 săptămâni sau de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni pentru tratamentul adjuvant al melanomului, tratamentul melanomului în stadiu avansat și al RCC avansat.

Tratamentul melanomului în stadiu avansat

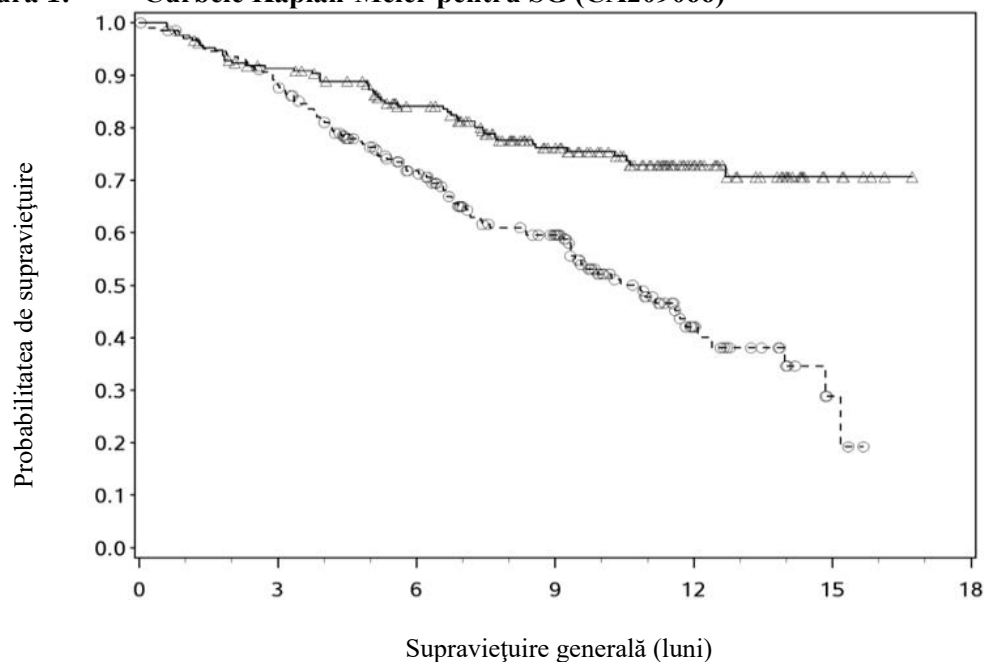
Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu dacarbazină (CA209066)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209066). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) netratați anterior, cu melanom confirmat, în stadiul III sau IV, cu status BRAF negativ și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții cu boală autoimună activă, melanom ocular sau metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu.

În total, 418 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab (n = 210) intravenos pe durata a 60 minute în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau dacarbazină (n = 208) în doză de 1000 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 și de stadiul M (M0/M1a/M1b și M1c). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Continuarea tratamentului după progresia bolii a fost permisă pentru pacienții care au prezentat un beneficiu clinic și care nu au avut evenimente adverse semnificative la medicamentul de studiu, conform evaluării de către investigator. Evaluările tumorale, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni în primul an și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și rata de răspuns obiectiv (RRO), conform evaluării de către investigator. Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 18-87), 59% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 99,5% au fost de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților au avut un scor de performanță ECOG de 0 (64%) sau 1 (34%). Un procent de 61% dintre pacienți a avut boală în stadiul M1c la înrolarea în studiu. Un procent de 74% dintre pacienți a avut melanom cutanat și 11% melanom la nivelul mucoaselor; 35% dintre pacienți au avut melanom PD-L1 pozitiv ($\geq 5\%$ expresie la nivelul membranei celulelor tumorale). La un procent de 16% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă; cel mai frecvent tratament adjuvant a fost interferon (9%). Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de metastaze cerebrale, iar 37% dintre pacienți au avut un nivel inițial al lactat dehidrogenazei (LDH) mai mare decât LSVN la înrolarea în studiu.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209066)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazină	208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumab (evenimente: 50/210), valoare mediană și ÎÎ 95%: N.A.
 ---○--- Dacarbazină (evenimente: 96/208), valoare mediană și ÎÎ 95%: 10,84 (9,33, 12,09)

Beneficiul observat privind SG a fost demonstrat constant pentru subgrupuri de pacienți stabilite în funcție de scorul de performanță ECOG inițial, de stadiul M, de antecedentele de metastaze cerebrale și de valoarea inițială a LDH. Beneficiul privind supraviețuirea a fost observat indiferent dacă pacienții au avut tumori clasificate ca PD-L1 negativ sau PD-L1 pozitiv (valoarea limită a expresiei la nivelul membranei tumorale de 5% sau 10%).

Datele disponibile indică faptul că debutul efectului nivolumab este întârziat astfel încât poate dura 2-3 luni până la apariția beneficiului nivolumab superior chimioterapiei.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazină (n = 208)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Riscul relativ		0,42
ÎÎ 99,79%		(0,25, 0,73)
ÎÎ 95%		(0,30, 0,60)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	Nu a fost atinsă	10,8 (9,33, 12,09)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
La 12 luni	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazină (n = 208)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Riscul relativ		0,43
ÎÎ 95%		(0,34, 0,56)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
La 12 luni	41,8 (34,0, 49,3)	Nu este disponibilă
Răspunsul obiectiv		
(ÎÎ 95%)	84 (40,0%) (33,3, 47,0)	29 (13,9%) (9,5, 19,4)
Raportul probabilităților (OR, odds ratio) (ÎÎ 95%)		4,06 (2,52, 6,54)
Valoarea p		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Răspuns parțial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Boală stabilă (BS)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” denotă o observație cenzurată.

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu chimioterapia (CA209037)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în doză de 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209037). Studiul a înrolat pacienți adulți care au prezentat progresia bolii în timpul tratamentului cu ipilimumab sau ulterior acestuia, iar în cazul pacienților cu mutația BRAF V600, aceștia au prezentat, de asemenea, progresia bolii în timpul tratamentului cu un inhibitor al kinazei BRAF sau ulterior acestuia. Pacienții cu boli autoimune active, melanom ocular, metastaze cerebrale sau leptomeningeale active sau istoric documentat de reacții adverse de grad înalt legate de tratamentul cu ipilimumab (grad 4 conform CTCAE v4.0), cu excepția cazurilor de greață, fatigabilitate, reacții legate de administrarea perfuziei sau endocrinopatii, care au ajuns la rezoluție, au fost excluși din studiu.

În total, 405 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie tratament cu nivolumab (n = 272) administrat intravenos pe durata a 60 minute în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, fie chimioterapie (n = 133) care a constat, în funcție de decizia investigatorului, fie din dacarbazină (1000 mg/m² la fiecare 3 săptămâni), fie din carboplatină (ASC 6 la fiecare 3 săptămâni) și paclitaxel (175 mg/m² la fiecare 3 săptămâni). Randomizarea a fost stratificată în funcție de BRAF și statusul tumoral al PD-L1 și de cel mai bun răspuns la terapia anterioară cu ipilimumab.

Parametrii rezultatului co-principal de eficacitate la primii 120 pacienți tratați cu nivolumab au fost RRO confirmată, determinată de către Comitetul Independent de Recenzie a Evaluărilor Radiologice (IRRC, *Independent Radiology Review Committee*) folosind criteriile RECIST, versiunea 1.1 și

evaluarea comparativă a SG pentru nivolumab și chimioterapie. Parametrii suplimentari ai acestui rezultat au inclus durata și momentul apariției răspunsului.

Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 23-88). Un procent de 64% dintre pacienți a fost de sex masculin și 98% au fost de rasă caucaziană. Scorurile de performanță ECOG au fost de 0 la 61% dintre pacienți și de 1 la 39% dintre aceștia. Majoritatea pacienților (75%) au avut, la înrolarea în studiu, boală în stadiul M1c. Un procent de 73% dintre pacienți a avut melanom cutanat și 10% melanom la nivelul mucoaselor. Numărul de scheme terapeutice sistemice administrate anterior a fost de 1 la 27% dintre pacienți, 2 la 51% dintre pacienți și > 2 la 21% dintre pacienți. Un procent de 22% dintre pacienți a avut tumori la care s-a identificat status pozitiv pentru mutația BRAF și 50% dintre pacienți au avut tumori care au fost considerate cu status PD-L1 pozitiv. Un procent de 64% dintre pacienți nu a avut anterior niciun beneficiu clinic (RC/RP sau BS) în timpul tratamentului cu ipilimumab. Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupuri, cu excepția procentului de pacienți cu antecedente de metastaze cerebrale (19% și 13% în grupul de tratament cu nivolumab și, respectiv, chimioterapie) și a celor cu valori ale LDH peste LSVN la momentul inițial (51% și, respectiv, 35%).

La momentul acestei analize finale a RRO, au fost examinate rezultatele provenite de la 120 pacienți care au fost tratați cu nivolumab și de la 47 pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie monitorizată timp de minimum 6 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12: Cel mai bun răspuns global, intervalul de timp până la obținerea răspunsului și durata răspunsului (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chimioterapie (n = 47)
Răspunsul obiectiv confirmat (IRRC) (ÎÎ 95%)	38 (31,7%) (23,5, 40,8)	5 (10,6%) (3,5, 23,1)
Răspuns complet (RC)	4 (3,3%)	0
Răspuns parțial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Boală stabilă (BS)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă	3,6 (Nu este disponibilă)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Datele disponibile indică faptul că debutul efectului nivolumab este întârziat astfel încât pot trece 2-3 luni până la apariția beneficiului nivolumab superior chimioterapiei.

Analiza actualizată (perioadă de monitorizare de 24 luni)

La nivelul tuturor pacienților randomizați, RRO a fost de 27,2% (ÎÎ 95%: 22,0, 32,9) în grupul tratat cu nivolumab și de 9,8% (ÎÎ 95%: 5,3, 16,1) în grupul cu chimioterapie. Duratele mediane ale răspunsului au fost de 31,9 luni (interval: 1,4⁺-31,9) și, respectiv, de 12,8 luni (interval: 1,3⁺-13,6⁺). Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,03 (ÎÎ 95%: 0,78, 1,36). RRO și SFP au fost evaluate de IRRC conform criteriilor RECIST versiunea 1.1.

Nu au fost diferențe semnificative statistic între tratamentul cu nivolumab și chimioterapie în cadrul analizei finale privind SG. Analiza principală privind SG nu a fost ajustată pentru terapiile ulterioare, 54 (40,6%) dintre pacienții din brațul cu chimioterapie fiind tratați ulterior cu anti-PD1. Rezultatele privind SG pot fi afectate de renunțarea la tratament, terapii subsecvente neechilibrate și diferențele existente între factorii inițiali. În brațul de tratament cu nivolumab, au fost mai mulți pacienți cu

factori de prognostic nefavorabil (concentrație crescută a LDH și metastaze cerebrale) decât în brațul tratat cu chimioterapie.

Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF: Răspunsurile obiective la nivolumab (conform definiției criteriului final co-principal) au fost observate la pacienții cu melanom cu sau fără mutație BRAF. RRO în subgrupul cu mutații BRAF a fost de 17% (ÎÎ 95%: 8,4, 29,0) pentru pacienții tratați cu nivolumab și de 11% (ÎÎ 95%: 2,4, 29,2) pentru pacienții tratați cu chimioterapie, iar în subgrupul cu status BRAF negativ a fost de 30% (ÎÎ 95%: 24,0, 36,7) și, respectiv, de 9% (ÎÎ 95%: 4,6, 16,7).

Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,58 (ÎÎ 95%: 0,87, 2,87) în cazul pacienților cu mutație BRAF și de 0,82 (ÎÎ 95%: 0,60, 1,12) în cazul pacienților fără mutație BRAF. Riscul relativ aferent SG pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,32 (ÎÎ 95%: 0,75, 2,32) în cazul pacienților cu mutație BRAF și de 0,83 (ÎÎ 95%: 0,62, 1,11) în cazul pacienților cu status BRAF negativ.

Eficacitatea în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii: Au fost observate răspunsuri obiective la tratamentul cu nivolumab indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Rolul acestui biomarker (expresia PD-L1 la nivelul tumorii) nu a fost, însă, complet elucidat.

La pacienții cu nivel al expresiei PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii, RRO a fost de 33,5% pentru nivolumab (n = 179; ÎÎ 95%: 26,7, 40,9) și de 13,5% pentru chimioterapie (n = 74; ÎÎ 95%: 6,7, 23,5). În cazul pacienților cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii, RRO conform evaluării IRRC a fost de 13,0% (n = 69; ÎÎ 95%: 6,1, 23,3) și, respectiv, de 12,0% (n = 25; ÎÎ 95%: 2,5, 31,2).

Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 0,76 (ÎÎ 95%: 0,54, 1,07) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii și de 1,92 (ÎÎ 95%: 1,05, 3,5) la pacienții cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii.

Riscul relativ aferent SG pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 0,69 (ÎÎ 95%: 0,49, 0,96) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii și de 1,52 (ÎÎ 95%: 0,89, 2,57) la pacienți cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii.

Aceste analize la nivel de subgrup trebuie interpretate cu prudență, având în vedere dimensiunea redusă a subgrupurilor și lipsa unei diferențe semnificative statistic în ceea ce privește SG la nivelul populației randomizate totale.

Studiu de fază 1, deschis, de creștere a dozei (MDX1106-03)

Siguranța și profilul de tolerabilitate al nivolumab au fost investigate într-un studiu de fază 1, deschis, de creștere a dozei care a înrolat pacienți cu tipuri tumorale diferite, inclusiv melanom malign. Dintre cei 306 pacienți tratați anterior înrolați în studiu, 107 au avut melanom și au fost tratați cu nivolumab în doză de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg sau 10 mg/kg timp de maxim 2 ani. În cadrul acestei populații de pacienți, răspunsul obiectiv a fost raportat la 33 pacienți (31%) cu o durată mediană a răspunsului de 22,9 luni (ÎÎ 95%: 17,0, NR). SFP mediană a fost de 3,7 luni (ÎÎ 95%: 1,9, 9,3). SG mediană a fost de 17,3 luni (ÎÎ 95%: 12,5, 37,8), iar ratele estimate ale SG au fost de 42% (ÎÎ 95%: 32, 51) la 3 ani, de 35% (ÎÎ 95%: 26, 44) la 4 ani și de 34% (ÎÎ 95%: 25, 43) la 5 ani (perioadă de monitorizare de minimum 45 luni).

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209172)

Studiul CA209172 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu melanom metastazat în stadiul III (nerezecabil) sau stadiul IV, după tratamentul anterior cu o schemă terapeutică ce conține un anticorp monoclonal anti-CTLA-4. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 1008 pacienți tratați, 103 (10%) au avut melanom ocular/uveal, 66 (7%) au avut un scor de performanță ECOG egal cu 2, 165 (16%) au avut metastaze SNC asimptomatice, incluzând pacienți tratați și netratați pentru metastazele SNC, 13 (1,3%) au fost pacienți tratați pentru metastaze leptomeningeale, 25 (2%) au avut boală autoimună și 84 (8%) au prezentat evenimente adverse (EA) mediate imun de grad 3-4 la tratamentul anti-CTLA-4 anterior. Nu au fost identificate noi semnale de

siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe ratele de răspuns la săptămâna 12 conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 13.

Tabelul 13: Rata de răspuns la săptămâna 12 - toți pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns și în funcție de subgrup (CA209172)

	Total	Melanom ocular/uveal	SP ECOG 2	Metastază SNC	Boală autoimună	EAmi de grad 3-4 la anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Răspunsurile au fost evaluate conform criteriilor RECIST 1.1 pentru 588/1008 (58,3%) dintre pacienții care au continuat tratamentul până la săptămâna 12 și care au efectuat o analiză imagistică de monitorizare la săptămâna 12.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab sau nivolumab în monoterapie comparativ cu ipilimumab în monoterapie (CA209067)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg sau a nivolumab 3 mg/kg comparativ cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209067). Diferențele dintre cele două grupuri cu nivolumab au fost evaluate descriptiv. Studiul a înrolat pacienți adulți cu melanom confirmat, nerezecabil, în stadiul III sau IV. A fost necesar ca pacienții să aibă un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Au fost înrolați pacienți cărora nu li s-a administrat anterior terapie antineoplazică sistemică pentru melanomul nerezecabil sau metastazat. Tratamentul adjuvant sau neoadjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost încheiat cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare. Pacienți cu boală autoimună activă, melanom ocular/uveal sau metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu.

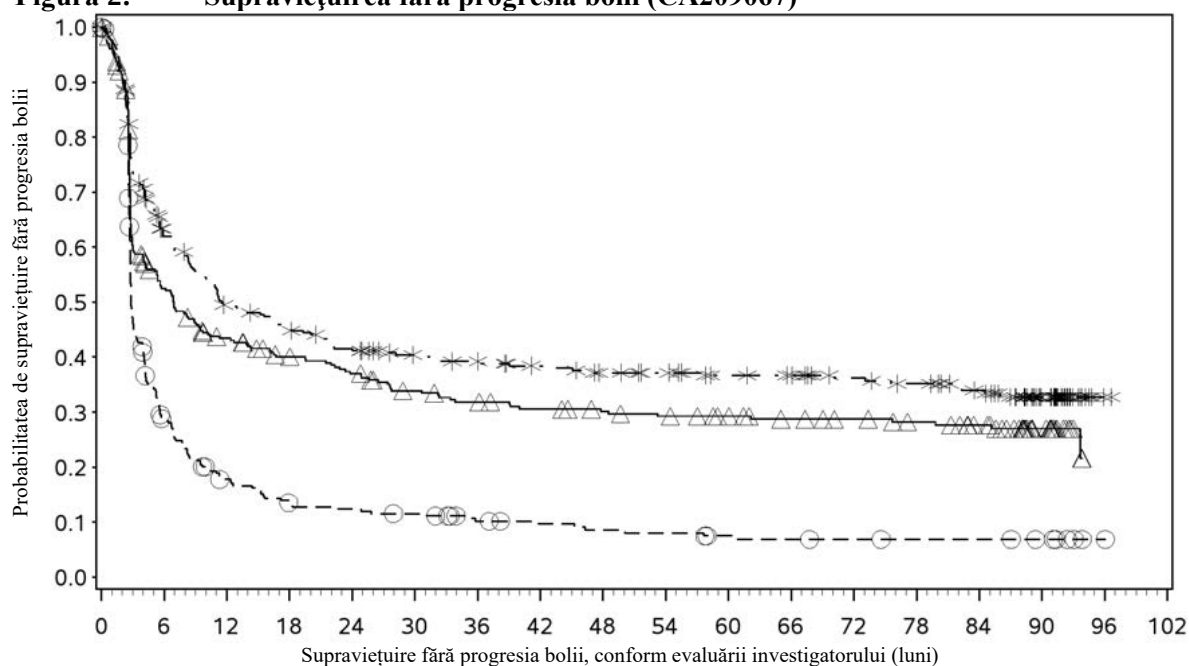
În total, 945 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 314), nivolumab în monoterapie (n = 316) sau ipilimumab în monoterapie (n = 315). Pacienților din brațul de tratament cu terapie asociată li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg pe durata a 60 minute și ipilimumab 3 mg/kg pe durata a 90 minute, administrate intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmate de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în monoterapie li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul comparator li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg și placebo similar nivolumab intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze urmate de placebo la fiecare 2 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul expresiei PD-L1 ($\geq 5\%$ comparativ cu $< 5\%$ expresie la nivelul membranei celulelor tumorale), de statusul mutației BRAF și de stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, Comitetul American Comun pentru Cancer). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și ulterior la fiecare 6 săptămâni pe durata primului an și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Parametrii rezultatului principal au fost supraviețuirea fără progresia bolii și SG. RRO și durata răspunsului au fost de asemenea evaluate.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele trei grupuri de tratament. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 18-90 ani), 65% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 97% au fost de rasă caucaziană. Scorul de performanță ECOG a fost 0 (73%) sau 1 (27%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (93%); 58% au avut boală M1c la momentul înrolării în studiu. La un procent de 22% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă. Un procent de 32% dintre pacienți a avut melanom cu mutație BRAF; 26,5% dintre pacienți au avut expresie celulară membranară la nivelul tumorii a PD-L1 $\geq 5\%$. Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de metastaze cerebrale, iar 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la înrolarea în studiu. Printre pacienții cu expresie tumorală cuantificabilă a PD-L1, distribuția a fost echilibrată între cele trei grupuri de tratament. Expresia tumorală a PD-L1 a fost determinată prin utilizarea testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 9 luni), SFP mediană a fost de 6,9 luni la grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,57, ÎI 99,5%: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). SFP mediană a fost de 11,5 luni la grupul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,42, ÎI 99,5%: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Rezultatele privind SFP din analiza descriptivă (cu o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni) sunt prezentate în Figura 2 (toată populația randomizată), Figura 3 (la valoarea limită a PD-L1 de 5%) și Figura 4 (la valoarea limită a PD-L1 de 1%).

Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii (CA209067)



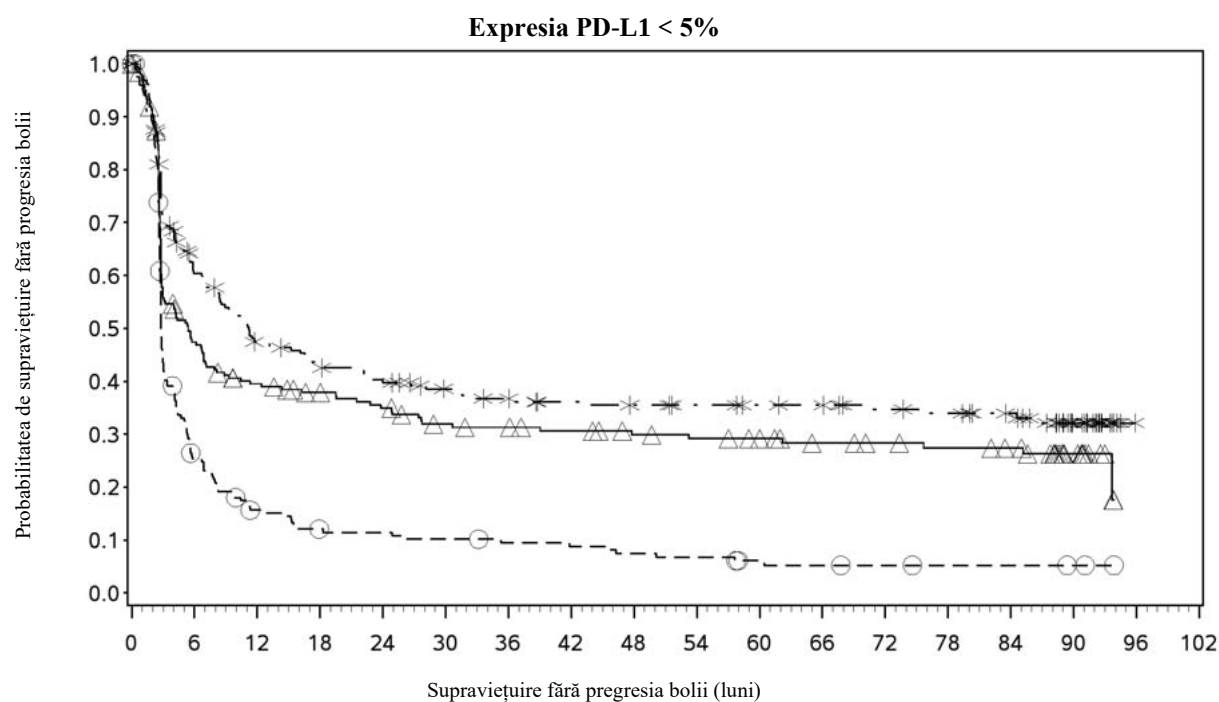
Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

- - * - - Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 189/314), valoare mediană și ÎI 95%: 11,50 (8,90, 20,04).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 49% (44, 55), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 36% (32, 42), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (evenimente: 208/316), valoare mediană și ÎI 95%: 6,93 (5,13, 10,18).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 42% (36, 47), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 29% (24, 35), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 27% (22, 33)
- - ○ - - Ipilimumab (evenimente: 261/315), valoare mediană și ÎI 95%: 2,86 (2,79, 3,09).
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 18% (14, 23), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 8% (5, 12), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,42 (0,35, 0,51)
Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,53 (0,44, 0,64)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,79 (0,65, 0,97)

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 127/210), valoare mediană și ÎI 95%: 11,17 (7,98, 17,51)

—△—

Nivolumab (evenimente: 139/208), valoare mediană și ÎI 95%: 5,39 (2,96, 7,13)

---○---

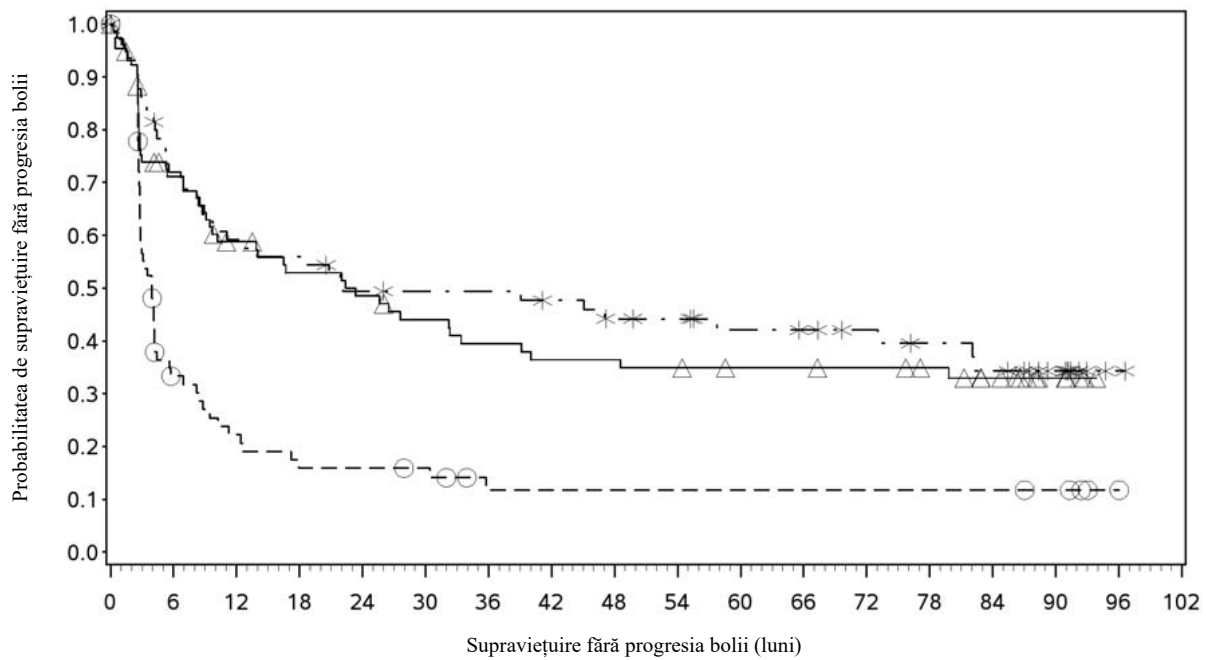
Ipilimumab (evenimente: 171/202), valoare mediană și ÎI 95%: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,77 (0,61, 0,98)

Expresia PD-L1 $\geq 5\%$



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumab

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 36/68), valoare mediană și ÎI 95%: 22,11 (9,72, 82,07)

---△---

Nivolumab (evenimente: 48/80), valoare mediană și ÎI 95%: 22,34 (9,46, 39,13)

---○---

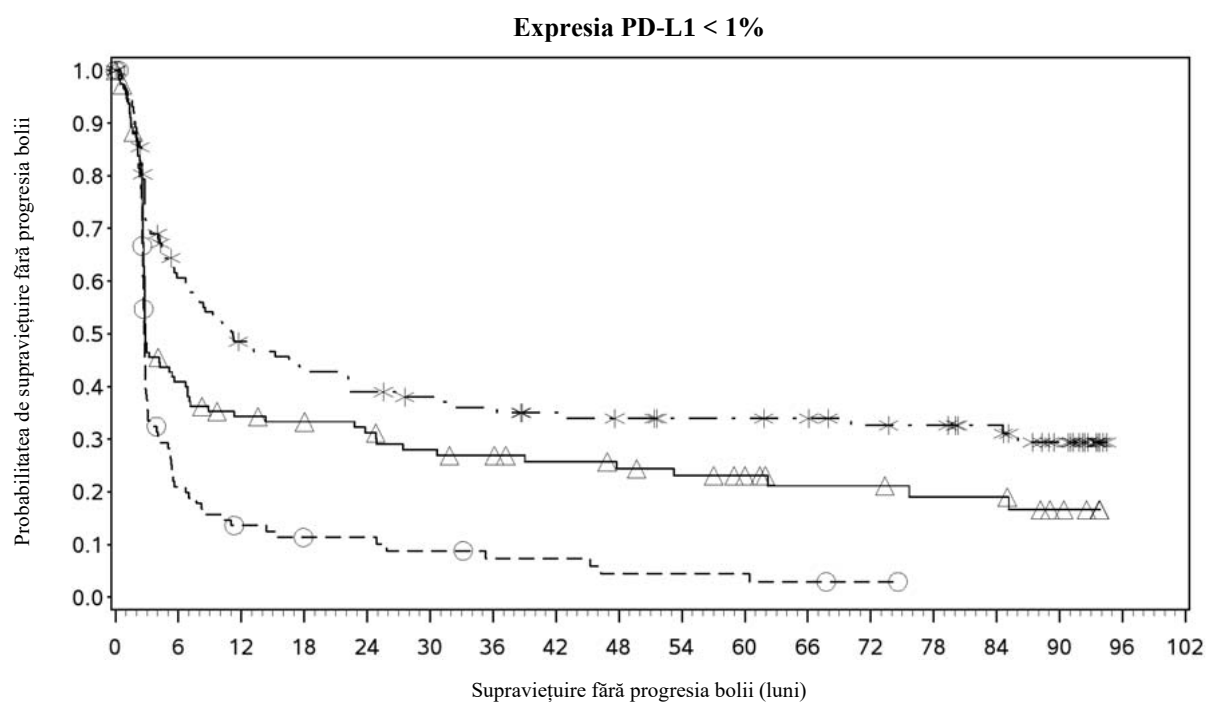
Ipilimumab (evenimente: 60/75), valoare mediană și ÎI 95%: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,89 (0,58, 1,35)

Figura 4: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067)



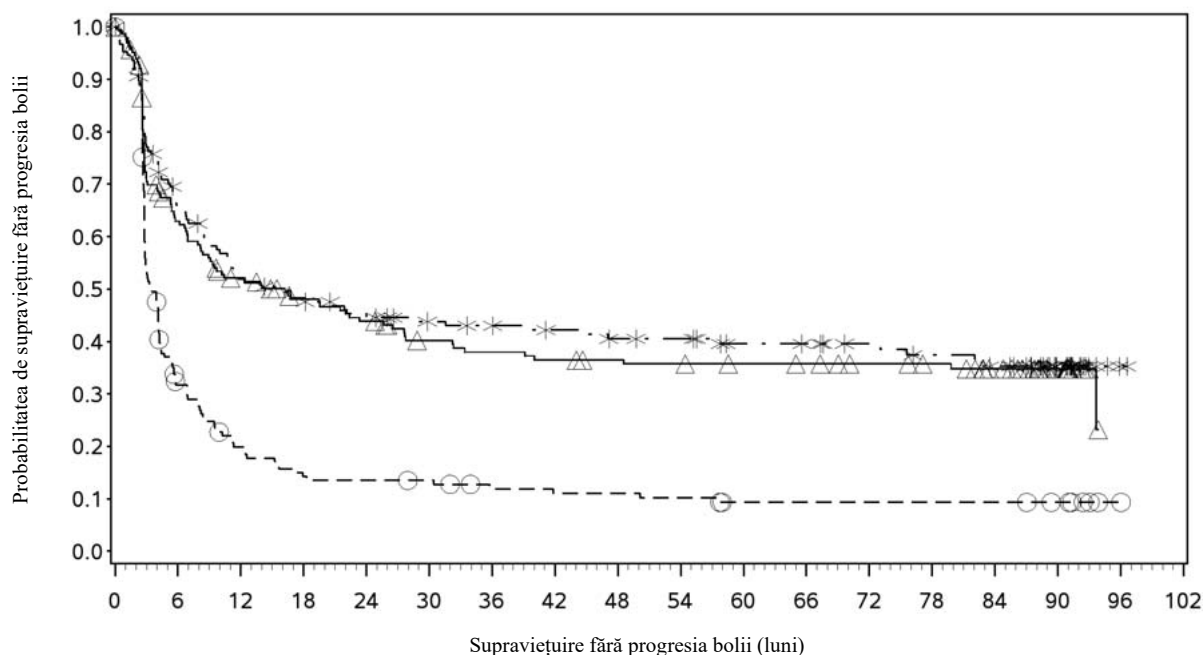
Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 76/123), valoare mediană și ÎI 95%: 11,17 (6,93, 22,18)
 —△— Nivolumab (evenimente: 85/117), valoare mediană și ÎI 95%: 2,83 (2,76, 5,62)
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 94/113), valoare mediană și ÎI 95%: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,39 (0,28, 0,53)
 Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,59 (0,44, 0,79)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,66 (0,48, 0,90)

Expresia PD-L1 $\geq 1\%$



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab	155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab	171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab	164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 90/155), valoare mediană și ÎI 95%: 16,13 (8,90, 45,08)
 ---△--- Nivolumab (evenimente: 102/171), valoare mediană și ÎI 95%: 16,20 (8,11, 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 137/164), valoare mediană și ÎI 95%: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,42 (0,32, 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,45 (0,35, 0,59)

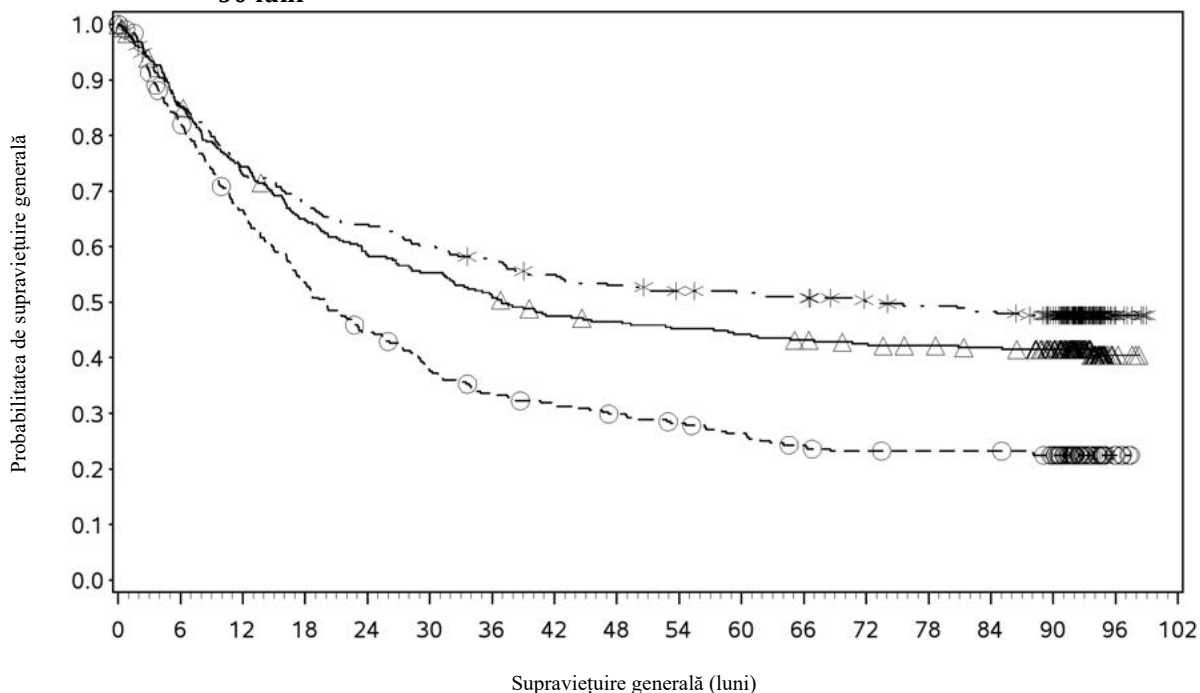
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,92 (0,69, 1,22)

Analiza finală (primară) a SG a fost realizată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 28 luni. La 28 luni, SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu 19,98 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,63, ÎI 98%: 0,48, 0,81; valoarea p: < 0,0001). SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,55, ÎI 98%: 0,42, 0,72; valoarea p: < 0,0001).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială. Rezultatele privind SG după această analiză de monitorizare, sunt prezentate în Figura 5 (toată populația randomizată), Figura 6 și Figura 7 (la valoarea limită a PD-L1 de 5% și 1%).

Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de terapiile administrate ulterior. La 36,0% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 49,1% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 66,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior terapie sistemică. La 19,1% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 34,2% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 48,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior imunoterapie (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie).

Figura 5: Supraviețuirea generală (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab																
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7
Nivolumab																
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4
Ipilimumab																
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5

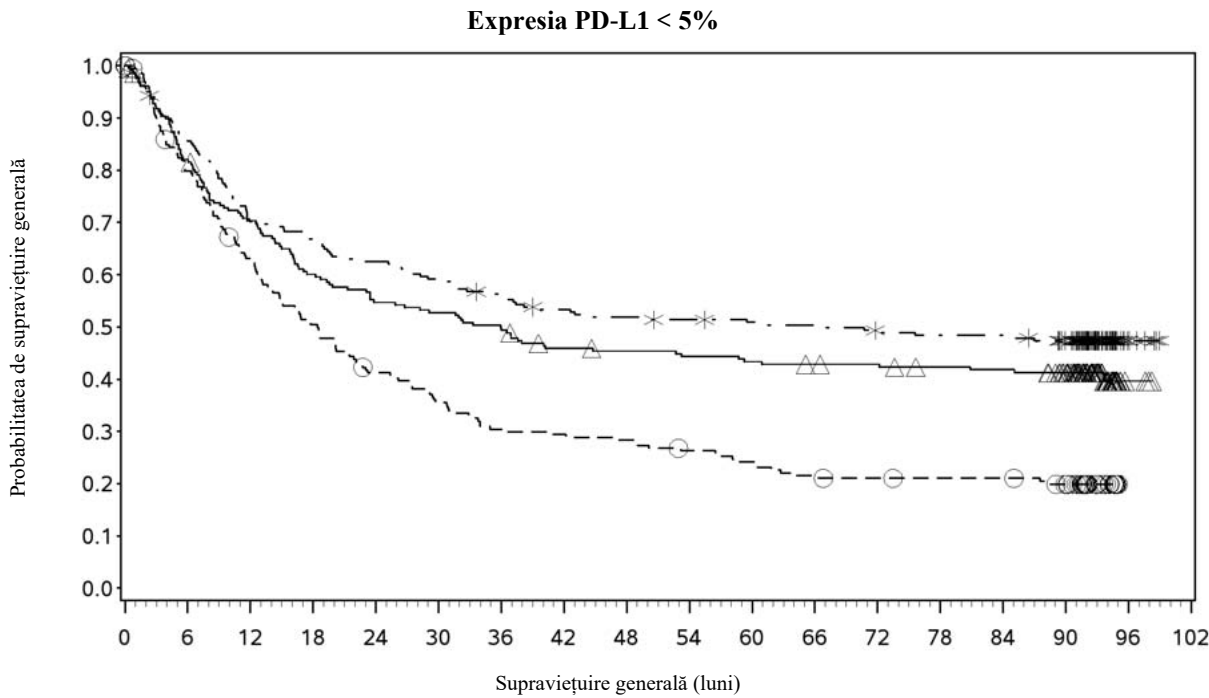
- *--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 162/314), valoare mediană și Î 95%: 72,08 (38,18, N.A.)
Rata de SG și Î 95% la 12 luni: 73% (68, 78), 24 luni: 64% (59, 69), 36 luni: 58% (52, 63), 60 luni: 52% (46, 57) și la 90 luni: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (evenimente: 182/316), valoare mediană și Î 95%: 36,93 luni (28,25, 58,71)
Rata de SG și Î 95% la 12 luni: 74% (69, 79), 24 luni: 59% (53, 64), 36 luni: 52% (46, 57), 60 luni: 44% (39, 50) și la 90 luni: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (evenimente: 235/315), valoare mediană și Î 95%: 19,94 luni (16,85, 24,61)
Rata de SG și Î 95% la 12 luni: 67% (61, 72), 24 luni: 45% (39, 50), 36 luni: 34% (29, 39), 60 luni: 26% (22, 31) și la 90 luni: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (Î 95%): 0,84 (0,68, 1,04)

Figura 6: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni

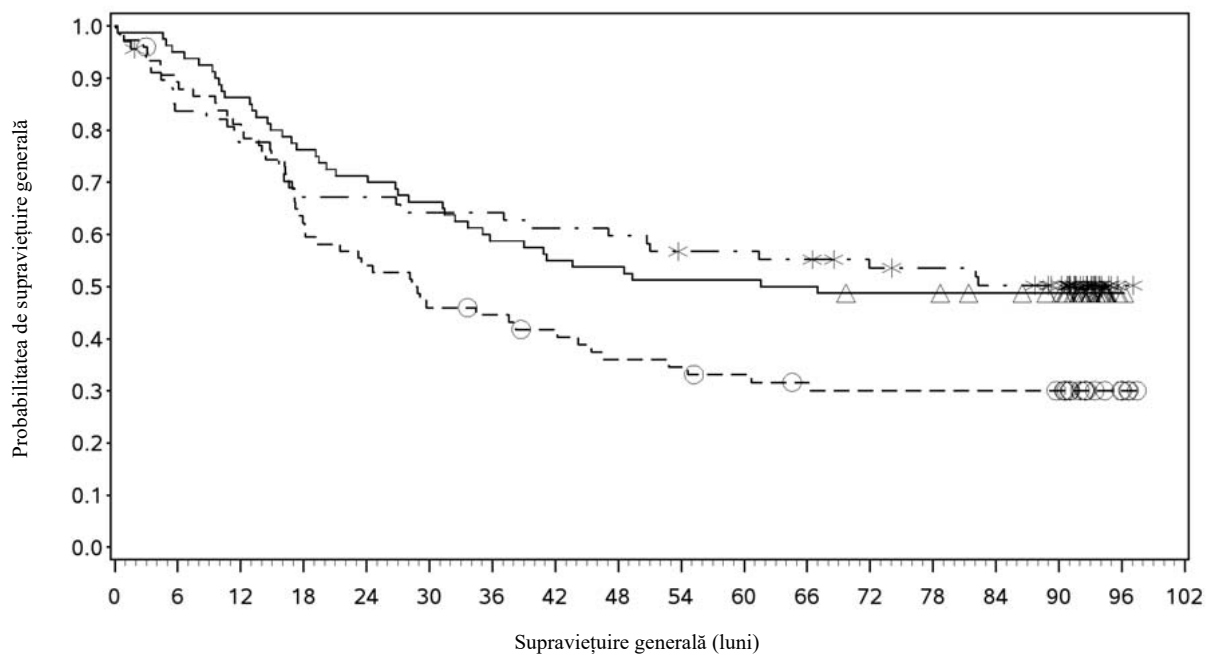


Număr de subiecți la risc																	
Nivolumab+ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 109/210), valoare mediană și II 95%: 65,94 (32,72, N.A.)
 —△— Nivolumab (evenimente: 121/208), valoare mediană și II 95%: 35,94 luni (23,06, 60,91)
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 157/202), valoare mediană și II 95%: 18,40 luni (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (II 95%): 0,51 (0,40, 0,66)
 Nivolumab vs. ipilimumab - RR (II 95%): 0,62 (0,49, 0,79)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (II 95%): 0,83 (0,64, 1,07)

Expresia PD-L1 $\geq 5\%$



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

68 56 52 45 45 43 43 41 40 37 37 36 33 32 30 27 1 -

Nivolumab

80 76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 40 38 38 36 33 1 -

Ipilimumab

75 66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 20 19 19 19 18 4 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 33/68), valoare mediană și ÎI 95%: N.A. (39,06, N.A.)

---△---

Nivolumab (evenimente: 41/80), valoare mediană și ÎI 95%: 64,28 luni (33,64, N.A.)

---○---

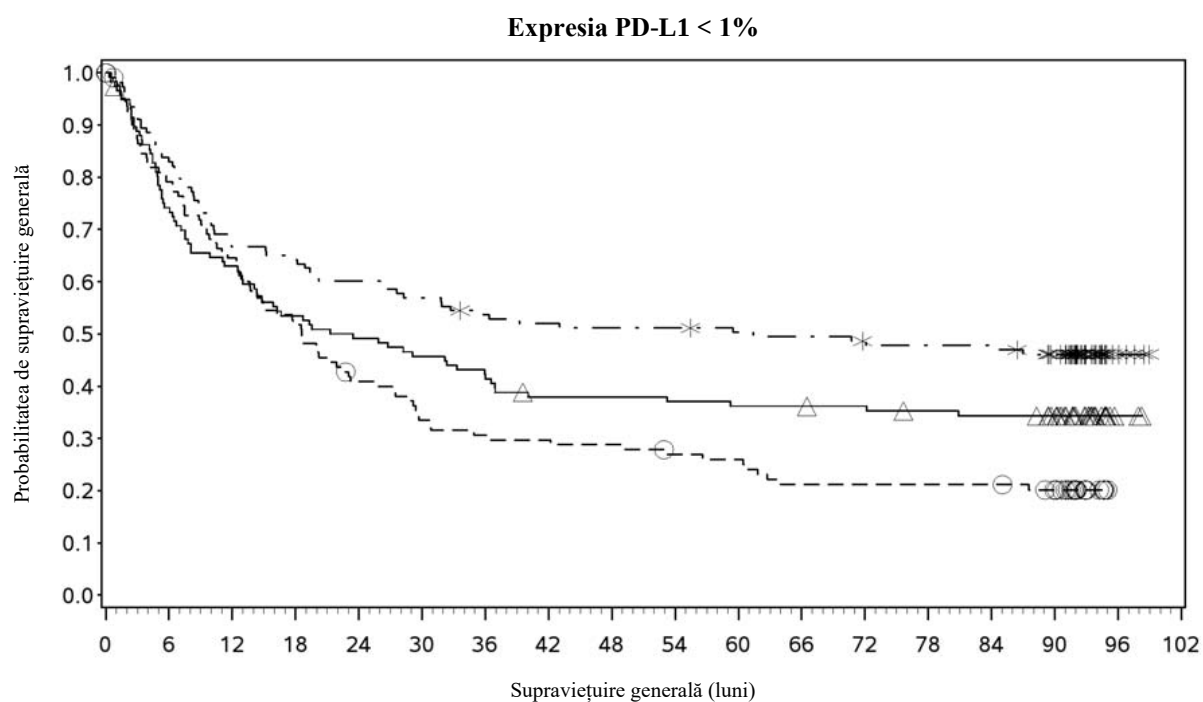
Ipilimumab (evenimente: 51/75), valoare mediană și ÎI 95%: 28,88 luni (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎI 95%): 0,99 (0,63, 1,57)

Figura 7: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab																
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5
Nivolumab																
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2
Ipilimumab																
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 66/123), valoare mediană și ÎI 95%: 61,44 (26,45, N.A.)

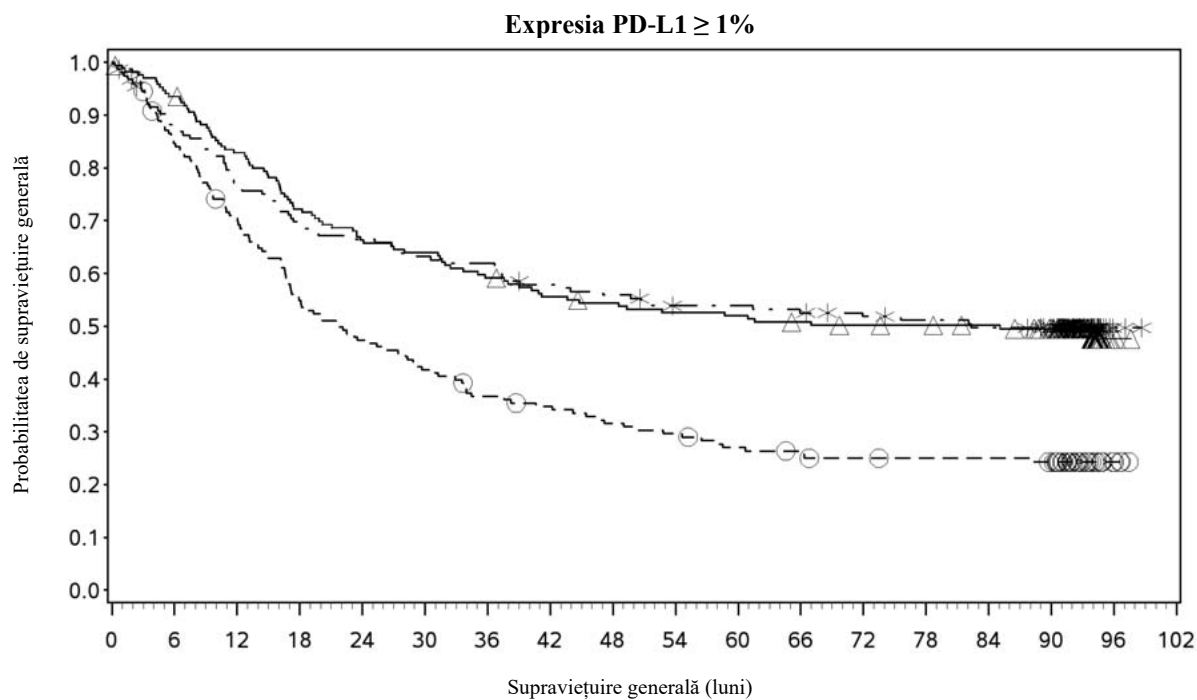
—△— Nivolumab (evenimente: 76/117), valoare mediană și ÎI 95%: 23,46 luni (13,01, 36,53)

---○--- Ipilimumab (evenimente: 87/113), valoare mediană și ÎI 95%: 18,56 luni (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎI 95%): 0,71 (0,51, 0,99)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 76/155), valoare mediană și ÎI 95%: 82,30 (39,06, N.A.)
 ---△--- Nivolumab (evenimente: 86/171), valoare mediană și ÎI 95%: 85,09 luni (39,00, N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 121/164), valoare mediană și ÎI 95%: 21,49 luni (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,52 (0,39, 0,70)
 Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,52 (0,39, 0,69)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎI 95%): 1,01 (0,74, 1,37)

Perioada minimă de monitorizare pentru analiza RRO a fost de 90 luni. Răspunsurile au fost sumarizate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Răspunsul obiectiv (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Răspunsul obiectiv	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(Î 95%)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(Î 95%)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Răspuns complet (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Răspuns parțial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Boală stabilă (BS)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Durata răspunsului			
Valoare mediană (interval), luni	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Procent cu durată a răspunsului ≥ 12 luni	68%	73%	44%
Procent cu durată a răspunsului ≥ 24 luni	58%	63%	30%
RRO (Î 95%) în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4, 72) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat un beneficiu semnificativ în privința SFP și SG mai mare comparativ cu ipilimumab singur. Rezultatele observate privind SFP la 18 luni de monitorizare și rezultatele privind RRO și SG la 28 luni de monitorizare au fost demonstrate constant în subgrupurile de pacienți, stabilite în funcție de valoarea inițială a scorului de performanță ECOG, statusul mutației BRAF, stadiul M, vârstă, antecedente de metastaze cerebrale și nivel inițial al LDH. Aceeași observație s-a menținut și în cazul rezultatelor privind SG după o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni.

La cei 131 pacienți care au oprit tratamentul asociat din cauza unei reacții adverse după o perioadă de monitorizare de 28 luni, RRO a fost de 71% (93/131), un procent de 20% (26/131) obținând un răspuns complet, iar SG mediană nu a fost atinsă.

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat rate mai mari de răspuns obiectiv decât ipilimumab indiferent de nivelurile expresiei PD-L1. Valorile RRO au fost mai mari pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab raportat la utilizarea nivolumab în monoterapie pentru toate nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 (Tabelul 14) după 90 luni de monitorizare, cel mai bun răspuns total fiind reprezentat de un răspuns complet, acesta corelându-se cu o îmbunătățire a supraviețuirii.

După 90 luni de monitorizare, duratele mediane ale răspunsului pentru pacienții cu nivel de expresie tumorală a PD-L1 ≥ 5% au fost de 78,19 luni (interval: 18,07-N.A.) în brațul cu terapie asociată, de 77,21 luni (interval: 26,25-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 31,28 luni (interval: 6,08-N.A.) în brațul de tratament cu ipilimumab. La un nivel de expresie tumorală a PD-L1 < 5%, duratele mediane ale răspunsului nu au fost atinse (interval: 61,93-N.A.) în brațul cu

terapie asociată, au fost de 90,84 luni (interval: 50,43-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 19,25 luni (interval: 5,32-47,44) în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie.

Nu se poate stabili o valoare limită clară pentru expresia PD-L1 când se iau în considerare rezultatele clinice relevante cum este răspunsul tumoral, SFP și SG. Rezultatele analizelor post-hoc, exploratorii, multivariate au identificat caracteristici ale pacientului și ale tumorii (cum ar fi scorul de performanță ECOG, stadiul M, LDH inițial, statusul mutației BRAF, expresia PD-L1 și sexul) care pot contribui la rezultatul privind supraviețuirea.

Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF:

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o SFP mediană de 16,76 luni (ÎÎ 95%: 8,28, 32,0) și, respectiv, 11,7 luni (ÎÎ 95%: 7,0, 19,32), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 5,62 luni (ÎÎ 95%: 2,79, 9,46) și, respectiv, 8,18 luni (ÎÎ 95%: 5,13, 19,55). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 3,09 luni (ÎÎ 95%: 2,79, 5,19) și, respectiv, 2,83 luni (ÎÎ 95%: 2,76, 3,06).

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o RRO de 67,0% (ÎÎ 95%: 57,0, 75,9; n = 103) și, respectiv, 54,0% (ÎÎ 95%: 47,1, 60,9; n = 211), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o RRO de 37,87% (ÎÎ 95%: 28,2, 48,1; n = 98) și, respectiv, 48,2% (ÎÎ 95%: 41,4, 55,0; n = 218). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o RRO de 23,0% (ÎÎ 95%: 15,2, 32,5; n = 100) și, respectiv, 17,2% (ÎÎ 95%: 12,4, 22,9; n = 215).

După o perioadă de monitorizare de 90 luni, la pacienții cu mutație BRAF [V600], SG mediană nu a fost atinsă în brațul cu terapie asociată și a fost de 45,5 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie. SG mediană pentru pacienții cu mutație BRAF [V600] în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie a fost de 24,6 luni. La pacienții cu status BRAF negativ, SG mediană a fost de 39,06 luni în brațul cu terapie asociată, 34,37 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 18,5 luni în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie. Ratele de risc relativ aferente SG pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu nivolumab în monoterapie au fost de 0,66 (ÎÎ 95%: 0,44, 0,98) pentru pacienții cu mutație BRAF[V600] și de 0,95 (ÎÎ 95%: 0,74, 1,22) pentru cei cu status BRAF negativ.

Studiu randomizat de fază 2 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și ipilimumab (CA209069)

Studiul CA209069 a fost un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb care a comparat asocierea nivolumab și ipilimumab cu ipilimumab utilizat singur la 142 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat), având criterii de includere similare celor din studiul CA209067 și analiza primară la pacienți cu melanom cu status BRAF negativ (77% dintre pacienți). RRO evaluată de investigator a fost de 61% (ÎÎ 95%: 48,9, 72,4) pentru brațul terapie asociată (n = 72) comparativ cu 11% (ÎÎ 95%: 3,0, 25,4) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37). Ratele estimate ale SG la 2 și 3 ani au fost de 68% (ÎÎ 95%: 56, 78) și, respectiv, 61% (ÎÎ 95%: 49, 71) pentru brațul cu terapie asociată (n = 73) și de 53% (ÎÎ 95%: 36, 68) și, respectiv, 44% (ÎÎ 95%: 28, 60) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37).

Tratament adjuvant al melanomului

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab comparativ cu placebo (CA20976K)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 480 mg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA20976K). Studiul a înrolat pacienți având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIB sau IIC (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Înrolarea în studiu a fost condiționată de rezecția completă a melanomului primar cu margini negative și de un rezultat negativ al unei biopsii de ganglion limfatic sentinelă în decurs de

12 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Studiul a exclus pacienții cu melanom ocular/uveal sau mucozal, boală autoimună activă, orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare, precum și pacienții tratați anterior pentru melanom, cu excepția celor care au fost supuși intervenției chirurgicale.

În total, 790 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie nivolumab (n = 526) intravenos pe durata a 30 minute în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni sau placebo (n = 264), până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoria T conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a (T3b comparativ cu T4a comparativ cu T4b). Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 26 săptămâni între anii 1-3 și la fiecare 52 săptămâni după anul 3 până în anul 5. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR). SFR, evaluată de către investigator, a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau metastază la distanță), a primei apariții a unui nou melanom primar sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Criteriile secundare de evaluare au inclus SG și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 19-92), 61% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 98% au fost de rasă caucaziană. Scorul inițial de performanță ECOG a fost 0 (94%) sau 1 (6%). Un procent de 60% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIB, iar un procent de 40% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIC.

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 7,8 luni), a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu placebo, RR fiind de 0,42 (Î 95%: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). La o analiză actualizată descriptivă a SFR (perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni), tratamentul cu nivolumab a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR, RR fiind de 0,53 (Î 95%: 0,40, 0,71). SG nu a fost concludentă. Rezultatele raportate din analizele cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni sunt sumarizate în Tabelul 15 și Figura 8.

Tabelul 15: Rezultatele privind eficacitatea (CA20976K)

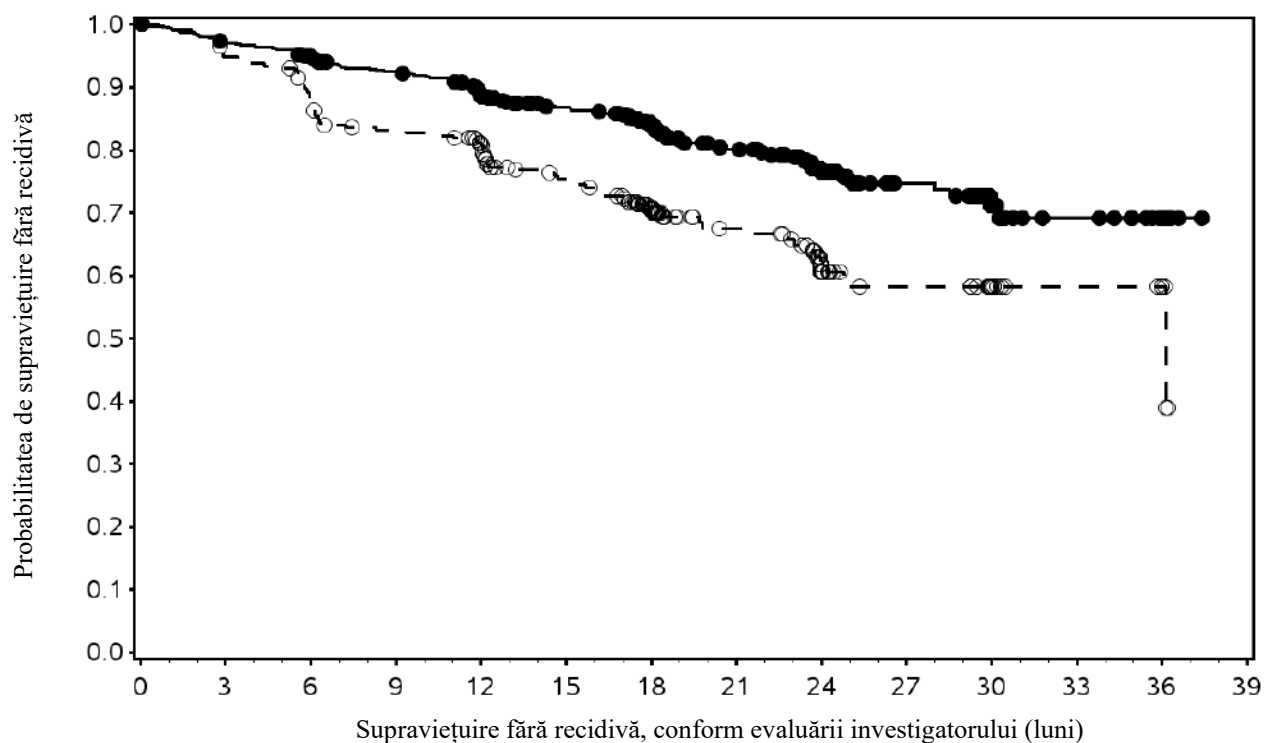
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni		
Supraviețuire fără recidivă		
Evenimente	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Riscul relativ ^a		0,53
Î 95%		(0,40, 0,71)
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	Nu a fost atinsă	36,14 (24,77, nu a fost atinsă)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rata (Î 95%) la 18 luni ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

Beneficiul privind SFR a fost constant pentru subgrupurile cheie stabilite în funcție de stadiul bolii, categoria T și vârstă.

Figura 8: Supraviețuirea fără recidivă (CA20976K)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (evenimente: 102/526), valoare mediană și ÎÎ 95%: nu a fost atinsă
- -○- - Placebo (evenimente: 84/264), valoare mediană și ÎÎ 95%: 36,14 (24,77, nu a fost atinsă)
- Nivolumab vs. placebo – RR (ÎÎ 95%): 0,53 (0,40, 0,71)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 21 februarie 2023, perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni

Datele privind expresia tumorală a PD-L1 au fost disponibile pentru 302/790 (38,2%) pacienți randomizați (36,3% și 42,0% în brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, în brațul cu administrare de placebo), deoarece expresia PD-L1 nu a reprezentat un factor de stratificare pentru randomizare. Analizele exploratorii ale SFR în funcție de expresia PD-L1 au demonstrat un RR pentru nivolumab comparativ cu placebo de 0,43 (ÎÎ 95%: 0,22, 0,84) la pacienții (N=167) cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (ÎÎ 95%: 0,44, 1,54) la pacienții (N=135) cu expresie PD-L1 $< 1\%$ și 0,50 (ÎÎ 95%: 0,34, 0,73) la pacienții (N=488) cu expresie PD-L1 nedeterminată/neraportată/care nu poate fi evaluată.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab, comparativ cu ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209238). Studiul a înrolat pacienți adulți, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIIB/C sau în stadiul IV (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 7-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a, aceste stadii corespund pacienților cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu antecedente de boală autoimună, sau orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare, precum și pacienții tratați anterior pentru melanom (cu excepția pacienților care au fost supuși intervenției chirurgicale, celor care au fost tratați cu radioterapie adjuvantă după rezecția neurochirurgicală a leziunilor sistemului nervos central și celor care au încheiat un tratament adjuvant cu interferon cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare) și pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4 (inclusiv ipilimumab sau orice alt anticorp sau medicament care

acționează specific asupra co-stimulării celulelor T sau pe calea punctelor de control) au fost excluși din studiu.

În total, 906 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 3 mg/kg (n = 453) la fiecare 2 săptămâni sau ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze, și apoi la fiecare 12 săptămâni, începând din săptămâna 24 și până la 1 an. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 5\%$ comparativ cu $< 5\%$ /nedeterminată) și de stadiul bolii conform sistemului de stadializare AJCC. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni în primii 2 ani, și, ulterior, la fiecare 6 luni. Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR). SFR, evaluată de către investigator, a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau metastază la distanță), a primei apariții a unui nou melanom primar sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 18-86), 58% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 95% au fost de rasă caucaziană. Scorul inițial de performanță ECOG a fost 0 (90%) sau 1 (10%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiu III AJCC (81%) și 19% dintre pacienți au avut boală în stadiu IV. Patruzeci și opt la sută dintre pacienți au avut ganglioni limfatici vizualizați macroscopic, iar 32% au avut ulceratii ale tumorii. Patruzeci și doi la sută dintre pacienți au prezentat mutația BRAF V600, în timp ce 45% au fost fără mutație BRAF și 13% au fost cu status BRAF necunoscut. În ceea ce privește expresia PD-L1 la nivelul tumorii, 34% dintre pacienți au avut o expresie PD-L1 $\geq 5\%$, iar 62% au avut o expresie PD-L1 $< 5\%$, conform determinării prin testare în studiul clinic. Distribuția pacienților cu expresie tumorală a PD-L1 cuantificabilă a fost echilibrată între cele două grupe de tratament. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 18 luni), a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu ipilimumab, RR fiind de 0,65 (ÎI 97,56%: 0,51, 0,83; $p < 0,0001$ pe baza unui test log-rank stratificat). La o analiză actualizată descriptivă a SFR, cu o perioadă minimă de monitorizare de 24 luni, a fost confirmată îmbunătățirea SFR, RR fiind de 0,66 (ÎI 95%: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$), iar SG nu a fost concludentă. Rezultatele privind eficacitatea, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni (analiza finală predefinită a SFR) și de 48 luni (analiza finală predefinită a SG), sunt prezentate în Tabelul 16 și în Figura 9 și Figura 10 (toată populația randomizată).

Tabelul 16: Rezultatele privind eficacitatea (CA209238)

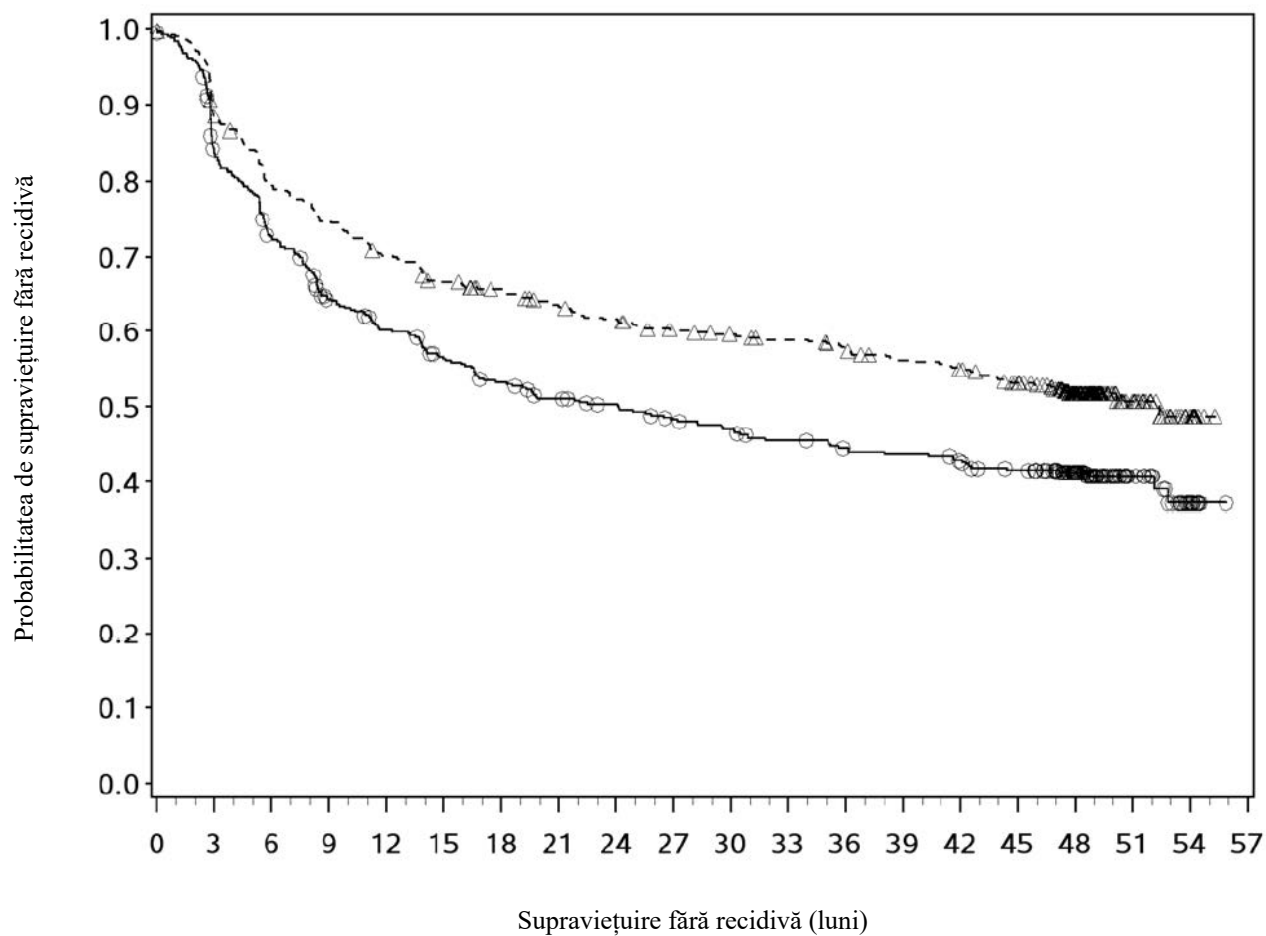
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Analiza finală predefinită		
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni		
Evenimente	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Riscul relativ ^a		0,68
ÎI 95%		(0,56, 0,82)
Valoarea p		$p < 0,0001$
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,67, nu a fost atinsă)	24,87 (16,62, 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni		
Evenimente	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Riscul relativ ^a		0,71
ÎÎ 95%		(0,60, 0,86)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	52,37 (42,51, nu a fost atinsă)	24,08 (16,56, 35,09)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rata (ÎÎ 95%) la 18 luni	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rata (ÎÎ 95%) la 36 luni	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rata (ÎÎ 95%) la 48 luni	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Analiza finală predefinită		
Supraviețuirea generală, cu o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni		
Evenimente	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Riscul relativ ^a		0,87
ÎÎ 95,03%		(0,66, 1,14)
Valoarea p		0,3148
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	Nu a fost atinsă	Nu a fost atinsă
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rata (ÎÎ 95%) la 18 luni	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 36 luni	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rata (ÎÎ 95%) la 48 luni	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR la pacienții randomizați pentru brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab 10 mg/kg. Beneficiul privind SFR a fost demonstrat în mod constant în cadrul subgrupurilor stabilite în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii, statusul BRAF și stadiul bolii. Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 9, studiul a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR în brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab. Beneficiul privind SFR a fost constant în cadrul tuturor subgrupurilor.

Figura 9: Supraviețuirea fără recidivă (CA209238)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

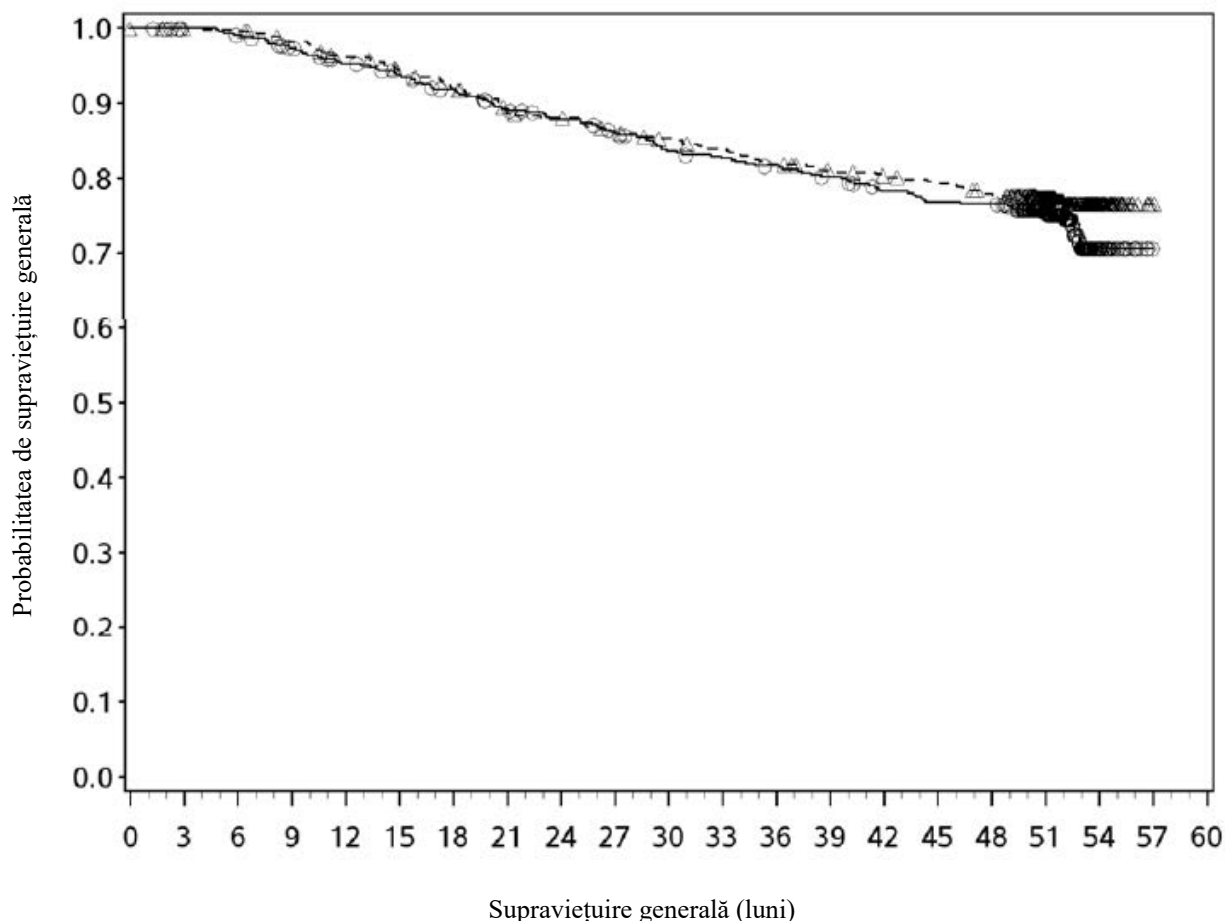
---△---

Nivolumab

—○—

Ipilimumab

Figura 10: Supraviețuirea generală (CA209238)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 10, SG mediană nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri (RR = 0,87, ÎI 95,03%: 0,66, 1,14; valoarea p: 0,3148).

Datele privind supraviețuirea generală sunt afectate de efectele terapilor anti-cancer ulterioare eficace. Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 33% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 42% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab. Imunoterapia ulterioară (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie) a fost administrată la 23% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 34% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab.

Calitatea vieții (QoL, *quality of life*) s-a menținut stabilă și aproape de valorile inițiale pe parcursul tratamentului cu nivolumab, conform evaluării efectuate utilizând chestionare valide și fiabile precum chestionarul QLQ-C30 al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) și indicele de utilitate și scala vizuală analogă (VAS, *Visual Analog Scale*) ale chestionarului EQ-5D.

Tratament neoadjuvant al NSCLC

Studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, comparativ cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (CA209816)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, timp de 3 cicluri, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209816). Studiul a înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1, boală măsurabilă (conform criteriilor RECIST versiunea 1.1) și ale căror tumori erau rezecabile, cu NSCLC confirmat histologic, în stadiul IB (≥ 4 cm), II sau IIIA (conform ediției a 7-a a sistemului de stadializare AJCC/criteriilor de stadializare ale Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului [UICC, *Union for International Cancer Control*]).

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recidivă care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă o populație de pacienți cu boală în stadiul II-IIIa, conform ediției a 7-a a sistemului de stadializare AJCC/criteriilor de stadializare UICC: orice pacient cu o dimensiune a tumorii ≥ 5 cm; orice pacient cu boală N1 sau N2 (indiferent de dimensiunea tumorii primare); pacienți cu noduli tumorali multipli fie în același lob, fie în lobi ipsilaterali diferiți; pacienți cu tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura viscerală, pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina traheei); sau tumori care implică bronhia principală; ori tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonită obstructivă care se extinde până în regiunea hilară sau implică întregul plămân.

Studiul nu a inclus pacienți care aveau status N2 cu tumori invadând și mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina traheei sau cu nodul(i) tumoral(i) separat(ți) într-un lob ipsilateral diferit.

Pacienții cu NSCLC nerezekabil sau metastazat, mutații EGFR sau translocatii ALK confirmate (testarea pentru mutații EGFR sau translocatii ALK nu a fost obligatorie la înrolarea în studiu), neuropatie periferică de grad 2 sau mai mare, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul expresiei tumorale a PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau necuantificabil), stadiul bolii (IB/II comparativ cu IIIA) și sex (masculin comparativ cu feminin). Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

În total, 358 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ($n = 179$), fie chimioterapie pe bază de săruri de platină ($n = 179$). Pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au primit nivolumab 360 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la fiecare 3 săptămâni timp de până la 3 cicluri. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrată la fiecare 3 săptămâni timp de până la 3 cicluri. Chimioterapia pe bază de săruri de platină a constat, conform opțiunii investigatorului, în paclitaxel 175 mg/m² sau 200 mg/m² și carboplatină ASC 5 sau ASC 6 (orice histologie); pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² (histologie non-scuamoasă); sau gemcitabină 1000 mg/m² sau 1250 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² (histologie scuamoasă). În brațul de tratament cu chimioterapie, două opțiuni suplimentare de regim de tratament au inclus vinorelbina 25 mg/m² sau 30 mg/m² și cisplatină 75 mg/m²; sau docetaxel 60 mg/m² sau 75 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² (orice histologie).

Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, în decurs de 14 zile de la intervenția chirurgicală, la fiecare 12 săptămâni după intervenția chirurgicală timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni timp de 3 ani și, ulterior, în fiecare an timp de 5 ani până la recidiva sau progresia bolii. Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără evenimente (SFE), bazată pe evaluarea efectuată de către BICR, și rata de răspuns patologic complet (RCp), conform evaluării prin BIPR

(Blinded-Independent Pathology Review, Analiză Patologică Independentă Oarbă). SG a reprezentat un criteriu secundar cheie de evaluare a eficacității, iar criteriile finale exploratorii au inclus fezabilitatea intervenției chirurgicale.

Caracteristicile inițiale din cadrul populației în intenție de tratament (ITT, *intention to treat*) au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 34-84), 51% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 7% având vârsta ≥ 75 ani; 50% dintre pacienți au fost de rasă asiatică, 47% au fost de rasă caucaziană, iar 71% au fost de sex masculin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (67%) sau 1 (33%); 50% dintre pacienți au avut PD-L1 $\geq 1\%$ și 43% au avut PD-L1 $< 1\%$; 5% au avut boală în stadiul IB, 17% au avut boală în stadiul IIA, 13% au avut boală în stadiul IIB, iar 64% au avut boală în stadiul IIIA; 51% au avut histologie scuamoasă și 49% non-scuamoasă, iar 89% erau foști/actuali fumători. S-a efectuat intervenție chirurgicală definitivă la 83% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și la 75% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie. S-a administrat tratament sistemic adjuvant la 14,8% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și la 25% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie.

La analiza finală a RCp și la analiza interimară predefinită a SFE (perioadă minimă de monitorizare de 21 luni), la toți pacienții randomizați, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a RCp și SFE în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu administrarea numai de chimioterapie. Rata de răspuns RCp a fost de 24% în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 2,2% în brațul de tratament cu chimioterapie (diferență între RCp de 21,6, ÎI 99%: 13,0, 30,3; raportul probabilităților pentru RCp de 13,9, ÎI 99%: 3,49, 55,75; valoare p stratificată $< 0,0001$). SFE mediană a fost de 31,6 luni în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 20,8 luni în brațul de tratament cu chimioterapie (RR = 0,63, ÎI 97,38%: 0,43, 0,91; valoare p pe baza unui test log-rank stratificat egală cu 0,0052). RR pentru SG a fost de 0,57 (ÎI 99,67%: 0,30, 1,07) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu tratamentul cu chimioterapie.

Analiză exploratorie pe subgrup, în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii și stadiul bolii

Rezultatele pentru criteriile de eficacitate cheie, pentru subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa, dintr-o analiză exploratorie cu o perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni, sunt summarize în Tabelul 17.

Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + chimioterapie (n = 81)	chimioterapie (n = 86)
Supraviețuirea fără evenimente, conform evaluării de către BICR		
Evenimente	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Riscul relativ ^a (ÎI 95%)	0,49 (0,29, 0,83)	
Valoarea mediană (luni) ^b (ÎI 95%)	Nu a fost atinsă (44,42, nu a fost atinsă)	26,71 (13,40, nu a fost atinsă)
Răspunsul patologic complet, conform evaluării prin BIPR		
Răspunsuri	26 (32,1%)	2 (2,3%)
ÎI 95% ^c	(22,2, 43,4)	(0,3, 8,1)
Diferența între RCp (ÎI 95%) ^d	29,8% (19,0, 40,7)	

^a Bazat pe un model nestratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Estimare Kaplan-Meier.

^c Pe baza metodei Clopper și Pearson.

^d Intervalul de încredere bilateral de 95% pentru diferența neponderată a fost calculat folosind metoda Newcombe.

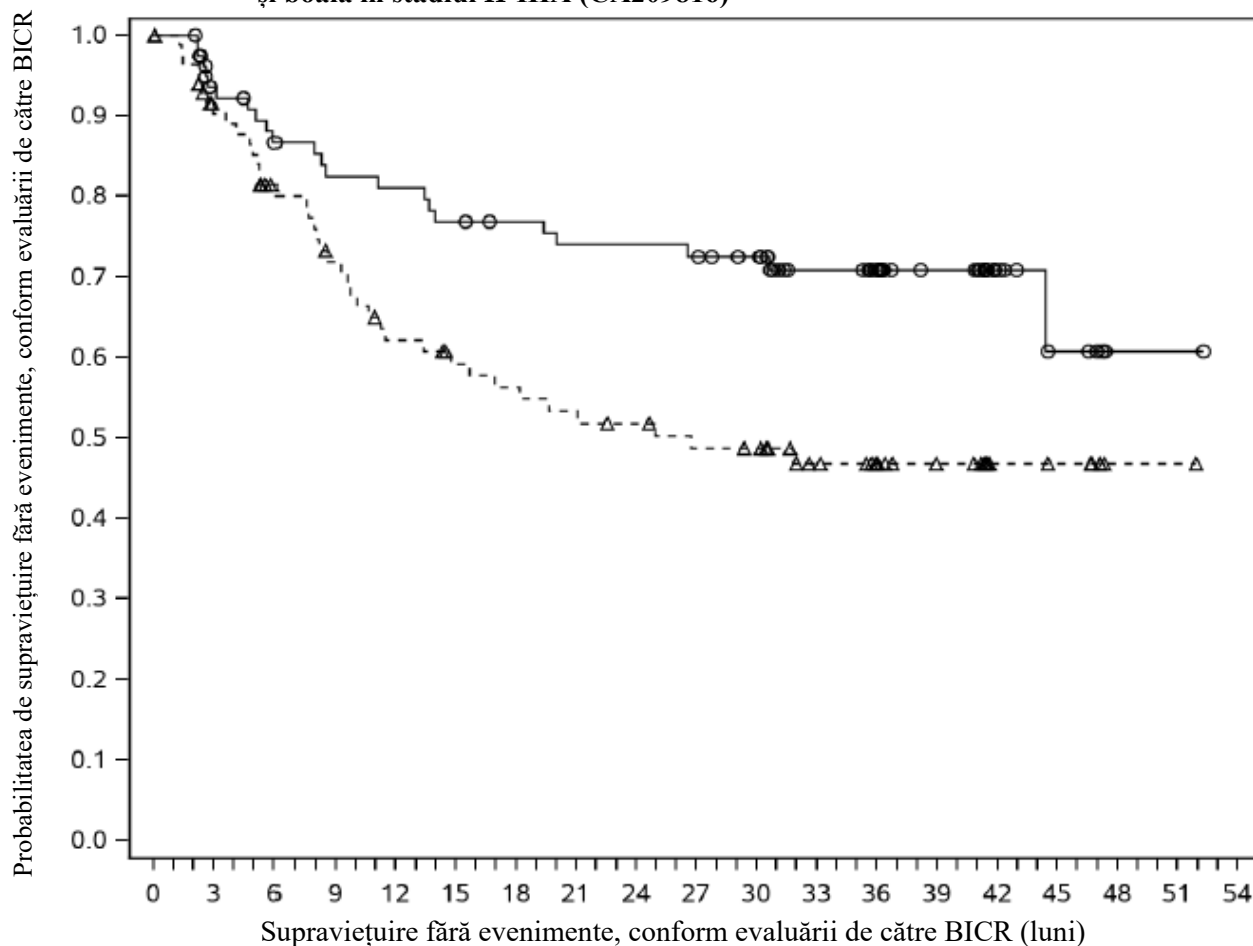
* Ediția a 7-a a criteriilor de stadializare AJCC/UICC.

Perioada minimă de monitorizare pentru SFE a fost de 32,9 luni, data limită de analiză a datelor: 06 septembrie 2022

Data limită de analiză a datelor pentru RCp: 28 iulie 2020

Curbele Kaplan-Meier pentru SFE, pentru subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa, cu o perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni, sunt prezentate în Figura 11.

Figura 11: Curbele Kaplan-Meier pentru SFE la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa (CA209816)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chimioterapie

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

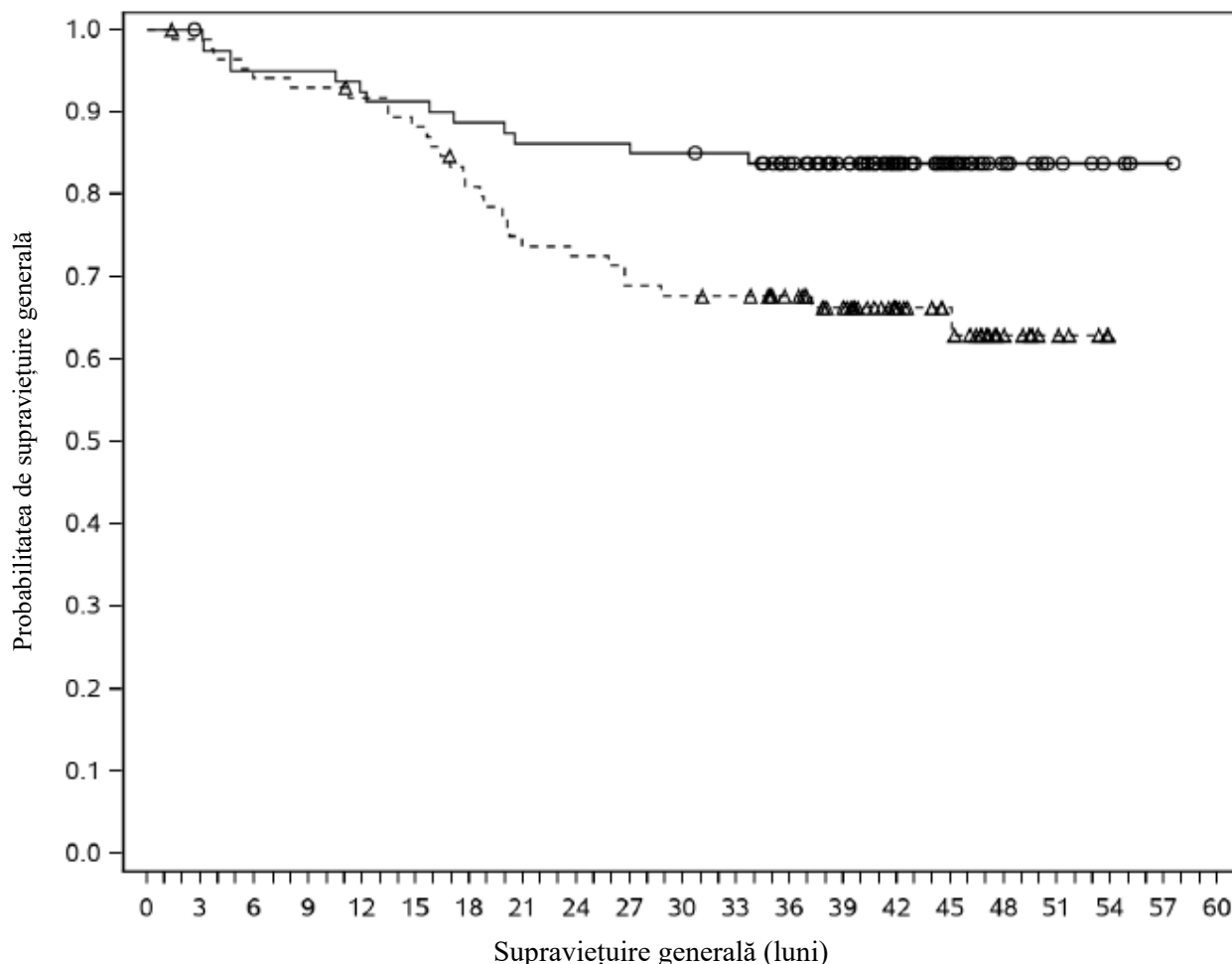
—○— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 22/81), valoare mediană și Î 95%: nu a fost atinsă (44,42, nu a fost atinsă)

---△--- Chimioterapie (evenimente: 39/86), valoare mediană și Î 95%: 26,71 (13,40, nu a fost atinsă)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 06 septembrie 2022, perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni

La momentul analizei actualizate a SFE, a fost efectuată o analiză interimară a SG (perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni). RR pentru SG, exploratoriu, descriptiv, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa, a fost de 0,43 (Î 95%: 0,22, 0,83) pentru tratamentul cu nivolumab în asocierie cu chimioterapie, comparativ cu tratamentul cu chimioterapie. Curbele Kaplan-Meier pentru SG, pentru subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa, cu o perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni, sunt prezentate în Figura 12.

Figura 12: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ și boală în stadiul II-IIIa (CA209816)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Chimioterapie

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 13/81), valoare mediană și ÎI 95%: nu a fost atinsă
 ---△--- Chimioterapie (evenimente: 29/86), valoare mediană și ÎI 95%: nu a fost atinsă

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 06 septembrie 2022, perioadă minimă de monitorizare de 32,9 luni

Tratament neoadjuvant și adjuvant al NSCLC

Studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, efectuat cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant, comparativ cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și cu nivolumab în monoterapie ca tratament adjuvant, comparativ cu placebo (CA20977T)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, timp de 4 cicluri, urmat de tratamentul cu nivolumab în monoterapie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb (CA20977T). Studiul a înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1, ale căror tumori erau rezecabile, cu NSCLC suspectat sau confirmat histologic, în stadiul IIA (> 4 cm) până la IIIB (T3-T4 N2) (conform ediției a 8-a a manualului pentru stadializare al Comitetului American Comun pentru Cancer [AJCC, American Joint Committee on Cancer]). Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recidivă care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă o populație de pacienți cu boală în stadiul IIA-IIIB, conform ediției a 8-a a sistemului de stadializare AJCC/criteriilor de stadializare UICC: orice pacient cu o dimensiune a tumorii > 4 cm; orice pacient cu boală N1 sau N2 (indiferent de dimensiunea tumorii primare);

pacienți cu noduli tumorali multipli fie în același lob, fie în lobi ipsilaterali diferiți; pacienți cu tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura viscerală, pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina traheei); sau tumori care implică bronhia principală; ori tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonită obstructivă care se extinde până în regiunea hilară sau implică întregul plămân.

Pacienții cu NSCLC nerezecabil sau metastazat, mutații EGFR sau translocatii ALK confirmate (testarea pentru translocatii ALK nu a fost obligatorie la înrolarea în studiu), metastaze cerebrale, neuropatie periferică de grad 2 sau mai mare, boală pulmonară interstițială sau pneumonită non-infecțioasă activă (simptomatică și/sau care necesită tratament), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 461 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, urmat de nivolumab în monoterapie (n = 229), fie chimioterapie pe bază de săruri de platină, urmată de placebo (n = 232). În faza neoadjuvantă, pacienții au primit fie nivolumab 360 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie bazată pe dublete ale platinei, la fiecare 3 săptămâni, sau placebo și chimioterapie bazată pe dublete ale platinei, la fiecare 3 săptămâni, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, pentru până la 4 cicluri. Pacienții din ambele brațe de tratament au putut efectua radioterapie postoperatorie (PORT, *post-operative radiation therapy*) drept îngrijire standard. În faza adjuvantă, în decurs de 90 zile de la intervenția chirurgicală, pacienții au primit fie nivolumab 480 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 4 săptămâni, sau placebo administrat la fiecare 4 săptămâni, până la progresia bolii, recidivă sau toxicitate inacceptabilă, sau până la administrarea a 13 cicluri. Chimioterapia pe bază de săruri de platină a constat în paclitaxel 175 mg/m² sau 200 mg/m² și carboplatină ASC 5 sau ASC 6 (orice histologie); pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² sau carboplatină ASC 5 sau ASC 6 (histologie non-scuamoasă); sau cisplatină 75 mg/m² și docetaxel 75 mg/m² (histologie scuamoasă).

Factorii de stratificare pentru randomizare au fost: nivelul expresiei tumorale a PD-L1 ($\geq 1\%$, comparativ cu $< 1\%$, comparativ cu nedeterminat/care nu poate fi evaluat), stadiul bolii (stadiul II comparativ cu stadiul III) și histologia tumorii (scuamoasă comparativ cu non-scuamoasă). Nivelurile de expresie tumorală a PD-L1 au fost evaluate utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, în decurs de 14 zile de la ultima doză de tratament neoadjuvant și înainte de intervenția chirurgicală, în decurs de 7 zile înainte de începerea tratamentului adjuvant după intervenția chirurgicală, la fiecare 12 săptămâni după prima doză de tratament adjuvant timp de 2 ani, apoi la fiecare 24 săptămâni timp de până la 5 ani până la recidiva sau progresia bolii confirmată de către BICR.

Dintre cei 442 pacienți din studiul CA20977T, 256 (58%) au avut expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$, pe baza testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 35-86), 55% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 7% având vârsta ≥ 75 ani; 69% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 28% au fost de rasă asiatică, 2% au fost de rasă neagră, iar 75% au fost de sex masculin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (59%) sau 1 (41%); 36% au avut boală în stadiul II și 63% au avut boală în stadiul III; 24% au avut boală N1 și 39% au avut boală N2; 25% au prezentat o singură stație ganglionară afectată și 14% au prezentat mai multe stații ganglionare afectate; 61% au avut tumori cu histologie scuamoasă și 39% au avut tumori cu histologie non-scuamoasă, iar 91% erau foști/actuali fumători.

La șaptezeci și opt la sută dintre pacienții din brațul de tratament neoadjuvant cu nivolumab în asociere cu chimioterapie bazată pe dublete ale platinei, urmat de tratament adjuvant cu nivolumab, s-a efectuat intervenție chirurgicală definitivă, comparativ cu 77% dintre pacienții din brațul de tratament neoadjuvant cu placebo și chimioterapie bazată pe dublete ale platinei, urmat de placebo. Aproximativ 5% dintre pacienții din fiecare braț de tratament au efectuat PORT.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE), bazată pe evaluarea efectuată de către BICR. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus

supraviețuirea generală (SG), răspunsul patologic complet (RCp) și răspunsul patologic major, conform evaluării prin BIPR (*Blinded Independent Pathology Review*, Analiză Patologică Independentă Oarbă).

Într-o analiză interimară predefinită, la toți pacienții randomizați, cu o perioadă mediană de monitorizare de 25,4 luni (interval: 15,7-44,2 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE. SFE mediană nu a fost atinsă (ÎÎ 95%: 28,94, NE) în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie/nivolumab și a fost de 18,43 luni (ÎÎ 95%: 13,63, 28,06) în brațul cu administrare de placebo în asociere cu chimioterapie/placebo (RR = 0,58, ÎÎ 97,36%: 0,42, 0,81; valoare p pe baza unui test log-rank stratificat egală cu 0,00025). Într-o analiză interimară predefinită, la toți pacienții randomizați, cu o perioadă mediană de monitorizare de 41 luni (interval: 31,3-59,8 luni), SG mediană nu a fost atinsă nici în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie/nivolumab, nici în cel cu administrare de placebo în asociere cu chimioterapie/placebo (RR = 0,85, ÎÎ 97,63%: 0,58, 1,25).

Analiză exploratorie pe subgrup, în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii

Rezultatele privind SFE pentru subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$, cu o perioadă mediană de monitorizare de 41 luni (interval: 31,3-59,8 luni), sunt prezentate în Tabelul 18 și Figura 13.

Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ (CA20977T)

	nivolumab în asociere cu chimioterapie/nivolumab (n = 128)	placebo în asociere cu chimioterapie/placebo (n = 128)
Supraviețuirea fără evenimente (SFE), conform evaluării de către BICR		
Evenimente (%)	47 (37%)	70 (55%)
Valoarea mediană (luni) ^a (ÎÎ 95%)	46,55 (35,81, NE)	15,08 (9,33, 31,41)
Riscul relativ ^b (ÎÎ 95%)	0,53 (0,36, 0,76)	

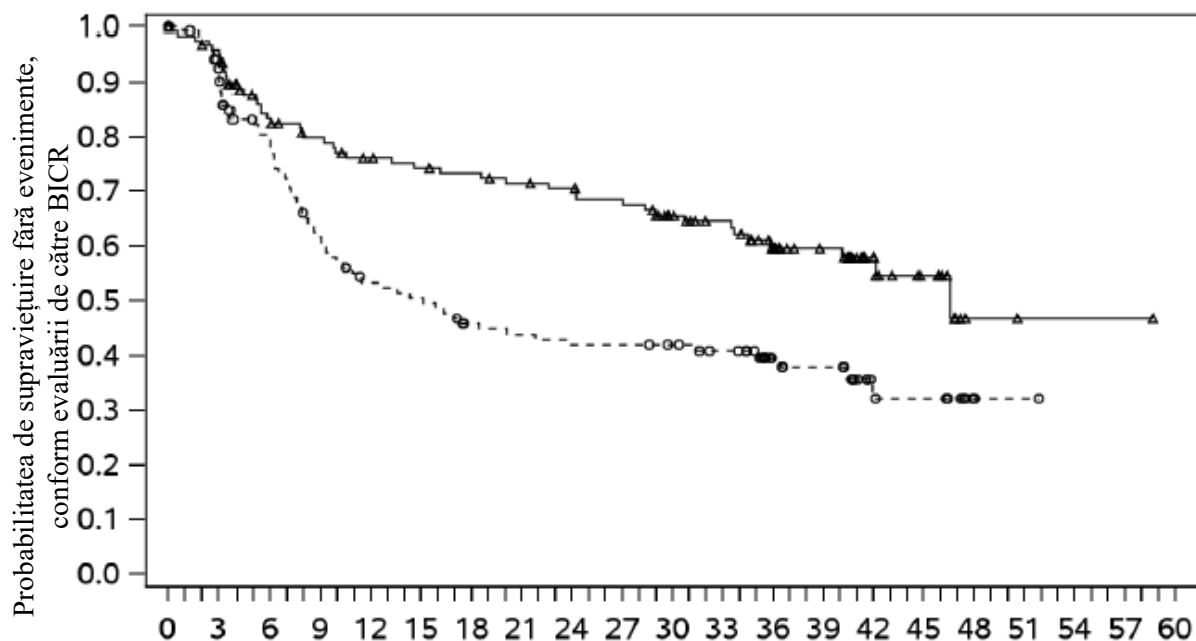
NE = care nu poate fi estimat

Perioada minimă de monitorizare pentru SFE a fost de 31,3 luni; data limită de analiză a datelor: 11 noiembrie 2024.

^a Estimare Kaplan-Meier.

^b Bazat pe un model nestratificat de riscuri proporționale Cox.

Figura 13: Curbele Kaplan-Meier pentru SFE la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ (CA20977T)



Supraviețuire fără evenimente, conform evaluării de către BICR (luni)

Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie/Nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Placebo + chimioterapie/Placebo

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

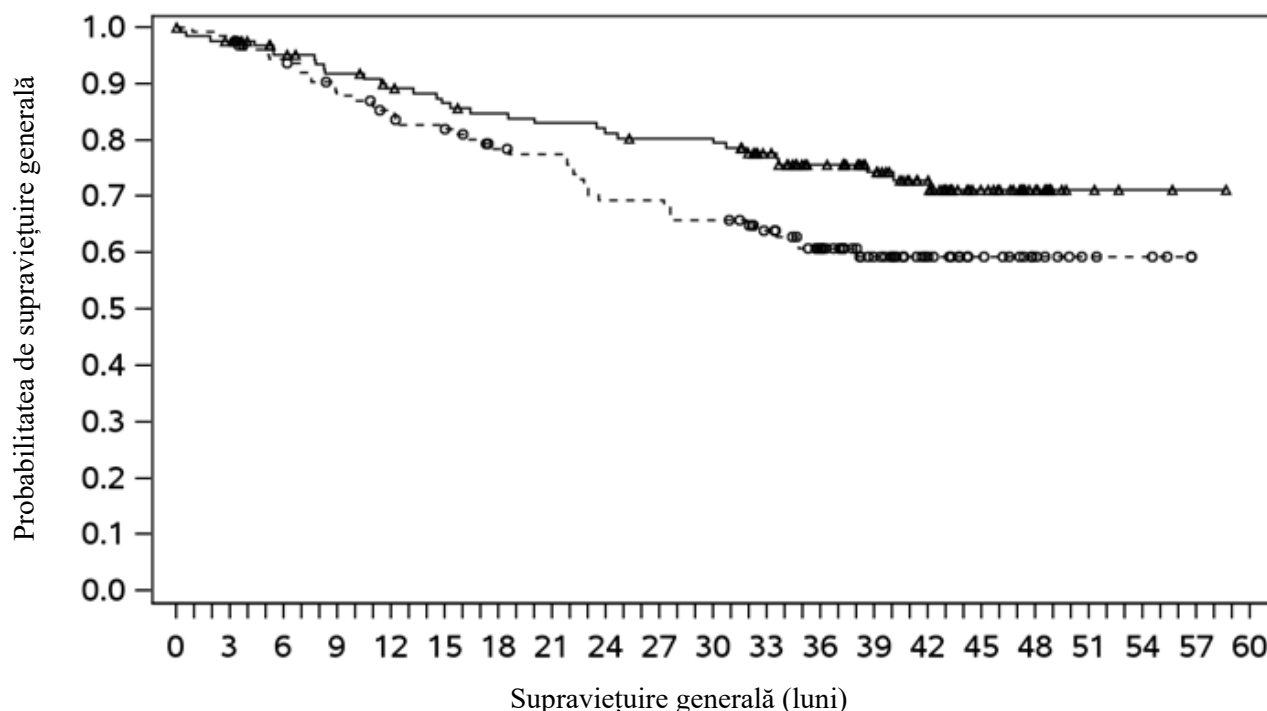
—△— Nivolumab + chimioterapie/Nivolumab (evenimente: 47/128), valoare mediană și
Î 95%: 46,55 (35,81, NE)

---○--- Placebo + chimioterapie/Placebo (evenimente: 70/128), valoare mediană și
Î 95%: 15,08 (9,33, 31,41)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 11 noiembrie 2024, perioadă minimă de monitorizare de 31,3 luni

La momentul analizei actualizate a SFE, a fost efectuată o analiză interimară a SG (perioadă minimă de monitorizare de 31,3 luni). RR pentru SG, exploratoriu, descriptiv, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$, a fost de 0,61 (Î 95%: 0,39, 0,97) pentru brațul de tratament cu nivolumab în asocieră cu chimioterapie/nivolumab, comparativ cu brațul cu administrare de placebo în asocieră cu chimioterapie/placebo. Curbele Kaplan-Meier pentru SG, pentru subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$, sunt prezentate în Figura 14.

Figura 14: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul tumorii $\geq 1\%$ (CA20977T)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie/Nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Placebo + chimioterapie/Placebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie/Nivolumab (evenimente: 31/128), valoare mediană și ÎÎ 95%: nu a fost atinsă

- -○- - Placebo + chimioterapie/Placebo (evenimente: 46/128), valoare mediană și ÎÎ 95%: nu a fost atinsă (38,08, NE)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 11 noiembrie 2024, perioadă minimă de monitorizare de 31,3 luni

Tratamentul de primă linie al NSCLC

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, comparativ cu 4 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină (CA2099LA)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099LA). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu NSCLC confirmat histologic, scuamos sau non-scuamos, în stadiul IV sau recurent (conform celei de-a 7-a clasificări a Asociației Internaționale pentru Studiul Cancerului Pulmonar), cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și netratați anterior cu terapie antineoplazică (inclusiv inhibitori EGFR și ALK). Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

Pacienții cu mutații sensibilizante EGFR sau translocatii ALK, metastaze cerebrale active (netratate), meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (scuamos comparativ cu non-scuamos), nivelul expresiei tumorale a PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$) și sex (masculin comparativ cu feminin).

În total, 719 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină (n = 361), sau chimioterapie pe bază de săruri de platină (n = 358). Pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină au primit nivolumab 360 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni, și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrate la fiecare 3 săptămâni. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit 4 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrate la fiecare 3 săptămâni; pacienții cu NSCLC non-scuamos au putut să primească opțional terapie de întreținere cu pemetrexed. Chimioterapia pe bază de săruri de platină a constat fie în carboplatină (ASC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m²; fie în cisplatin 75 mg/m² și pemetrexed 500 mg/m² pentru NSCLC non-scuamos; sau în carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m² pentru NSCLC scuamos.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Tratamentul a putut fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unui eveniment advers asociat cu ipilimumab li s-a permis continuarea monoterapiei cu nivolumab. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament studiat în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului studiat.

Caracteristicile inițiale ale studiului CA2099LA au fost în general echilibrate între toate grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 26-86), 51% având vârsta ≥ 65 ani și 10% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (89%) și de sex masculin (70%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (31%) sau 1 (68%), 57% dintre pacienți au avut PD-L1 ≥ 1%, iar 37% au avut PD-L1 < 1%, 31% au avut histologie scuamoasă, iar 69% non-scuamoasă, 17% au avut metastaze cerebrale, iar 86% erau foști/actuali fumători. Nici un pacient nu a fost tratat anterior cu imunoterapie.

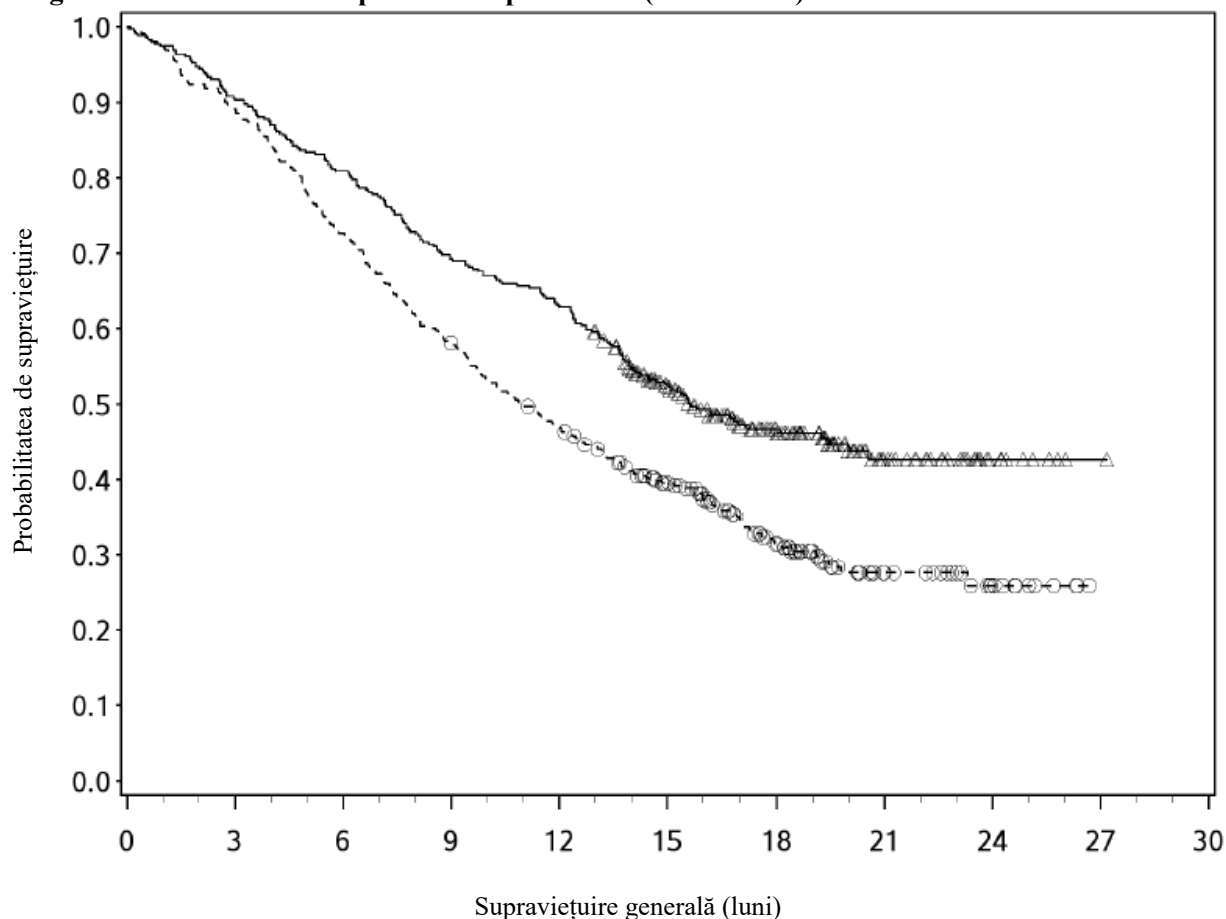
Parametrul rezultatului principal de eficacitate pentru studiul CA2099LA a fost SG. Parametrii suplimentari de eficacitate au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către BICR.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG, SFP și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pe bază de săruri de platină comparativ cu administrarea numai de chimioterapie pe bază de săruri de platină, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 351 evenimente (87% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 8,1 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 15 (analiza SG actualizată cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,7 luni) și Tabelul 19 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 8,1 luni).

O analiză actualizată a eficacității a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 12,7 luni (vezi Figura 15). La momentul acestei analize, riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,55, 0,80), iar riscul relativ pentru SFP a fost de 0,68 (ÎI 95%: 0,57, 0,82).

Figura 15: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099LA)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chimioterapie

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (evenimente: 190/361), valoare mediană și Î 95%: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 242/358), valoare mediană și Î 95%: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabelul 19: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (n = 361)	chimioterapie (n = 358)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riscul relativ (Î 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^b	0,0006	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Rata (Î 95%) la 6 luni	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (n = 361)	chimioterapie (n = 358)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Riscul relativ (ÎÎ 97,48%) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^c		0,0001
Valoarea mediană (luni) ^d (ÎÎ 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Rata generală de răspuns^e		
(ÎÎ 95%)	136 (37,7%) (32,7, 42,9)	90 (25,1%) (20,7, 30,0)
Valoarea p pe baza unui test CMH stratificat ^f		0,0003
Răspuns complet (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Răspuns parțial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Durata răspunsului		
Valoarea mediană (luni) (ÎÎ 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% cu durată ≥ 6 luni ^g	74	41

- ^a Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale Cox.
^b Valoarea p este comparată cu alfa 0,0329 alocat pentru această analiză interimară.
^c Valoarea p este comparată cu alfa 0,0252 alocat pentru această analiză interimară.
^d Estimare Kaplan-Meier.
^e Procent cu răspuns complet sau parțial; ÎÎ bazat pe metoda Clopper și Pearson.
^f Valoarea p este comparată cu alfa 0,025 alocat pentru această analiză interimară.
^g Pe baza estimărilor Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 28,8% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 41,1% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie. Imunoterapia ulterioară (inclusiv anti-PD-1, anti-PD-L1 și anti-CTLA4) a fost administrată la 3,9% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 27,9% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie.

În studiul CA2099LA, analiza descriptivă de subgrup în raport cu chimioterapie, a arătat o îmbunătățire a SG la pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie cu histologie scuamoasă (RR [ÎÎ 95%] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) și la pacienții cu histologie non-scuamoasă (RR [ÎÎ 95%] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Tabelul 20 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de expresia tumorală a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 20: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chimio- terapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimio- terapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimio- terapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimio- terapie	chimio- terapie
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% până la 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Riscul relativ aferent SG (ÎI 95%)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
Riscul relativ aferent SFP (ÎI 95%)^a	0,77 (0,57, 1,03)		0,67 (0,53, 0,85)		0,71 (0,52, 0,97)		0,59 (0,40, 0,86)	
RRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

În total, 70 pacienți cu NSCLC cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul CA2099LA (37 pacienți în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și 33 pacienți în brațul cu chimioterapie). Un RR de 1,36 (ÎI 95%: 0,74, 2,52) în SG și un RR de 1,12 (ÎI 95%: 0,64, 1,96) în SFP a fost observat pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie comparativ cu chimioterapie în cadrul acestui subgrup al studiului. RRO a fost de 27,0% în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și de 15,2% în brațul cu chimioterapie. Patruzeci și trei la sută dintre pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au oprit tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie. Datele cu privire la siguranță și eficacitate pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie sunt limitate în cazul acestui grup de pacienți.

Într-o analiză de subgrup, a fost observat un beneficiu redus în ceea ce privește supraviețuirea pacienților care nu au fumat niciodată și au fost tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie comparativ cu chimioterapie. Totuși, datorită numărului redus de pacienți, nu pot fi formulate concluzii definitive pe baza acestor date.

Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară

NSCLC scuamos

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209017)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC scuamos avansat sau metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209017). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstțială simptomatică sau cei cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

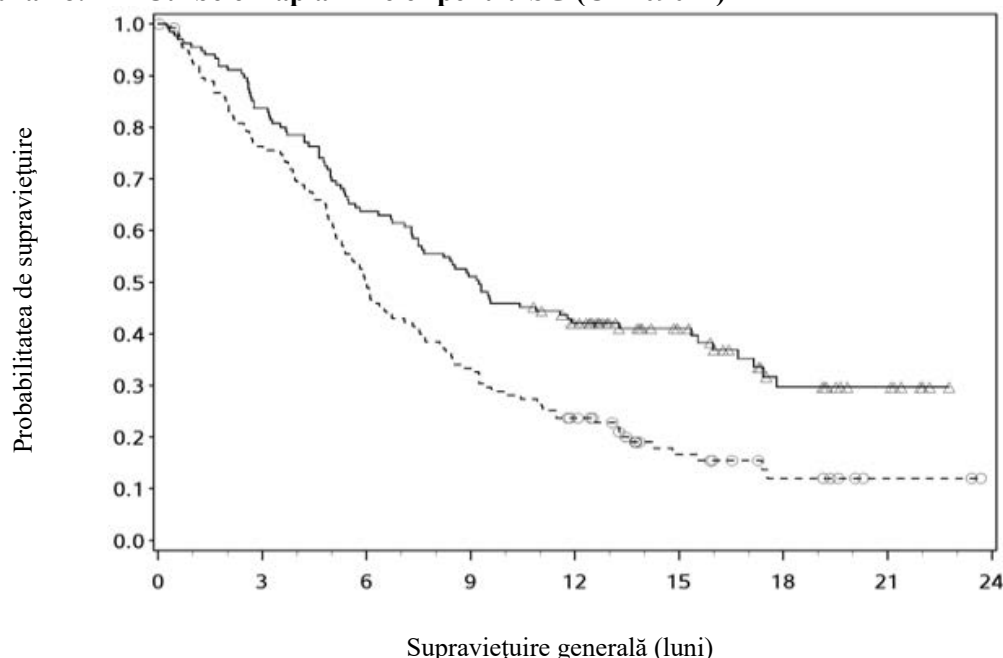
În total, 272 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 135) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel (n = 137) în doză de 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform Criteriilor pentru Evaluarea

Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni ulterior. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP. În plus, ameliorarea simptomatologiei și starea generală de sănătate au fost evaluate folosind indicele de evaluare a impactului mediu al simptomelor LCSS (*Lung cancer symptom score*, Scorul pentru simptome în cancerul pulmonar) și, respectiv, Scala Vizuală Analogă EQ-5D (EQ-VAS, *Visual Analogue Scale*).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 39-85), 44% având vârsta ≥ 65 ani și 11% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (93%) și de sex masculin (76%). La un procent de 31% dintre pacienți progresia bolii a fost raportată drept cel mai bun răspuns la schema de tratament anterioară cea mai recentă, iar 45% au fost tratați cu nivolumab în interval de 3 luni după încheierea tratamentului anterior cel mai recent. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (24%) sau 1 (76%).

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 16.

Figura 16: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209017)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab 3 mg/kg									
135	113	86	69	52	31	15	7	0	
Docetaxel									
137	103	68	45	30	14	7	2	0	

—△— Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 86/135), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,23 (7,33, 13,27)
 ---○--- Docetaxel (evenimente: 113/137), valoare mediană și ÎÎ 95%: 6,01 (5,13, 7,33)

Beneficiul observat privind SG a fost demonstrat constant pentru subgrupuri de pacienți. Beneficiul privind supraviețuirea a fost observat indiferent dacă pacienții au avut tumori clasificate ca PD-L1 negativ sau PD-L1 pozitiv (valoarea limită a expresiei la nivelul membranei tumorale de 1%, 5% sau 10%). Cu toate acestea, nu a fost în totalitate elucidat rolul acestui biomarker (expresia PD-L1 la nivelul tumorii). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 62,6 luni, beneficiul privind SG rămâne demonstrat în mod constant în cadrul subgrupurilor.

Studiul CA209017 a înrolat un număr limitat de pacienți cu vârsta ≥ 75 ani (11 pacienți în grupul de tratament cu nivolumab și 18 pacienți în grupul de tratament cu docetaxel). Din punct de vedere numeric, nivolumab a avut un impact mai mic asupra SG (RR 1,85; ÎÎ 95%: 0,76, 4,51), SFP

(RR = 1,76; Î 95%: 0,77, 4,05) și RRO (9,1% comparativ cu 16,7%). Din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 21.

Tabelul 21: Rezultatele privind eficacitatea (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analiza primară		
Perioada minimă de monitorizare: 10,6 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Riscul relativ		0,59
Î 96,85%		(0,43, 0,81)
Valoarea p		0,0002
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rata (Î 95%) la 12 luni	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Răspunsul obiectiv confirmat		
(Î 95%)	27 (20,0%) (13,6, 27,7)	12 (8,8%) (4,6, 14,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (Î 95%)		2,64 (1,27, 5,49)
Valoarea p		0,0083
Răspuns complet (RC)	1 (0,7%)	0
Răspuns parțial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Boală stabilă (BS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Riscul relativ		0,62
Î 95%		(0,47, 0,81)
Valoarea p		< 0,0004
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rata (Î 95%) la 12 luni	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni		
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Riscul relativ		0,62
ÎÎ 95%		(0,47, 0,80)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Răspunsul obiectiv confirmat		
(ÎÎ 95%)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	15,6 (9,7, 22,7)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 62,6 luni		
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Riscul relativ		0,62
ÎÎ 95%		(0,48, 0,79)
Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Răspunsul obiectiv confirmat		
(ÎÎ 95%)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	9,4 (4,8, 15,8)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
^a Șase pacienți (4%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.		
“+” Denotă o observație cenzurată.		

Rata de ameliorare a simptomatologiei asociate bolii, determinată conform LCSS, a fost similară între grupul de tratament cu nivolumab (18,5%) și cel în care s-a administrat docetaxel (21,2%). Valoarea medie conform EQ-VAS a crescut în timp pentru ambele grupuri de tratament, indicând o stare generală de sănătate mai bună pentru pacienții care au continuat tratamentul.

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209063)

Studiul CA209063 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat la 117 pacienți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastazat după 2 sau mai multe linii de terapie; altfel, s-au aplicat criteriile de includere similare cu cele din studiul CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a arătat o RRO de 14,5% (ÎÎ 95%: 8,7, 22,2), o SG mediană de 8,21 luni (ÎÎ 95%: 6,05, 10,9) și o SFP mediană de

1,87 luni (Î 95%: 1,77, 3,15). SFP a fost evaluată conform criteriilor RECIST, versiunea 1.1. Rata de supraviețuire estimată la 1 an a fost de 41%.

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209171)

Studiul CA209171 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu NSCLC scuamos avansat sau metastazat, tratați anterior. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 811 pacienți tratați, 103 (13%) au avut un scor de performanță ECOG egal cu 2, 686 (85%) au avut vârsta < 75 ani și 125 (15%) au avut vârsta ≥ 75 ani. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe RRO conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 22.

Tabelul 22: RRO bazate pe pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns – total și în funcție de subgrup (CA209171)

Rezultate	Total	SP ECOG 2	< 75 ani	≥ 75 ani
N pacienți responsivi/ N pacienți care au putut fi evaluați ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
Î 95% ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a include răspunsuri confirmate și neconfirmate, analizele imagistice au fost obligatorii numai la săptămâna 8/9 și săptămâna 52.

^b RC+RP, interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

NSCLC non-scuamos

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209057)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC altul decât cel scuamos avansat sau metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209057). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei care ar fi putut include și terapie de întreținere și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. A fost permisă o linie suplimentară de terapie ITK pentru pacienții cu mutație EGFR cunoscută sau translocatie ALK. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică sau cei cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

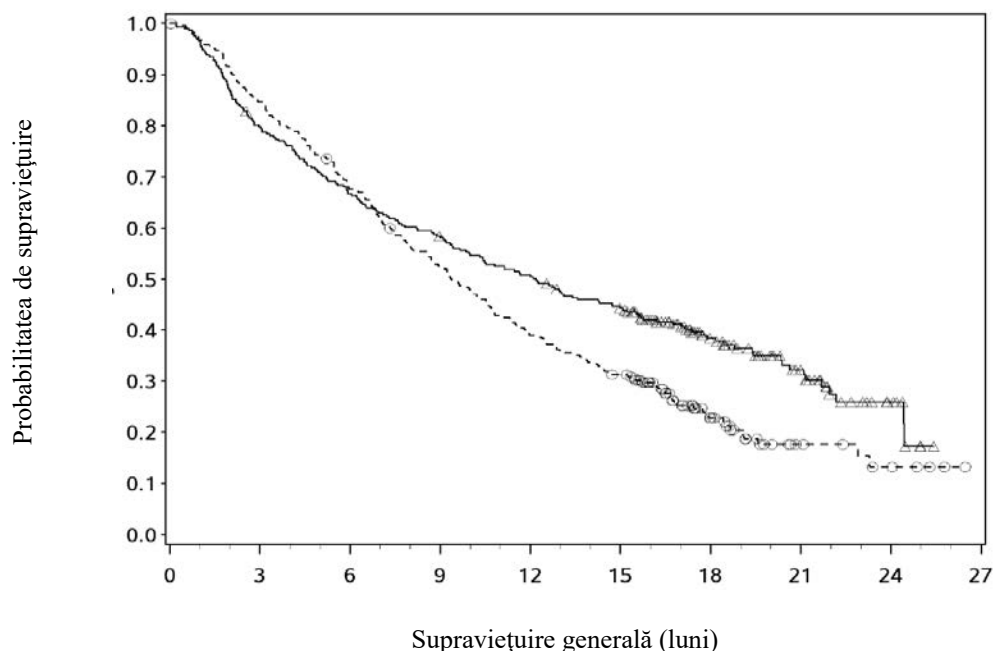
În total, 582 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 292) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel în doză de 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni (n = 290). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale au fost efectuate conform criteriilor RECIST versiunea 1.1. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP. În plus, analizele subgrupului predefinit au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea expresiei tumorale a PD-L1 la niveluri predefinite de 1%, 5% și 10%. Evaluările conform expresiei PD-L1 cu intervale discrete nu au fost incluse în analizele predefinite având în vedere dimensiunile mici ale probelor dintre intervale.

Probele tisulare tumorale prelevate anterior studiului au fost colectate sistematic înainte de randomizare pentru a efectua analize pre-planificate ale eficacității în funcție de expresia tumorală a PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 21-85), 34% având vârsta ≥ 65 ani și 7% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (92%) și de sex masculin (55%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (31%) sau 1 (69%). Un procent de 79% pacienți erau foști/actuali fumători.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 17.

Figura 17: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209057)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 190/292), valoare mediană și ÎÎ 95%: 12,19 (9,66, 14,98)

---○--- Docetaxel (evenimente: 223/290), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,36 (8,05, 10,68)

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați pentru tratamentul cu nivolumab comparativ cu docetaxel, în cazul analizei interimare predefinită, când au fost observate 413 evenimente (93% din numărul de evenimente planificate pentru analizele finale). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23: Rezultatele privind eficacitatea (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analiza interimară predefinită		
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Riscul relativ ^a		0,73
(ÎÎ 95,92%)		(0,59, 0,89)
Valoarea p ^b		0,0015
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Răspunsul obiectiv confirmat	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(Î 95%)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Raportul probabilităților (Î 95%)	1,68 (1,07, 2,64)	
Valoarea p	0,0246	
Răspuns complet (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Răspuns parțial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Boală stabilă (BS)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Riscul relativ	0,92	
Î 95%	(0,77, 1,11)	
Valoarea p	0,3932	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Rata (Î 95%) la 12 luni	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni		
Supraviețuirea generală^c		
Evenimente	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Riscul relativ ^a	0,75	
(Î 95%)	(0,63, 0,91)	
Rata (Î 95%) la 24 luni	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Răspunsul obiectiv confirmat	19,2%	12,4%
(Î 95%)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (Î 95%) la 24 luni	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 62,7 luni		
Supraviețuirea generală^d		
Evenimente	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Riscul relativ ^a (Î 95%)		0,70 (0,58, 0,83)
Rata (Î 95%) la 60 luni	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Răspunsul obiectiv confirmat (Î 95%)	19,5% (15,1, 24,5)	12,4% (8,8, 16,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (Î 95%) la 60 luni	7,5 (4,5, 11,4)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare

^a Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

^b Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de terapia prealabilă de întreținere și linia de tratament; nivelul de eficacitate O'Brien-Fleming corespunzător este 0,0408.

^c Șaisprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

^d Șaptesprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

“+” Denotă o observație cenzurată.

Expresia PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost măsurată la 79% pacienți din grupul cu nivolumab și la 77% pacienți din grupul cu docetaxel. Nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament (nivolumab comparativ cu docetaxel) la fiecare dintre nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 predefinite $\geq 1\%$ (53% comparativ cu 55%), $\geq 5\%$ (41% comparativ cu 38%), sau $\geq 10\%$ (37% comparativ cu 35%).

Pacienții cu expresia PD-L1 la nivelul tumorii au demonstrat la toate nivelurile de expresie predefinite o probabilitate mai mare de îmbunătățire a supraviețuirii la grupul cu nivolumab, comparativ cu docetaxel, în timp ce la pacienții cu expresie tumorală a PD-L1 scăzută sau absentă supraviețuirea a fost asemănătoare cu a pacienților cu docetaxel. În ceea ce privește RRO, creșterea expresiei PD-L1 a fost asociată cu RRO mai mare. Comparativ cu populația generală, durata mediană a răspunsului a fost crescută pentru nivolumab comparativ cu docetaxel pentru pacienții fără expresia PD-L1 (18,3 luni comparativ cu 5,6 luni) și pentru pacienții cu expresia PD-L1 (16,0 luni comparativ cu 5,6 luni).

Tabelul 24 sumarizează rezultatele RRO și SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii.

Tabelul 24: RRO și SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209057)

Expresia PD-L1	nivolumab	docetaxel	
RRO în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni			
			Raportul probabilităților (Î 95%)
< 1%	10/108 (9,3%) Î 95%: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) Î 95%: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) Î 95%: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) Î 95%: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1% și < 10% ^a	6/37 (16,2%) Î 95%: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) Î 95%: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10% și < 50% ^a	5/20 (25,0%) Î 95%: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) Î 95%: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) Î 95%: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) Î 95%: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni			
	Numărul de evenimente (număr de pacienți)		Riscul relativ nestratificat (Î 95%)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1% și < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10% și < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Analiza actualizată			
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Analiza actualizată			
Perioada minimă de monitorizare: 62,7 luni			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

^a Analiză Post-hoc; rezultatele trebuie interpretate cu precauție deoarece subgrupurile sunt de dimensiuni mici și, la momentul analizei, testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nu a fost validat din punct de vedere analitic la niveluri ale expresiei de 10% sau 50%.

Un procent mai mare de pacienți a prezentat deces în primele 3 luni în brațul de tratament cu nivolumab (59/292, 20,2%) comparativ cu brațul cu docetaxel (44/290, 15,2%). Rezultatele unei analize exploratorii multivariate post-hoc au indicat faptul că pacienții tratați cu nivolumab având caracteristici de prognostic mai redus și/sau boală agresivă când este asociată cu expresie tumorală a PD-L1 scăzută (de exemplu, < 50%) sau absentă pot prezenta un risc mai mare de deces în primele 3 luni.

În analizele de subgrup, beneficiul privind supraviețuirea comparativ cu docetaxel nu a fost evidențiat pentru pacienții care nu au fost niciodată fumători sau ale căror tumori aveau mutații activatoare de EGFR; oricum, din cauza numărului scăzut de pacienți, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Mezoteliom pleural malign

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie (CA209743)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209743). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu mezoteliom pleural malign confirmat histologic și netratat anterior, cu histologie epitelioasă sau non-epitelioasă, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și care nu efectuaseră radioterapie paliativă în ultimele 14 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

Pacienții cu mezoteliom primitiv al peritoneului, pericardului, testiculelor sau al tunicii vaginale, boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în studiu, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (subtipul histologic epitelioasă comparativ cu subtipurile histologice sarcomatoide sau mixte) și sex (masculin comparativ cu feminin).

În total, 605 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 303), sau chimioterapie (n = 302). Pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab au primit nivolumab 3 mg/kg, administrat în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 2 săptămâni, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni, timp de până la 2 ani. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit până la 6 cicluri de chimioterapie (fiecare ciclu a fost de 21 zile). Chimioterapia a constat fie în cisplatin 75 mg/m² și pemetrexed 500 mg/m² sau în carboplatină 5 ASC și pemetrexed 500 mg/m².

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Tratamentul a putut fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea monoterapiei cu nivolumab. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament studiat în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului studiat.

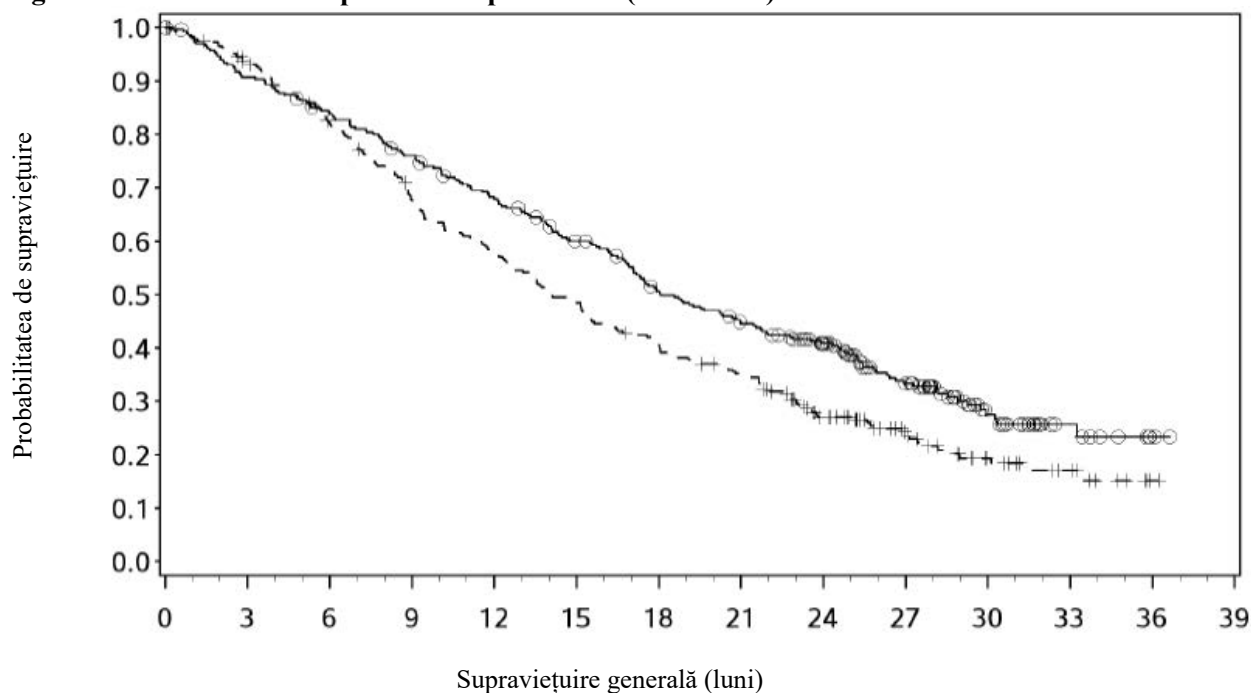
Caracteristicile inițiale ale studiului CA209743 au fost în general echilibrate între toate grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 25-89), 72% având vârsta ≥ 65 ani și 26% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (85%) și de sex masculin (77%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (40%) sau 1 (60%), 80% dintre pacienți au avut PD-L1 ≥ 1%, iar 20% au avut PD-L1 < 1%, 75% au avut histologie epitelioasă, iar 25% non-epitelioasă.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru studiul CA209743 a fost SG. Parametrii secundari cheie de evaluare a eficacității au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către BICR (*Blinded Independent Central Review*, Analiză Centrală Independentă Oarbă), utilizând criteriile RECIST modificate pentru mezoteliomul pleural. Analizele descriptive pentru acești parametri secundari sunt prezentate în Tabelul 25.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu chimioterapia, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 419 evenimente (89% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 22 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 18 și Tabelul 25.

Figura 18: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209743)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Chimioterapie

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

--○-- Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 200/303), valoare mediană și Î 95%: 18,07 (16,82, 21,45)

--+-- Chimioterapie (evenimente: 219/302), valoare mediană și Î 95%: 14,09 (12,45, 16,23)

Tabelul 25: Rezultatele privind eficacitatea (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chimioterapie (n = 302)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	200 (66%)	219 (73%)
Riscul relativ (Î 96,6%) ^a	0,74 (0,60, 0,91)	
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat ^b	0,002	
Valoarea mediană (luni) ^c (Î 95%)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Rata (Î 95%) la 24 luni ^c	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	218 (72%)	209 (69%)
Riscul relativ (Î 95%) ^a	1,0 (0,82, 1,21)	
Valoarea mediană (luni) ^c (Î 95%)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chimioterapie (n = 302)
Rata generală de răspuns	40%	43%
(Î 95%)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Răspuns complet (RC)	1,7%	0
Răspuns parțial (RP)	38%	43%
Durata răspunsului		
Valoarea mediană (luni) ^c	11,0	6,7
(Î 95%)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Valoarea p este comparată cu alfa 0,0345 alocat pentru această analiză interimară.

^c Estimare Kaplan-Meier.

Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 44,2% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 40,7% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie. Imunoterapia ulterioară (inclusiv anti-PD-1, anti-PD-L1 și anti-CTLA4) a fost administrată la 3,3% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 20,2% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie.

Tabelul 26 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de histologie, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 26: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de histologie (CA209743)

	Epitelioidă (n = 471)		Non-epitelioidă (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	chimioterapie (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	chimioterapie (n = 67)
Supraviețuirea generală				
Evenimente	157	164	43	55
Riscul relativ (Î 95%) ^a	0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Rata (Î 95%) la 24 luni	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii				
Riscul relativ (Î 95%) ^a	1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)	
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Rata generală de răspuns	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(Î 95%) ^b	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
Durata răspunsului	8,44	6,83	24,02	4,21
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N.A.)	(2,79, 7,03)

^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

- ^b Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson
^c Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier

Tabelul 27 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de nivelul inițial al expresiei tumorale a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

Tabelul 27: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chimioterapie (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chimioterapie (n = 219)
Supraviețuirea generală				
Evenimente	40	58	150	157
Riscul relativ (ÎÎ 95%) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Valoarea mediană (luni) (ÎÎ 95%) ^b	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Supraviețuirea fără progresia bolii				
Riscul relativ (ÎÎ 95%) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Valoarea mediană (luni) (ÎÎ 95%) ^b	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
Rata generală de răspuns				
(ÎÎ 95%) ^c	21,1% (11,4, 33,9)	38,5% (27,7, 50,2)	43,5% (37,1, 50,2)	44,3% (37,6, 51,1)
^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.				
^b Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.				
^c Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson.				

În total, 157 pacienți cu MPM cu vârsta ≥ 75 ani au fost înrolați în studiul CA209743 (78 pacienți în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 79 pacienți în brațul cu chimioterapie). Un RR de 1,02 (ÎÎ 95%: 0,70, 1,48) în SG a fost observat pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu chimioterapie în cadrul acestui subgrup al studiului. S-a observat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste, comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.8). Totuși, datorită naturii exploratorii a acestei analize de subgrup, nu pot fi formulate concluzii definitive.

Carcinom renal

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în monoterapie comparativ cu everolimus (CA209025)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul RCC avansat cu componentă cu celule clare au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209025). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după 1 sau 2 regimuri terapeutice antiangiogenice anterioare și nu mai mult de 3 regimuri terapeutice sistemice anterioare. Pacienții era necesar să aibă un scor de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Score*) ≥ 70%. Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1.

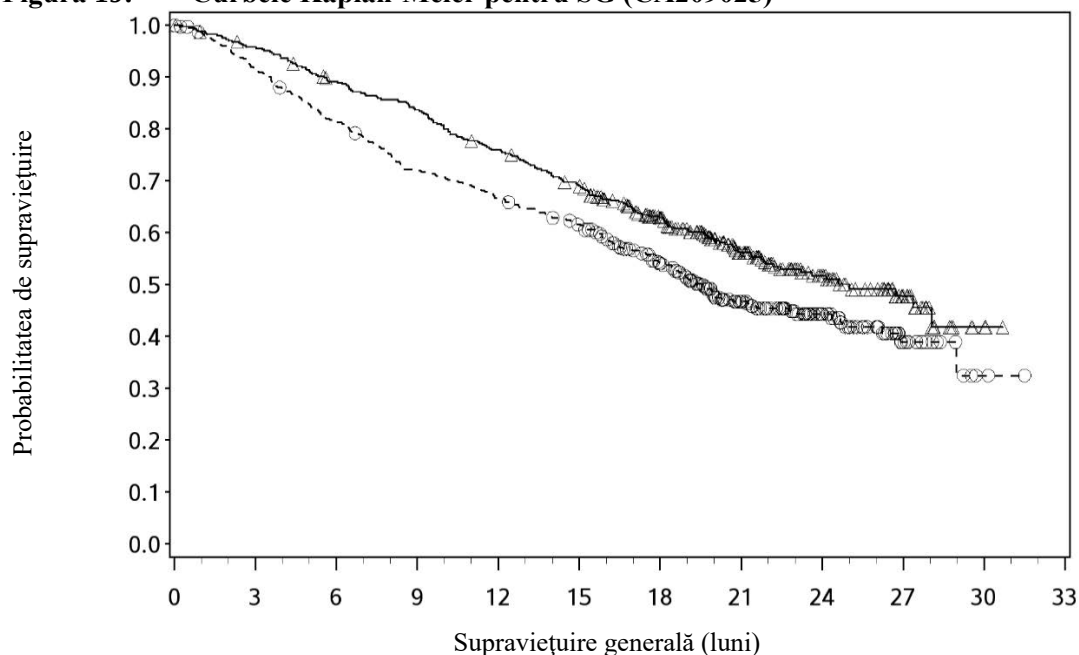
Pacienții cu antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, tratament anterior cu inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 821 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 410) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau everolimus (n = 411) în doză de 10 mg zilnic, administrat oral. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 8 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 8 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Evaluările tumorale au continuat după oprirea tratamentului la pacienții ale căror motive de oprire au fost altele decât progresia. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii secundari de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 18-88), 40% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (75%) și de rasă caucaziană (88%), au fost reprezentate toate grupurile de risc *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), și 34% și 66% pacienți au avut un scor KPS inițial de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Majoritatea pacienților (72%) au fost tratați cu o terapie antiangiogenică anterioară. Durata mediană de timp de la diagnosticarea inițială până la randomizare a fost de 2,6 ani atât în grupul de tratament cu nivolumab, cât și în grupul de tratament cu everolimus. Durata mediană a tratamentului a fost de 5,5 luni (interval: 0-29,6⁺ luni) la pacienții tratați cu nivolumab și de 3,7 luni (interval: 6 zile-25,7⁺ luni) la pacienții tratați cu everolimus. Nivolumab a fost continuat și după progresie la 44% dintre pacienți.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 19.

Figura 19: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209025)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 183/410), valoare mediană și Î 95%: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (evenimente: 215/411), valoare mediană și Î 95%: 19,55 (17,64, 23,06)

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați la nivolumab comparativ cu everolimus, în cazul analizei interimare predefinite, când au fost observate 398 evenimente (70% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală) (Tabelul 28 și Figura 19). S-a observat un beneficiu privind SG indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 28.

Tabelul 28: Rezultatele privind eficacitatea (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	183 (45%)	215 (52%)
Riscul relativ		0,73
Î 98,52%		(0,57, 0,93)
Valoarea p		0,0018
Valoarea mediană (Î 95%)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rata (Î 95%)		
La 6 luni	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
La 12 luni	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Răspunsul obiectiv	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(Î 95%)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Raportul probabilităților (Î 95%)	5,98 (3,68, 9,72)	
Valoarea p	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Răspuns parțial (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Boală stabilă (BS)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Riscul relativ	0,88	
Î 95%	(0,75, 1,03)	
Valoarea p	0,1135	
Valoarea mediană (Î 95%)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

“+” denotă o observație censurată.

NE = care nu poate fi estimat

Intervalul median până la apariția răspunsului obiectiv a fost de 3,5 luni (interval: 1,4-24,8 luni) de la începerea tratamentului cu nivolumab. Un număr de 49 pacienți responsivi (47,6%) au avut răspunsuri în curs de desfășurare cu o durată în intervalul 0,0-27,6⁺ luni.

Supraviețuirea generală ar putea fi însoțită de o îmbunătățire în timp a simptomelor asociate bolii și a QoL nespecifică afecțiunii conform evaluării efectuate utilizând chestionare valide și fiabile precum Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) și EuroQoL EQ-5D. Îmbunătățirea aparent semnificativă a simptomelor (la un punct de schimbare MID = 2 a scorului FKSI-DRS; $p < 0,001$) și intervalul de timp până la îmbunătățire ($RR = 1,66$ (1,33, 2,08); $p < 0,001$) au fost semnificativ mai bune la pacienții brațului cărui a s-a administrat nivolumab. Cu toate că în ambele brațe ale studiului s-a administrat terapie activă, datele privind QoL ar trebui interpretate în contextul unui studiu deschis și, prin urmare, luate în considerare cu precauție.

Studiu de fază 3b/4 privind siguranța (CA209374)

Sunt disponibile date suplimentare privind siguranța și date descriptive privind eficacitatea din studiul CA209374, un studiu deschis de fază 3b/4 privind siguranța monoterapiei cu nivolumab (administrat în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni) pentru tratamentul pacienților cu RCC avansat sau metastazat (n = 142), inclusiv 44 pacienți cu histologie fără componentă cu celule clare.

La subiecții cu histologie fără componentă cu celule clare, după o perioadă minimă de monitorizare de aproximativ 16,7 luni, RRO și durata mediană a răspunsului au fost de 13,6% și, respectiv, 10,2 luni. Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul de expresie tumorală a PD-L1.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib (CA209214)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209214). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu carcinom renal avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, netratat anterior. Populația principală de eficacitate a inclus acei pacienți cu prognostic intermediar/nefavorabil care au prezentat cel puțin 1 sau mai mulți dintre cei 6 factori de risc pentru prognostic conform criteriilor stabilite de Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastazat (IMDC, *International Metastatic RCC Database Consortium*) (mai puțin de un an de la diagnosticarea inițială a carcinomului renal până la randomizare, scor de performanță Karnofsky < 80%, nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale, calcemie corectată mai mare de 10 mg/dl, nivelul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale și nivelul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale). Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu un scor de performanță Karnofsky < 70% și pacienții cu orice antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC și de regiunea geografică.

În total, 1096 pacienți au fost randomizați în cadrul acestui studiu, dintre care 847 pacienți au avut RCC cu prognostic intermediar/nefavorabil și li s-a administrat fie nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, sau sunitinib (n = 422) 50 mg zilnic, administrat oral pentru 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză, pentru fiecare ciclu de tratament. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 12 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 6 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrii rezultatului principal de eficacitate au fost SG, RRO și SFP, conform evaluării de către BICR, la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 21-85), 38% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 8% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73%) și de rasă caucaziană (87%), iar 31% și 69% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Durata mediană de timp de la diagnosticarea inițială până la randomizare a fost de 0,4 ani atât în grupul de tratament cu nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, cât și în grupul de tratament cu sunitinib. Durata mediană a tratamentului a fost de 7,9 luni (interval: 1 zi-21,4⁺ luni) la pacienții tratați cu terapie asociată nivolumab cu ipilimumab și de 7,8 luni (interval: 1 zi-20,2⁺ luni) la pacienții tratați cu sunitinib. Terapia asociată nivolumab cu ipilimumab a fost continuată și după progresie la 29% dintre pacienți.

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil sunt prezentate în Tabelul 29 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni și cu o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni) și în Figura 20 (perioadă minimă de monitorizare de 60 luni).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială.

Tabelul 29: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analiza primară perioada minimă de monitorizare: 17,5 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	140 (33%)	188 (45%)
Riscul relativ ^a	0,63	
ÎÎ 99,8%	(0,44, 0,89)	
Valoarea p ^{b, c}	< 0,0001	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
La 12 luni	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riscul relativ ^a	0,82	
ÎÎ 99,1%	(0,64, 1,05)	
Valoarea p ^{b,h}	0,0331	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(ÎÎ 95%)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^d	16,0 (9,8, 22,2)	
Valoarea p ^{e,f}	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Răspuns parțial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Boală stabilă (BS)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analiza actualizată* perioada minimă de monitorizare: 60 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	242 (57%)	282 (67%)
Riscul relativ ^a	0,68	
ÎÎ 95%	(0,58, 0,81)	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 24 luni	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
La 36 luni	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
La 48 luni	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
La 60 luni	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Riscul relativ ^a	0,73	
ÎÎ 95%	(0,61, 0,87)	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(ÎÎ 95%)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^{d,e}	16,2 (10,0, 22,5)	
Răspuns complet (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Răspuns parțial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Boală stabilă (BS)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

^b Pe baza unui test log-rank stratificat.

^c Valoarea p este comparată cu alfa 0,002 pentru a obține semnificație statistică.

^d Diferență ajustată în funcție de stratificare.

^e Pe baza testului DerSimonian-Laird stratificat.

^f Valoarea p este comparată cu alfa 0,001 pentru a obține semnificație statistică.

^g Calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

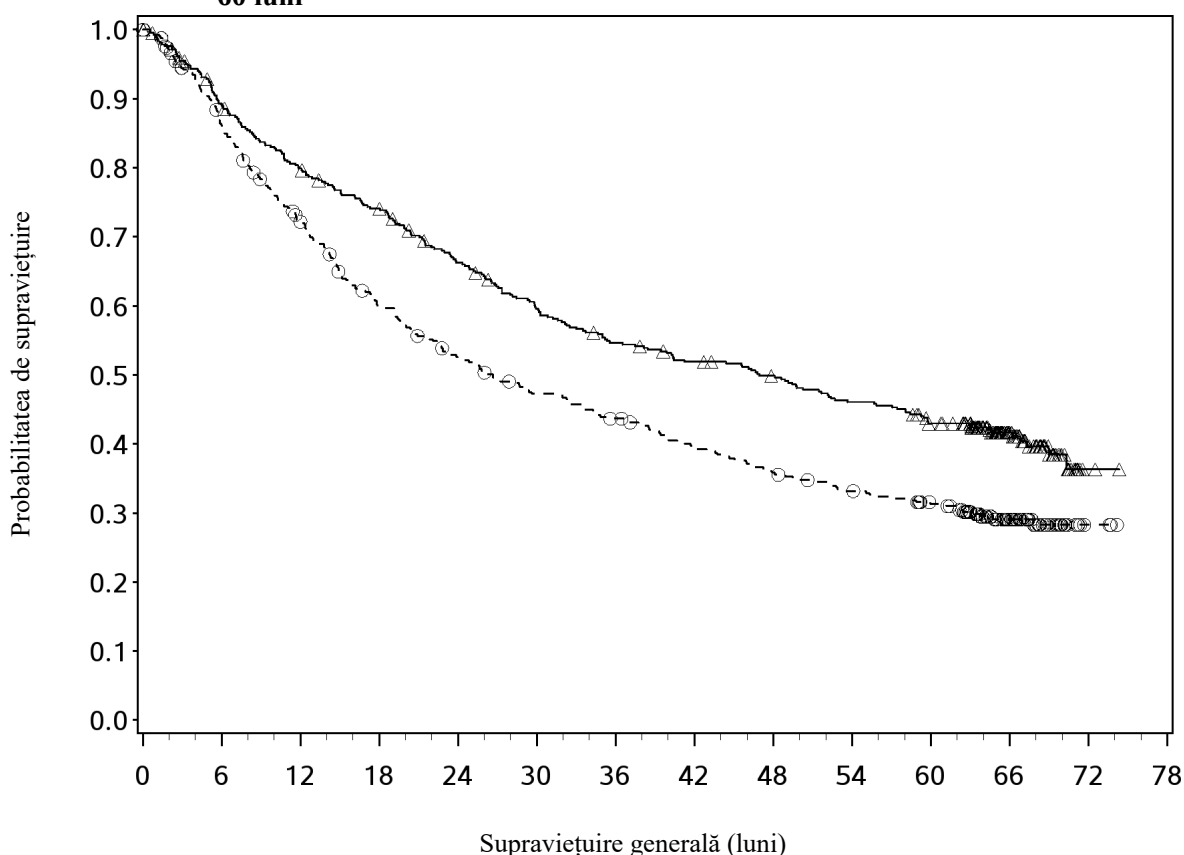
^h Valoarea p este comparată cu alfa 0,009 pentru a obține semnificație statistică.

“+” denotă o observație censurată.

NE = care nu poate fi estimat

* Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 26-Feb-2021.

Figura 20: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214) - Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 242/425), valoare mediană și Î 95,0%: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (evenimente: 282/422), valoare mediană și Î 95,0%: 26,64 (22,08, 33,54)

O analiză actualizată descriptivă a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 24 luni. La momentul acestei analize, riscul relativ a fost de 0,66 (Î 99,8%: 0,48-0,91), cu 166/425 evenimente în brațul de tratament cu terapie asociată și 209/422 evenimente în brațul de tratament cu sunitinib. La pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, beneficiul privind SG a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SG mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$ nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a fost de 19,61 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,52; Î 95%: 0,34, 0,78). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$, SG mediană a fost de 34,7 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și de 32,2 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,70; Î 95%: 0,54, 0,92).

În studiul CA209214 au fost, de asemenea, randomizați 249 pacienți cu prognostic favorabil conform criteriilor IMDC pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 125) sau sunitinib (n = 124). Acești pacienți nu au fost evaluați ca parte a populației principale de eficacitate. La o perioadă de monitorizare de minim 24 luni, SG la pacienții cu prognostic favorabil tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib a prezentat un risc relativ de 1,13 (Î 95%: 0,64, 1,99; p = 0,6710). La o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, RR pentru SG a fost de 0,94 (Î 95%: 0,65, 1,37).

Nu există date privind utilizarea nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul de primă linie al RCC la pacienții care prezintă doar o histologie fără componentă cu celule clare.

În studiul CA209214, pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au reprezentat 8% dintre toți pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, iar terapia asociată nivolumab cu ipilimumab a avut un impact mai mic din punct de vedere numeric asupra SG (RR 0,97, ÎI 95%: 0,48-1,95) la acest subgrup comparativ cu populația generală, la o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni. Având în vedere dimensiunea redusă a acestui subgrup, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul de primă linie al RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu RCC avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) $\geq 70\%$ și boală măsurabilă conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de prognostic IMDC. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau alte afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au utilizat anterior tratament cu un anticorp anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în pofida terapiei antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică.

În total, 651 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n = 323), cu administrare intravenoasă la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg administrat oral o dată pe zi, fie sunitinib (n = 328) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză. Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, cu administrarea de nivolumab până la 24 luni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Prima evaluare tumorală, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări tumorale ulterioare au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, și apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de către BICR. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 28-90), 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și de rasă caucaziană (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost de rasă asiatică, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților în funcție de categoriile de prognostic IMDC a fost 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală a PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 $< 1\%$ sau nedeterminată, iar 24,9% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$. 11,5% dintre pacienți au avut tumori cu caracteristici sarcomatoide. Durata mediană a tratamentului a fost de 14,26 luni (interval: 0,2-27,3 luni) la pacienții tratați cu terapie asociată nivolumab cu cabozantinib și de 9,23 luni (interval: 0,8-27,6 luni) la pacienții tratați cu sunitinib.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, SG și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu grupul de tratament cu sunitinib. Rezultatele privind eficacitatea din analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 10,6 luni; perioadă mediană de monitorizare de 18,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 30.

Tabelul 30: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riscul relativ ^a	0,51	
IÎ 95%	(0,41, 0,64)	
Valoarea p ^{b, c}	< 0,0001	
Valoarea mediană (IÎ 95%) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riscul relativ ^a	0,60	
IÎ 98,89%	(0,40, 0,89)	
Valoarea p ^{b, c, e}	0,0010	
Valoarea mediană (IÎ 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rata (IÎ 95%)		
La 6 luni	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
(IÎ 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferența între RRO (IÎ 95%) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
Valoarea p ^h	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Răspuns parțial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Boală stabilă (BS)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Durata mediană a răspunsului^d		
Luni (interval)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)
^a	Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru asocierea de nivolumab și cabozantinib, comparativ cu sunitinib.	
^b	Test log-rank stratificat în funcție de scorul de prognostic de risc IMDC (0, 1-2, 3-6), expresia PD-L1 la nivelul tumorii (≥ 1% comparativ cu < 1% sau nedeterminată) și de regiunea geografică (SUA/Canada/Europa de vest/Europa de nord, Restul lumii) conform datelor înregistrate în IRT.	
^c	Valori p bilaterale dintr-un test log-rank standard stratificat.	
^d	Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.	
^e	Nivelul pentru semnificație statistică este valoarea p < 0,0111.	
^f	IÎ bazat pe metoda Clopper și Pearson.	
^g	Diferență între rata de răspuns obiectiv (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) ajustată în funcție de stratificare, pe baza testului DerSimonian și Laird.	
^h	Valoare p bilaterală dintr-un test CMH.	
NE = care nu poate fi estimat		

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer (Tabelul 30).

Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

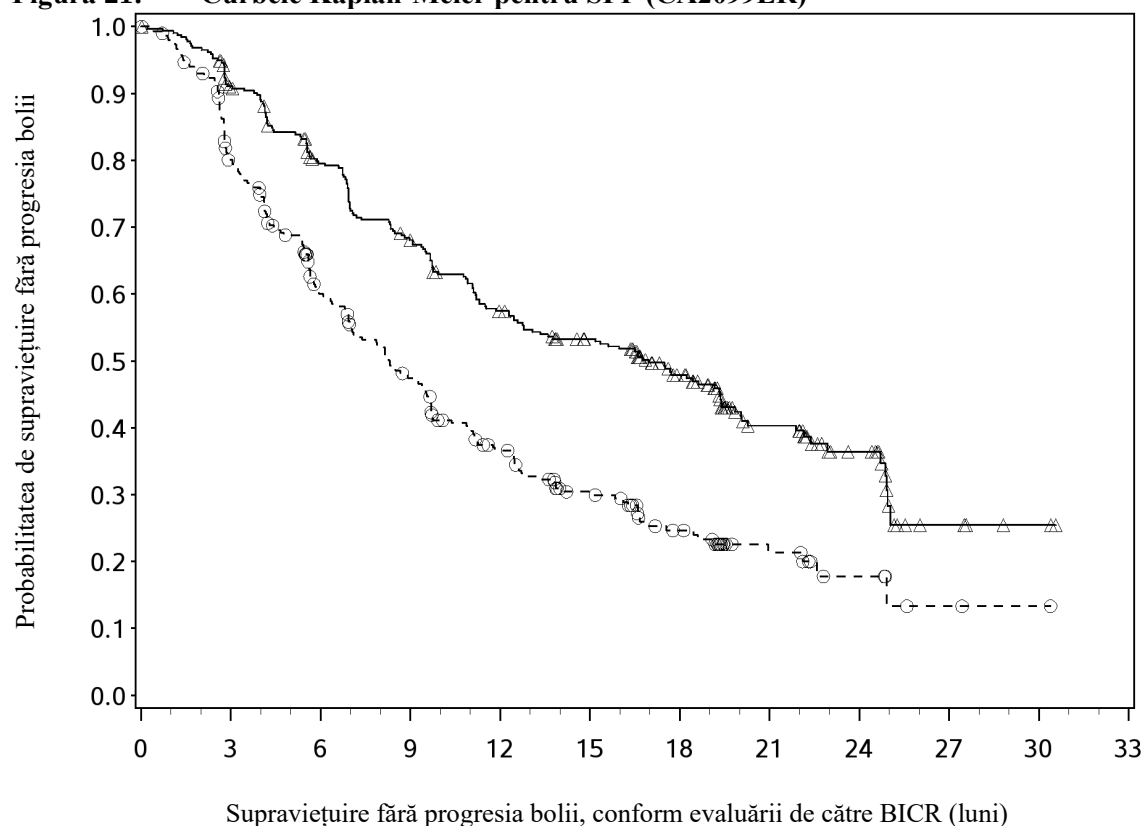
Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de categoria de prognostic IMDC. SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; IÎ 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru

tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎÎ 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic nefavorabil a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,36; ÎÎ 95%: 0,23, 0,58).

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SFP mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$ a fost de 13,08 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; ÎÎ 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$, SFP mediană a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎÎ 95%: 0,38, 0,65).

O analiză actualizată a SFP și a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16,0 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi Figurile 21 și 22). Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,52 (ÎÎ 95%: 0,43, 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎÎ 95%: 0,50, 0,87). Datele de eficacitate actualizate (SFP și SG), în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1, au confirmat rezultatele originale. O dată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Figura 21: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA2099ER)

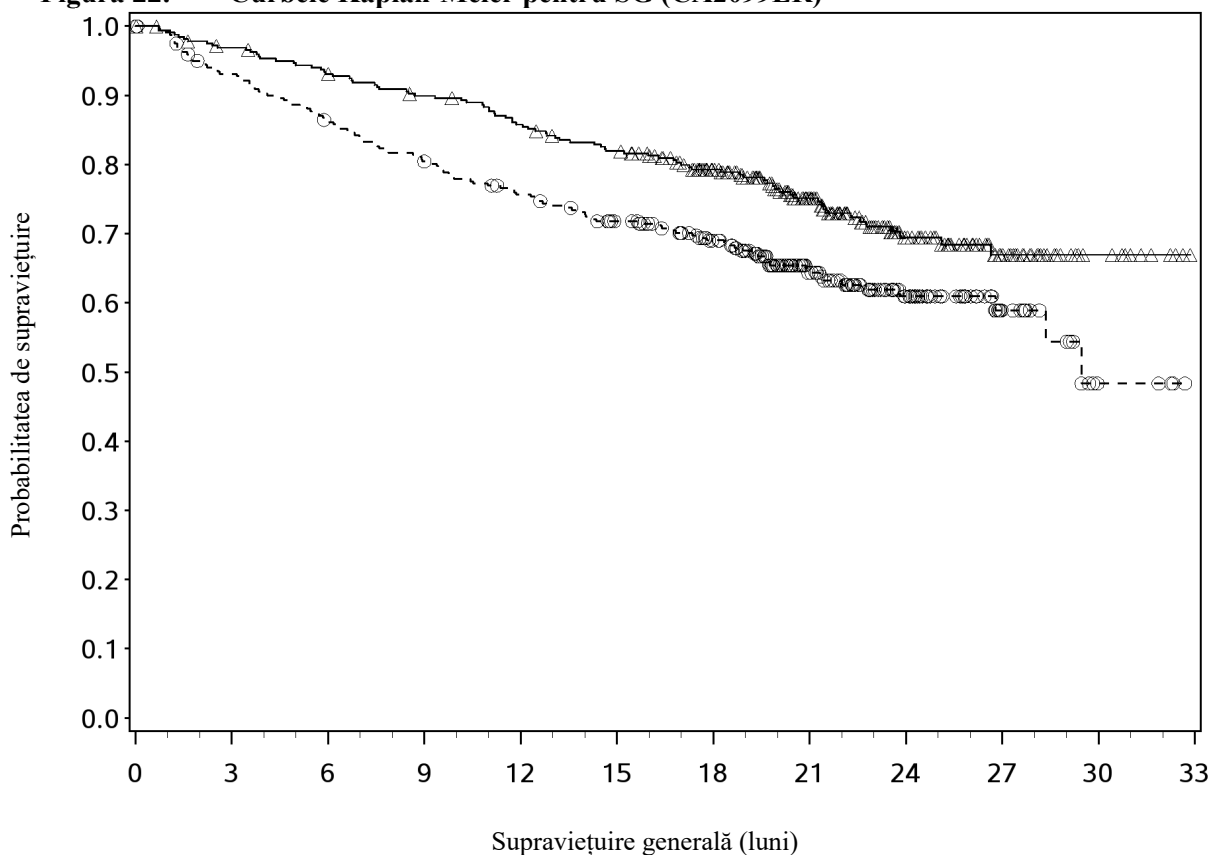


Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 175/323), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)
 ---○--- Sunitinib (evenimente: 206/328), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)

Figura 22: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099ER)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 86/323), valoare mediană și ÎÎ 95%: NE

---○--- Sunitinib (evenimente: 116/328), valoare mediană și ÎÎ 95%: 29,47 (28,35, NE)

Limfom Hodgkin clasic

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul LH clasic recidivat sau refractar după TACS au fost evaluate în două studii multicentrice, deschise, cu un singur braț de tratament (CA209205 și CA209039).

CA209205 este un studiu de fază 2, deschis, cu mai multe cohorte, cu un singur braț de tratament, cu nivolumab în LH clasic. Acesta include 243 pacienți care au avut TACS; Cohorta A a inclus 63 (26%) pacienți cărora nu li s-a administrat brentuximab vedotin; Cohorta B a inclus 80 (33%) pacienți cărora li s-a administrat brentuximab vedotin după eșecul TACS; și Cohorta C a inclus 100 (41%) pacienți cărora li s-a administrat brentuximab vedotin înainte și / sau după TACS, dintre care 33 (14%) pacienți cărora li s-a administrat brentuximab vedotin numai înainte de TACS. Toți pacienții au primit nivolumab 3 mg/kg în monoterapie, administrat intravenos pe durata a 60 minute la interval de 2 săptămâni. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 9 săptămâni după inițierea tratamentului și au continuat ulterior până la progresia bolii sau oprirea tratamentului. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost RRO determinată de un IRRC. Parametrii suplimentari de eficacitate au inclus durata răspunsului, SFP și SG.

CA209039 este un studiu de fază 1b, deschis, multicentru, cu creștere a dozei și în care se utilizează mai multe doze, efectuat cu nivolumab în malignități hematologice recidivate/refractare, inclusiv 23 pacienți cu LH clasic tratați cu nivolumab 3 mg/kg în monoterapie; dintre aceștia, 15 pacienți au primit anterior tratament cu brentuximab vedotin ca terapie de salvare după TACS, similar Cohortei B

din studiul CA209205. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 4 săptămâni după inițierea tratamentului și au continuat ulterior până la progresia bolii sau oprirea tratamentului. Evaluările eficacității au inclus RRO evaluată de investigator, evaluată retrospectiv de un IRRC și durata răspunsului.

Au fost cumulate datele provenite de la 80 pacienți din Cohorta B a studiului CA209205 și de la cei 15 pacienți din studiul CA209039 care au primit tratament anterior cu brentuximab vedotin după TACS. Au fost prezentate și date suplimentare de la 100 pacienți din grupul CA209205 Cohorta C cărora li s-a administrat brentuximab înainte și / sau după TACS. Caracteristicile inițiale au fost similare între cele două studii și cohorte (vezi mai jos Tabelul 31).

Tabelul 31: Caracteristicile inițiale ale pacienților din Cohorta B, Cohorta C a studiului CA209205 și din studiul CA209039

	Cohorta B a studiului CA209205 și studiul CA209039 (n = 95)	Cohorta B a studiului CA209205^a (n = 80)	Studiul CA209039 (n = 15)	Cohorta C a studiului CA209205^b (n = 100)
Vârsta mediană, ani (interval)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Sexul	61 (64%) M 34 (36%) F	51 (64%) M 29 (36%) F	10 (67%) M 5 (33%) F	56 (56%) M 44 (44%) F
Scorul de performanță ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 linii anterioare de terapie sistemică	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Radioterapie anterioară	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
TACS anterior				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Intervalul de timp (ani) între cel mai recent transplant și prima doză de medicament de studiu administrată, mediana (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5%) dintre pacienții din Cohorta B a studiului CA209205 au prezentat simptome B la momentul inițial.

^b 25/100 (25%) dintre pacienții din Cohorta C a studiului CA209205 au prezentat simptome B la momentul inițial.

Pentru ambele studii, eficacitatea a fost evaluată de același IRRC. Rezultate sunt prezentate în Tabelul 32.

Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu limfom Hodgkin clasic recidivat/refractor

	Cohorta B a studiului CA209205^a și studiul CA209039 (n = 95/12,0)	Cohorta B a studiului CA209205^a (n = 80/12,0)	Studiul CA209039 (n = 15/12,0)
Numărul (n)/monitorizarea minimă (luni)			
Rata de răspuns obiectiv, n (%); (ÎI 95%)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Rezoluția completă (RC), n (%); (ÎI 95%)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Rezoluția parțială (RP), n (%); (ÎI 95%)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Boală stabilă, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durata răspunsului (luni)^b			
Valoarea mediană (ÎI 95%)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12 (1,8, NE)
Interval	0,0 ⁺ -23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺

	Cohorta B a studiului CA209205 ^a și studiul CA209039	Cohorta B a studiului CA209205 ^a	Studiul CA209039
Numărul (n)/monitorizarea minimă (luni)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Intervalul median până la obținerea răspunsului (luni)			
Luni (interval)	2,0 (0,7, 11,1)	2,1 (1,6, 11,1)	0,8 (0,7, 4,1)
Durata mediană a monitorizării			
Luni (interval)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Supraviețuirea fără progresia bolii			
Rata (Î 95%) la 12 luni	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

^a „+” denotă o observație censurată.

^a Monitorizarea era încă în derulare la momentul transmiterii datelor

^b Datele sunt instabile din cauza duratei limitate a răspunsului pentru Cohorta B în urma censurării.

NE = care nu poate fi estimat

Rezultatele actualizate privind eficacitatea provenite din datele obținute dintr-o perioadă mai lungă de monitorizare a Cohortei B (minim 68,7 luni) și Cohortei C (minim 61,9 luni) din studiul CA209205 sunt prezentate mai jos în Tabelul 33.

Tabelul 33: Rezultatele actualizate privind eficacitatea la pacienții cu limfom Hodgkin clasic recidivat/refractor provenite dintr-o perioadă mai lungă de monitorizare a studiului CA209205

	Cohorta B a studiului CA209205	Cohorta C a studiului CA209205
Numărul (n)/monitorizarea minimă(luni)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Rata de răspuns obiectiv, n (%); (Î 95%)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Rezoluția completă (RC), n (%); (Î 95%)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Rezoluția parțială (RP), n (%); (Î 95%)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Boală stabilă, n(%)	14 (18%)	12 (12%)
Durata răspunsului la toți pacienții responsivi (luni)^b		
Valoarea mediană (Î 95%)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Interval	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Durata răspunsului în RC (luni)		
Valoarea mediană (Î 95%)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Interval	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ -55,7 ⁺
Durata răspunsului în RP (luni)		
Valoarea mediană (Î 95%)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Interval	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -55,9 ⁺
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Durata mediană a monitorizării		
Luni (interval)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Valoarea mediană (Î 95%)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Rata (Î 95%) la 12 luni	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Rata (Î 95%) la 24 luni	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Rata (Î 95%) la 60 luni	16 (6, 29)	15 (6, 28)

	Cohorta B a studiului CA209205	Cohorta C a studiului CA209205
Numărul (n)/monitorizarea minimă(luni)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Supraviețuirea generală		
Valoarea mediană	Nu a fost atinsă	Nu a fost atinsă
Rata (Î 95%) la 12 luni	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rata (Î 95%) la 24 luni	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Rata (Î 95%) la 60 luni	72 (60, 81)	67 (56, 75)

“+” denotă o observație censurată.

^a Pacienții din Cohorta C (n = 33) cărora li s-a administrat brentuximab vedotin numai înainte de TACS au avut RRO de 73% (Î 95%: 55,87), RC de 21% (Î 95%: 9,39), RP de 52% (Î 95%: 34, 69). Durata mediană a răspunsului a fost de 13,5 luni (Î 95%: 9,4, 30,9).

^b Determinate pentru subiecții cu RC sau RP.

NE = care nu poate fi estimat

Simptomele B au fost prezente la 22% (53/243) dintre pacienți înrolați în studiul CA209205 la momentul inițial. Tratamentul cu nivolumab a dat rezultat în rezoluția rapidă a simptomelor B la 88,7% (47/53) dintre pacienți, cu un interval median până la rezoluție de 1,9 luni.

Într-o analiză post-hoc a celor 80 pacienți din Cohorta B a studiului CA209205, s-a constatat că 37 nu au prezentat răspuns la terapia anterioară cu brentuximab vedotin. La aceștia, tratamentul cu nivolumab a dus la obținerea unei RRO de 62,2% (23/37). Durata mediană a răspunsului este de 25,6 luni (10,6, 56,5) pentru 23 pacienți responsivi la nivolumab și care au avut eșec în obținerea răspunsului cu tratament anterior cu brentuximab vedotin.

Cancer scuamos de cap și gât

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul SCCHN metastazat sau recurent au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209141). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu SCCHN (cavitate bucală, faringe, laringe) recurent sau metastazat, confirmat histologic, în stadiul III/IV, care nu se pretează la terapie locală cu scop curativ (intervenție chirurgicală sau radioterapie cu sau fără chimioterapie), și care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după o schemă terapeutică bazată pe săruri de platină și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Schema terapeutică anterioară pe bază de săruri de platină a fost administrată în context adjuvant, neo-adjuvant, primar, recurent sau metastazat. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul expresiei tumorale a PD-L1 sau al infecției cu papiloma virus uman (HPV). Pacienții cu boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie, carcinom de rinofaringe recurent sau metastazat, carcinom scuamos cu histologie primară necunoscută, de glande salivare sau cu histologie non-scuamoasă (de exemplu, melanom la nivelul mucoaselor) sau cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

În total, 361 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza tratament fie cu nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrat intravenos pe durata a 60 minute la interval de 2 săptămâni, fie cu opțiunea investigatorului constând din cetuximab (n = 15) 400 mg/m² doză de încărcare, urmată de 250 mg/m² săptămânal sau metotrexat (n = 52) în doză între 40 și 60 mg/m² săptămânal sau docetaxel (n = 54) în doză între 30 și 40 mg/m² săptămânal. Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea în antecedente a terapiei cu cetuximab. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform Criteriilor RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate ulterior la interval de 6 săptămâni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă la pacienții tratați cu nivolumab dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat tratamentul cu medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și RRO. S-au efectuat

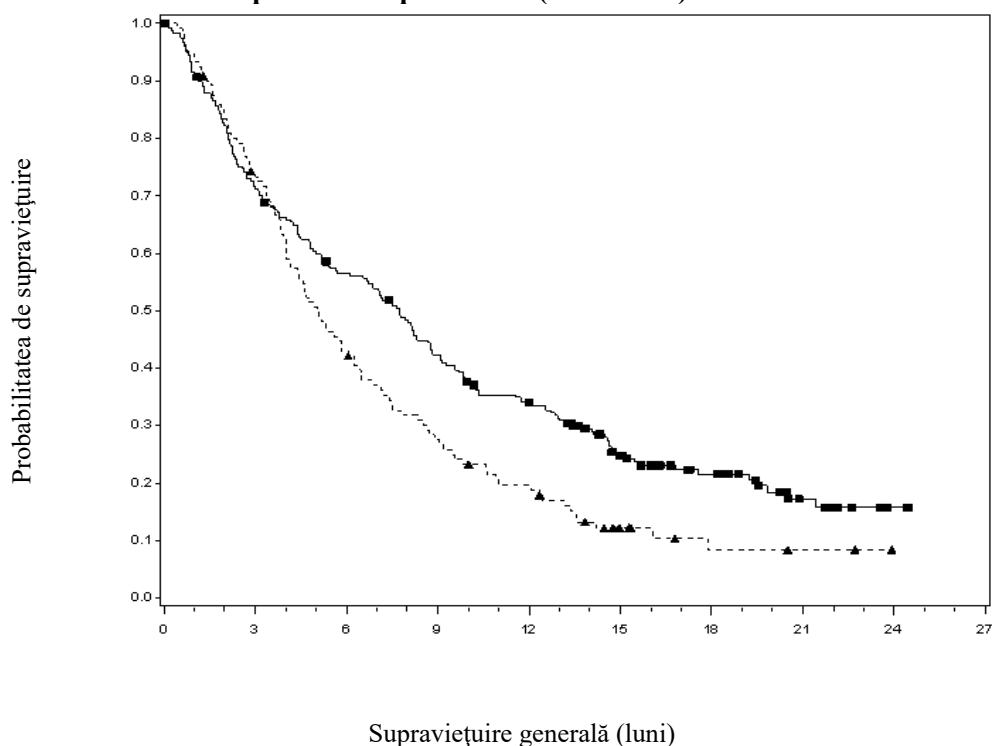
analize suplimentare predefinite de subgrup pentru a evalua eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 la niveluri predefinite de 1%, 5% și 10%.

Probele tisulare tumorale prelevate anterior studiului au fost colectate sistematic înainte de randomizare pentru a efectua analize pre-planificate ale eficacității în funcție de expresia tumorală a PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 28-83), 31% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 5% ≥ 75 ani, 83% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 83% au fost de rasă caucaziană. Valoarea inițială a scorului de performanță ECOG a fost 0 (20%) sau 1 (78%), 77% erau foști/actuali fumători, 90% au avut boală în stadiul IV, 66% au prezentat două sau mai multe leziuni, 45%, 34% și 20% au primit 1, 2 sau 3 sau, respectiv, mai multe linii anterioare de terapie sistemică, iar 25% au avut status pozitiv pentru HPV-16.

Având o perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni, studiul a demonstrat o creștere semnificativă statistic a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 23. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 34.

Figura 23: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209141)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
Opțiunea investigatorului								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 184/240), valoare mediană și ÎI 95%: 7,72 (5,68, 8,77)
- ▲--- Opțiunea investigatorului (evenimente: 105/121), valoare mediană și ÎI 95%: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabelul 34: Rezultatele privind eficacitatea (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	opțiunea investigatorului (n = 121)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Riscul relativ ^a (Î 95%)		0,71 (0,55, 0,90)
Valoarea p ^b		0,0048
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Rata (Î 95%) la 6 luni	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Rata (Î 95%) la 12 luni	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Rata (Î 95%) la 18 luni	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Riscul relativ Î 95%		0,87 (0,69, 1,11)
Valoarea p		0,2597
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Rata (Î 95%) la 6 luni	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Rata (Î 95%) la 12 luni	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)
Răspunsul obiectiv confirmat^c (Î 95%)	32 (13,3%) (9,3, 18,3)	7 (5,8%) (2,4, 11,6)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (Î 95%)		2,49 (1,07, 5,82)
Răspuns complet (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Răspuns parțial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Boală stabilă (BS)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

^b Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de terapia prealabilă cu cetuximab; nivelul limită de eficacitate O'Brien-Fleming corespunzător este 0,0227.

^c În grupul de tratament cu nivolumab au existat doi pacienți care au obținut RC și șapte pacienți cu RP care au avut expresie tumorală a PD-L1 < 1%.

Expresia PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost determinată la 67% dintre pacienții din grupul de tratament cu nivolumab și la 82% dintre pacienții din grupul de tratament cu opțiunea investigatorului. Valorile expresiei tumorale a PD-L1 au fost echilibrate între cele două brațe de tratament (nivolumab comparativ cu opțiunea investigatorului) pentru fiecare dintre nivelurile predefinite ale expresiei tumorale a PD-L1 $\geq 1\%$ (55% comparativ cu 62%), $\geq 5\%$ (34% comparativ cu 43%) sau $\geq 10\%$ (27% comparativ cu 34%).

În grupul de tratament cu nivolumab, pacienții cu expresie tumorală a PD-L1, indiferent de nivelurile predefinite, au demonstrat o probabilitate mai mare de creștere a supraviețuirii, comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Amploarea beneficiului privind SG a fost constantă pentru nivelurile de expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ (vezi Tabelul 35).

Tabelul 35: SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209141)

Expresia PD-L1	nivolumab	opțiunea investigatorului	
SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
	Număr de evenimente (număr de pacienți)		Riscul relativ nestratificat (ÎÎ 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

Într-o analiză exploratorie post-hoc, care a utilizat un test nevalidat, atât expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, cât și expresia PD-L1 la nivelul celulelor imunitare asociate tumorii (TAIC, *tumour-associated immune cell*) au fost analizate raportat la amplitudinea efectului terapeutic corespunzător nivolumab, comparativ cu opțiunea investigatorului. Această analiză a demonstrat că nu numai expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, dar și expresia PD-L1 la nivelul TAIC par că se asociază cu beneficiul oferit de nivolumab, raportat la opțiunea investigatorului (vezi Tabelul 36). Din cauza numărului mic de pacienți din subgrupuri și naturii exploratorii a analizei, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Tabelul 36: Eficacitate în funcție de expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale și al TAIC (CA209141)

	SG mediană ^a (luni)		SFP mediană ^a (luni)		RRO (%)	
	RR ^b (ÎÎ 95%)		RR ^b (ÎÎ 95%)		(ÎÎ 95%) ^c	
	nivolumab	opțiunea investigatorului	nivolumab	opțiunea investigatorului	nivolumab	opțiunea investigatorului
PD-L1 ≥ 1%, TAIC PD-L1+ în cantitate mare^d (61 nivolumab, 47 opțiunea investigatorului)	9,10 0,43 (0,28, 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31, 0,75)	1,97	19,7 (10,6, 31,8)	0 (0, 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, TAIC PD-L1+ rare^d (27 nivolumab, 14 opțiunea investigatorului)	6,67 0,89 (0,44, 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46, 1,88)	2,04	11,1 (2,4, 29,2)	7,1 (0,2, 33,9)
PD-L1 < 1%, TAIC PD-L1+ în cantitate mare^d (43 nivolumab, 25 opțiunea investigatorului)	11,73 0,67 (0,38, 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55, 1,67)	2,73	18,6 (8,4, 33,4)	12,0 (2,5, 31,2)
PD-L1 < 1%, TAIC PD-L1+ rare^d (27 nivolumab, 10 opțiunea investigatorului)	3,71 1,09 (0,50, 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84, 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1, 19,0)	10,0 (0,3, 44,5)

^a SG și SFP au fost estimate folosind metoda Kaplan-Meier.

^b Riscul relativ în fiecare subgrup derivat dintr-un model Cox al riscului proporțional în care tratamentul a fost singura covariabilă.

- ^c Intervalul de încredere pentru RRO calculat folosind metoda Clopper-Pearson.
- ^d TAIC PD-L1+ în micromediul tumoral au fost evaluate calitativ și clasificate ca „numeroase“, „număr mediu“ și „rare“ în funcție de raportul anatomopatologic. Categoriile „numeroase“ și „număr mediu“ au fost combinate pentru a defini categoria „în cantitate mare“.

Pacienții cu cancer de orofaringe ca localizare primară evaluat de investigator au fost testați pentru depistarea HPV (determinare prin imunohistochimie [IHC] p16). Beneficiul privind SG a fost observat indiferent de statusul HPV (HPV-pozitiv: RR = 0,63; ÎI 95%: 0,38, 1,04, HPV-negativ: RR = 0,64; ÎI 95%: 0,40, 1,03 și status HPV necunoscut: RR = 0,78; ÎI 95%: 0,55, 1,10).

Rezultatele raportate de către pacient (PRO, *Patient-reported outcomes*) au fost evaluate folosind chestionarele EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 și EQ-5D cu 3 niveluri. Pe durata a 15 săptămâni de monitorizare, pacienții tratați cu nivolumab au prezentat PRO stabile, în timp ce cei repartizați pentru a utiliza opțiunea investigatorului au prezentat reduceri semnificative ale funcționalității (de exemplu, status fizic, îndeplinire a rolurilor sociale, status social) și stării de sănătate, dar și agravarea simptomatologiei (de exemplu, fatigabilitate, dispnee, pierderea apetitului alimentar, durere, probleme senzoriale, probleme de interacțiune socială). Datele privind PRO trebuie interpretate în contextul protocolului deschis al studiului și, prin urmare, este necesară precauție.

Carcinom urotelial avansat

Studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie (CA209901)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină, urmat de nivolumab în monoterapie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis (CA209901) la pacienții cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastazat, eligibili pentru cisplatină. Studiul a înrolat subiecți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu dovezi histologice sau citologice de carcinom cu celule tranziționale (CCT), în stadiu metastazat sau nerezecabil chirurgical, la nivelul uroteliului, implicând pelvisul renal, ureterele, vezica urinară sau uretra, care au fost eligibili pentru administrarea de cisplatină și gemcitabină. Au fost acceptabile variante histologice minore (în total < 50%) (CCT trebuia să fie histologia dominantă). A fost necesar ca toți subiecții să aibă o boală măsurabilă prin tomografie computerizată (CT) sau prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) conform criteriilor RECIST 1.1. Nu a fost permisă nicio terapie sistemică anti-cancer anterioară pentru carcinomul urotelial metastazat sau nerezecabil chirurgical. Chimioterapia neoadjuvantă anterioară sau chimioterapia adjuvantă anterioară pe bază de săruri de platină, după cistectomie radicală, au fost permise dacă recidiva bolii a avut loc la ≥ 12 luni de la finalizarea terapiei. Terapia intravezicală anterioară a fost permisă dacă a fost finalizată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu. Radioterapia (cu sau fără chimioterapie) cu intenție curativă a fost permisă dacă tratamentul a fost finalizat cu ≥ 12 luni înainte de înrolare. Radioterapia paliativă a fost permisă dacă a fost finalizată cu cel puțin 2 săptămâni înainte de terapie.

În total, 608 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină (n = 304), fie cisplatină și gemcitabină (n = 304). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat) și de prezența metastazelor hepatice (prezente comparativ cu absente). Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 32-86), 51% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 12% având vârsta ≥ 75 ani; 23% dintre pacienți au fost de rasă asiatică, 72% au fost de rasă caucaziană, 0,3% au fost de rasă neagră; 77% dintre pacienți au fost de sex masculin, 23% au fost de sex feminin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (53%) sau 1 (46%). Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare trei săptămâni, în asociere cu cisplatină și gemcitabină, timp de până la 6 cicluri, după care pacienților li s-a administrat nivolumab în monoterapie, în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru un total de până la 24 luni. Pacienților li s-a administrat gemcitabină în doză de 1000 mg/m², intravenos, pe durata a 30 minute, în zilele 1 și 8 ale ciclului de tratament de 3 săptămâni și cisplatină în doză de 70 mg/m², intravenos, pe durata a 30 până la 120 minute, în ziua 1 a ciclului de tratament de 3 săptămâni. În total, 92 pacienți (49 din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină și 43 din brațul de tratament cu cisplatină și gemcitabină) au trecut de la cisplatină la carboplatină după cel puțin un ciclu de cisplatină.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină, comparativ cu administrarea numai de cisplatină și gemcitabină. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 37 și Figurile 24 și 25.

Tabelul 37: Rezultatele privind eficacitatea (CA209901)

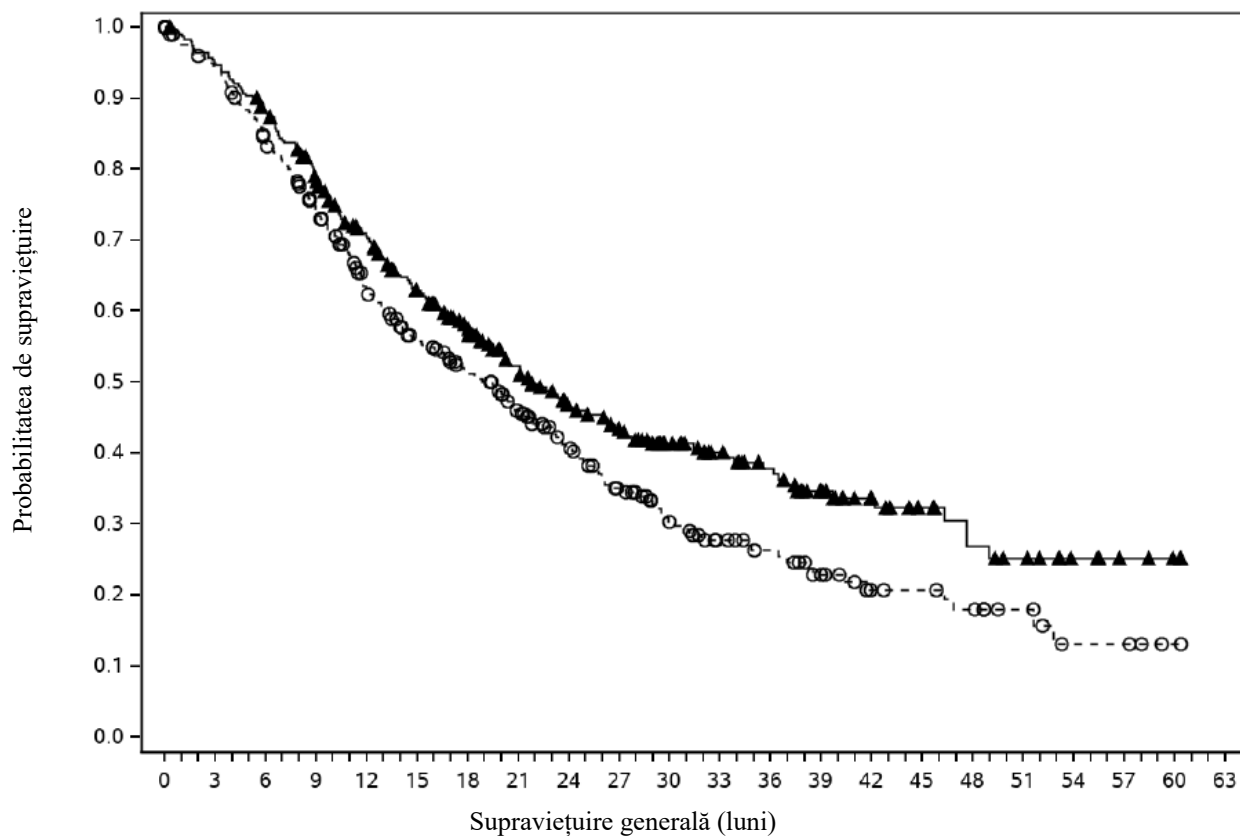
	nivolumab și chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)	chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	172 (56,6)	193 (63,5)
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,78 (0,63, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0171	
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Evenimente	211 (69,4)	191 (62,8)
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
Valoarea p ^c	0,0012	
Rata de răspuns obiectiv		
Pacienți responsivi	175 (57,6)	131 (43,1)
(Î 95%)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

^a Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

^b Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Valoare p bilaterală dintr-un test log-rank stratificat.

Figura 24: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209901)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

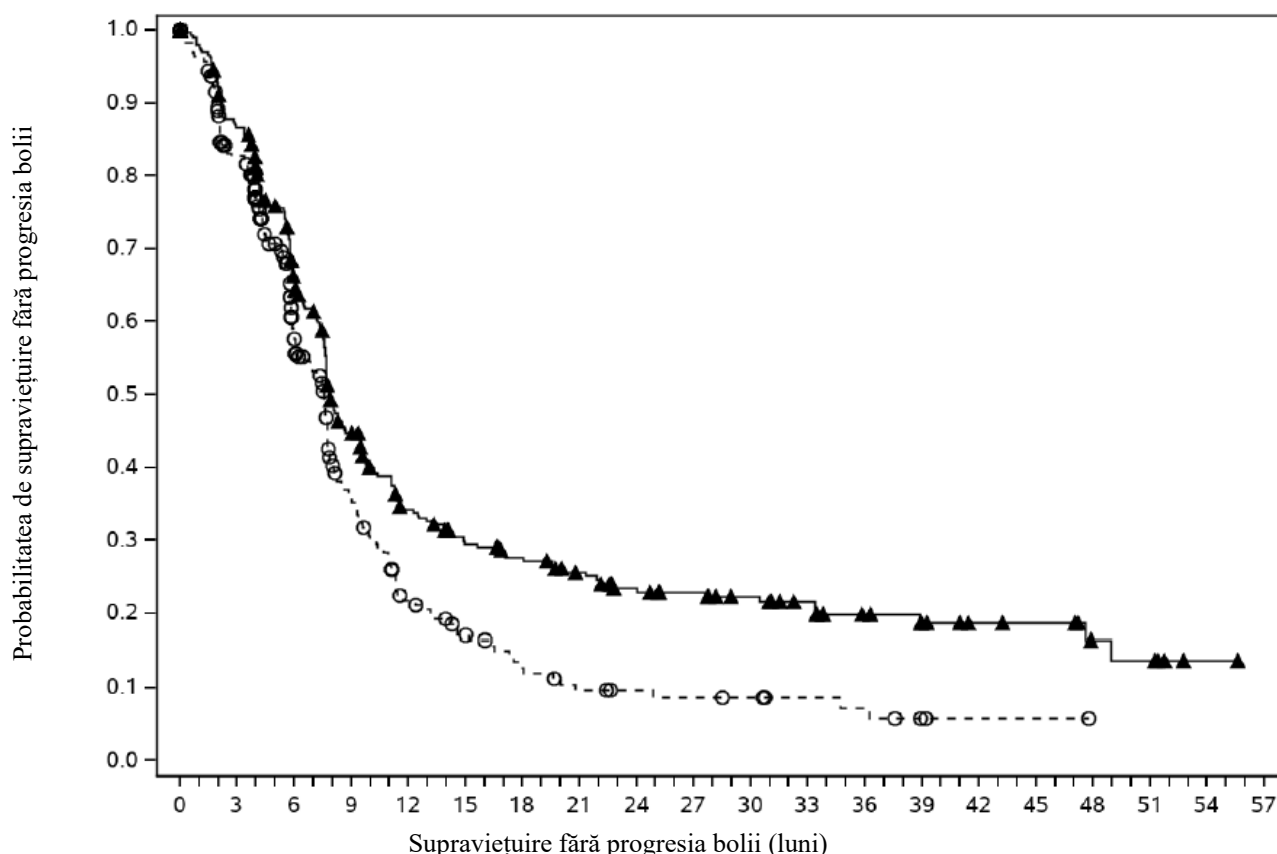
Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

- ▲--- Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 172/304), valoare mediană și ÎÎ 95%: 21,72 (18,63, 26,38)
- Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 193/304), valoare mediană și ÎÎ 95%: 18,85 (14,72, 22,44)

Bazat pe data limită de analiză a datelor clinice: 09 mai 2023, perioadă minimă de monitorizare de 7,4 luni

Figura 25: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA209901)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- ▲--- Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 211/304), valoare mediană și Î 95%: 7,92 (7,62, 9,49)
- Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 191/304), valoare mediană și Î 95%: 7,56 (6,05, 7,75)

Bazat pe data limită de analiză a datelor clinice: 09 mai 2023, perioadă minimă de monitorizare de 7,4 luni

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer înainte de progresia bolii (Tabelul 37). Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer înainte de progresia bolii au fost constante.

Studiu de fază 2 deschis (CA209275)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în doză de 3 mg/kg, administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu diagnostic de carcinom urotelial avansat local sau metastazat a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț (CA209275).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de săruri de platină pentru boală avansată sau metastazată sau care au prezentat progresia bolii în interval de 12 luni după tratamentul adjuvant sau neoadjuvant cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Pacienții aveau un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, cu boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții tratați cu mai mult de 2 scheme de chimioterapie anterior și care prezentau metastaze hepatice au fost excluși.

În total, 270 pacienți care au fost tratați cu nivolumab în doză de 3 mg/kg pe cale intravenoasă pe durata a 60 minute, o dată la 2 săptămâni și care au fost monitorizați pe o perioadă de minimum 8,3 luni au fost evaluabili pentru criteriul de eficacitate. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 8 săptămâni după inițierea tratamentului și au continuat ulterior la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 48, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Evaluările tumorale au fost continuate și după oprirea tratamentului la pacienții care au oprit tratamentul din alte motive decât progresia bolii. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic, nu a avut o progresie rapidă a bolii și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost RRO, conform evaluării de către BICR. Parametrii suplimentari de eficacitate au inclus durata răspunsului, SFP și SG.

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 66 ani (interval: 38-90), 55% dintre aceștia având vârsta ≥ 65 ani și 14% având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană (86%) și de sex masculin (78%). Scorul inițial de performanță ECOG era de 0 (54%) sau 1 (46%).

Tabelul 38: Rezultatele privind eficacitatea (CA209275)^a

nivolumab (n = 270)	
Răspunsul obiectiv confirmat	54 (20,0%)
(ÎÎ 95%)	(15,4, 25,3)
Răspuns complet (RC)	8 (3,0%)
Răspuns parțial (RP)	46 (17,0%)
Boală stabilă (BS)	60 (22,2%)
Durata mediană a răspunsului^b	
Luni (interval)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	1,9 (1,6, 7,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii	
Evenimente (%)	216 (80)
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	2,0 (1,9, 2,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	26,1 (20,9, 31,5)
Supraviețuirea generală^c	
Evenimente (%)	154 (57)
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	8,6 (6,05, 11,27)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	41,0 (34,8, 47,1)
Nivelul expresiei PD-L1 la nivelul tumorii	
< 1%	≥ 1%
Răspunsul obiectiv confirmat	
(ÎÎ 95%)	
16% (10,3, 22,7) n = 146	25% (17,7, 33,6) n = 124
Durata mediană a răspunsului	
Luni (interval)	
10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Nu a fost atins (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii	
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	3,6 (1,9, 3,7)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	30,8 (22,7, 39,3)
Supraviețuirea generală	
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	11,6 (9,10, NE)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	49,2 (39,6, 58,1)

“+” denotă o observație cenzurată.

- ^a Perioadă mediană de monitorizare de 11,5 luni.
- ^b Datele sunt instabile din cauza duratei limitate a răspunsului
- ^c A inclus 4 decese asociate administrării medicamentului: 1 caz de pneumonită, 1 caz de insuficiență respiratorie acută, 1 caz de insuficiență respiratorie și 1 caz de insuficiență cardiovasculară.

NE: care nu poate fi estimat

Rezultatele analizelor post-hoc exploratorii indică faptul că, în cazul pacienților cu nivel scăzut al expresiei PD-L1 (de exemplu, < 1%) sau fără expresie PD-L1 la nivelul tumorii, alte caracteristici ale pacienților (cum sunt metastazele hepatice, metastazele viscerale, valoarea inițială a hemoglobinei < 10 g/dl și scorul de performanță ECOG = 1) pot influența rezultatul clinic.

Studiu de fază 1/2 deschis (CA209032)

CA209032 a fost un studiu de fază 1/2 deschis, cu mai multe cohorte, care a inclus o cohortă de 78 pacienți (dintre care la 18 subiecți s-a administrat tratamentul alternativ planificat reprezentat de terapia asociată cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg) înrolați pe baza unor criterii similare de includere ca și în studiul CA209275, care au fost tratați cu nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru carcinom urotelial. După o perioadă de monitorizare de minimum 9 luni, RRO confirmată, evaluată de investigator, a fost de 24,4% (ÎI 95%: 15,3, 35,4). Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă (interval: 4,4-16,6⁺ luni). SG mediană a fost de 9,7 luni (ÎI 95%: 7,26, 16,16) și ratele estimate ale SG au fost de 69,2% (ÎI: 57,7, 78,2) la 6 luni și de 45,6% (ÎI: 34,2, 56,3) la 12 luni.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în tratament adjuvant, comparativ cu placebo (CA209274)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209274). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) la care s-a efectuat rezecția radicală a carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu origine în vezica urinară sau în tractul urinar superior (pelvisul renal sau ureteră), și care prezintă risc crescut de recidivă. Criteriile de stadializare patologică a CUIM care definesc pacienții cu risc crescut au fost ypT2-ypT4a sau ypN⁺ pentru pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin, și pT3-pT4a sau pN⁺ pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin și care nu erau eligibili sau au refuzat chimioterapia adjuvantă cu cisplatin. Studiul a înrolat pacienți indiferent de statusul PD-L1, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 (un scor de performanță ECOG egal cu 2 a fost permis pentru pacienții ineligibili pentru chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin). Expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă confirmată sau suspectată, pacienții cărora li s-a administrat tratament cu orice tip de chimioterapie, radioterapie, medicamente biologice pentru cancer, terapie intravezicală sau terapie investigațională în ultimele 28 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu.

În total, 709 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n = 353) la fiecare 2 săptămâni, sau placebo (n = 356) la fiecare 2 săptămâni, până la recidivă sau toxicitate inacceptabilă, pentru o durată maximă a tratamentului de 1 an. Dintre aceștia, 282 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$; 140 în brațul de tratament cu nivolumab și 142 în brațul cu administrare de placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul patologic ganglionar (N⁺, comparativ cu N0/x cu < 10 ganglioni excizați, comparativ cu N0 cu ≥ 10 ganglioni excizați), expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu < 1%/nedeterminată) și de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante cu cisplatin. Evaluările tumorale imagistice trebuiau efectuate la fiecare 12 săptămâni din data administrării primei doze până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni din săptămâna 96 până în săptămâna 160, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni până la recidivă non-urotelială sau oprirea tratamentului (oricare dintre acestea a survenit mai târziu), timp de maxim 5 ani. Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără semne de boală (SFB) la toți pacienții randomizați și SFB la pacienții randomizați cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. SFB a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive documentate, conform evaluării de către investigator (recidivă urotelială locală, recidivă non-urotelială locală sau recidivă la distanță) sau data survenirii morții (din orice cauză),

oricare dintre acestea a avut loc prima. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 34 - 92 ani), 76% dintre pacienți au fost de sex masculin și 76% au fost de rasă caucaziană. Un procent de optzeci și doi la sută dintre pacienți au avut cancer de vezică cu invazie musculară (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*), 18% au avut carcinom urotelial al tractului superior (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*) (pelvisul renal și ureteră), la 42% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant, 45% dintre pacienți au avut N+ la rezecția radicală, pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 (61%), 1 (37%) sau 2 (2%), iar 7% dintre pacienți au avut un nivel al hemoglobinei < 10 g/dl.

La analiza interimară primară predefinită, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (perioadă minimă de monitorizare de 6,3 luni și perioadă mediană de monitorizare de 22,1 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. SFB mediană, conform determinării de către investigator, nu a fost atinsă (Î 95%: 21,19, N.R.) pentru nivolumab comparativ cu 8,41 luni (Î 95%: 5,59, 21,19) pentru placebo, RR 0,55 (Î 98,72%: 0,35, 0,85), valoarea $p = 0,0005$. Analiza primară a SFB a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFB cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

Îmbunătățirea SFB a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a SFB, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni și perioadă mediană de monitorizare de 25,5 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab).

Rezultatele privind eficacitatea din această analiză actualizată descriptivă sunt prezentate în Tabelul 39 și Figura 26.

Tabelul 39: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274)

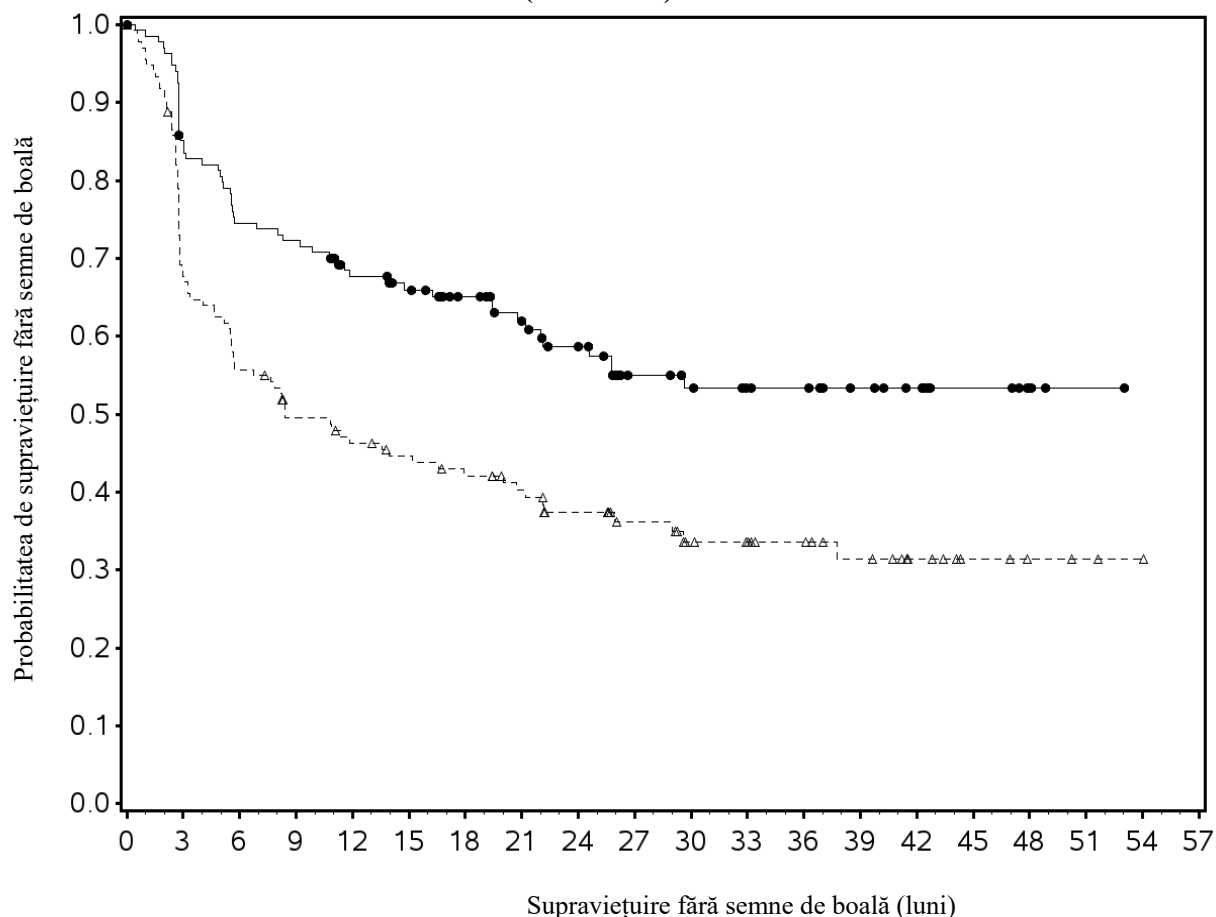
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Supraviețuirea fără semne de boală	Perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni	
Evenimente (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Riscul relativ (Î 95%) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Rata (Î 95%) la 6 luni	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rata (Î 95%) la 12 luni	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rata (Î 95%) la 24 luni	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: nu a fost atinsă, NE: care nu poate fi estimat.

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru nivolumab comparativ cu placebo.

^b Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

Figura 26: Curbele Kaplan-Meier pentru SFB la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274)



Număr de subiecți la risc

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (evenimente: 85/142), valoare mediană și ÎI 95%: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (evenimente: 56/140), valoare mediană și ÎI 95%: N.A. (22,11, N.A.)

Perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni

Au fost efectuate la pacienți analize pe subgrup predefinite, exploratorii, descriptive, bazate pe tratamentul anterior cu cisplatin în context neoadjuvant.

La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 118$), RR pentru SFB a fost de 0,37 (ÎI 95%: 0,22, 0,64); SFB mediană nu a fost atinsă pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, a fost de 8,41 luni pentru brațul cu administrare de placebo. La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora nu li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 164$), RR pentru SFB a fost de 0,69 (ÎI 95%: 0,44, 1,08); SFB mediană a fost de 29,67 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, de 11,37 luni pentru brațul cu administrare de placebo.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H, netratați anterior, în context de boală metastazată

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al CRC nerezecabil sau metastazat cu status tumoral cunoscut ca fiind MSI-H sau dMMR, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis, cu mai multe brațe

de tratament (CA2098HW). Brațele de tratament din cadrul studiului au inclus nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau chimioterapie conform opțiunii investigatorului. Statusul MSI-H sau dMMR al tumorii a fost stabilit în conformitate cu standardele de practică locale utilizând teste PCR, NGS sau IHC. S-a efectuat evaluarea centrală a statusului MSI-H utilizând un test PCR (Idylla MSI) și a statusului dMMR utilizând un test IHC (Omnis MMR) în mod retrospectiv la probele tumorale ale pacienților utilizate pentru stabilirea la nivel local a statusului MSI-H/dMMR. Pacienții cu status MSI-H/dMMR confirmat prin oricare dintre testele centrale au reprezentat populația principală de evaluare a eficacității. Pacienții care aveau metastaze cerebrale simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare sau pacienții care au fost tratați cu inhibitori ai punctelor de control, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii (colonul drept, comparativ cu colonul stâng). Pacienții randomizați în brațul cu chimioterapie au putut utiliza asocierea de nivolumab și ipilimumab după progresia evaluată de către BICR.

În total, 303 pacienți netratați anterior în context de boală metastazată, au fost randomizați în cadrul studiului, incluzând 202 pacienți care au utilizat nivolumab în asociere cu ipilimumab și 101 pacienți care au utilizat chimioterapie. Dintre aceștia, 255 aveau status MSI-H/dMMR confirmat central, 171 în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 84 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-au administrat nivolumab 240 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-au administrat: mFOLFOX6 (oxaliplatină, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus, urmat de fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de mFOLFOX6 la fiecare 2 săptămâni; sau FOLFIRI (irinotecan, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus și fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de FOLFIRI la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni până în săptămâna 146, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni.

Caracteristicile inițiale ale tuturor pacienților randomizați, netratați anterior pentru boală metastazată, au fost următoarele: vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 21-87), 46% având vârsta ≥ 65 ani și 18% ≥ 75 ani; 46% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 86% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (54%) și ≥ 1 (46%); localizarea tumorii a fost colonul drept și, respectiv, colonul stâng la 68% și, respectiv, 32% dintre pacienți; iar 39 pacienți aveau sindrom Lynch confirmat, dintre cei 223 pacienți cu status cunoscut. Caracteristicile inițiale ale pacienților netratați anterior pentru boală metastazată, cu MSI-H/dMMR confirmat central, au fost constante în raport cu toți pacienții randomizați netratați anterior. Dintre cei 101 pacienți randomizați în brațul cu chimioterapie, la 88 s-a administrat chimioterapie conform protocolului, inclusiv regimuri conținând oxaliplatină (58%) și regimuri conținând irinotecan (42%). În plus, la 66 pacienți li s-a administrat o terapie țintită, fie bevacizumab (64%), fie cetuximab (11%).

Un criteriu principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului a fost reprezentat de SFP evaluată de către BICR conform RECIST 1.1. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus RRO evaluată de către BICR, SG și durata răspunsului.

Studiul a îndeplinit criteriul final principal, la momentul analizei interimare planificate, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de către BICR, la pacienții cu MSI-H/dMMR confirmat central, în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu brațul cu chimioterapie. Rezultatele SFP evaluată de către BICR sunt prezentate în Tabelul 40 și Figura 27. La momentul acestei analize interimare, celelalte criterii finale, inclusiv datele din brațul cu nivolumab în monoterapie, nu au fost testate din cauza ierarhiei de testare.

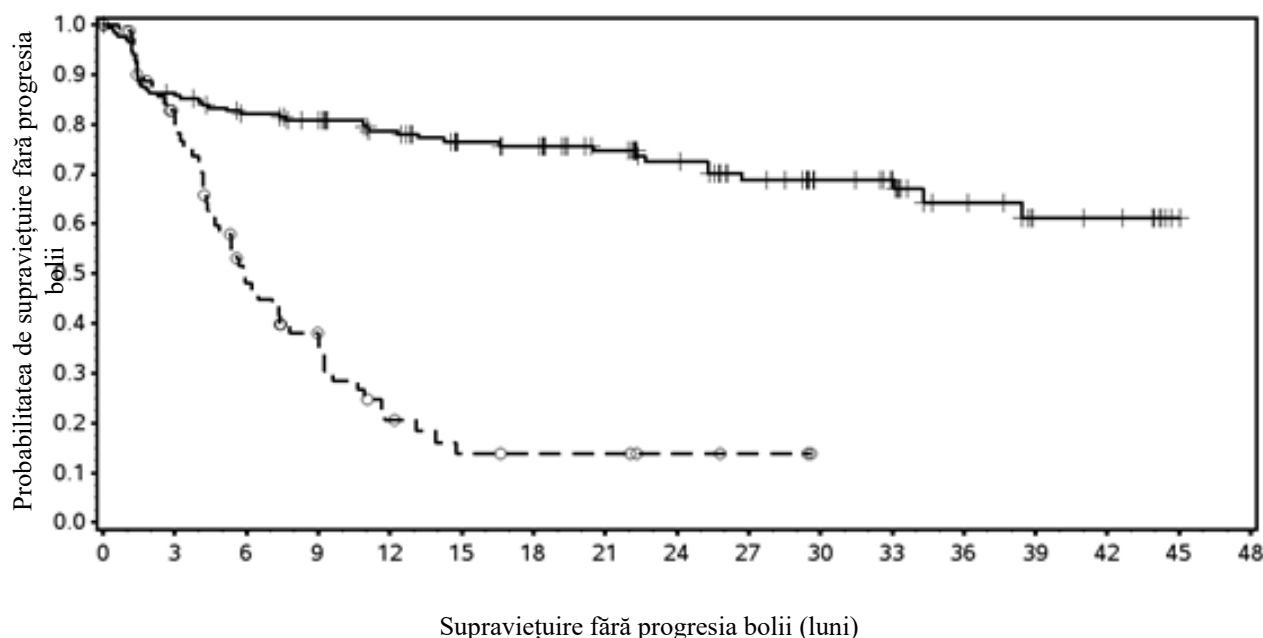
Tabelul 40: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	chimioterapie (n = 84)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	48 (28%)	52 (62%)
Riscul relativ	0,21	
ÎI 95%	(0,14, 0,32)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,4, nu a fost atinsă)	5,9 (4,4, 7,8)

a Perioadă mediană de monitorizare de 31,5 luni (interval: 6,1-48,4 luni).

b Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral

Figura 27: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP în tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chimioterapie

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 48/171), valoare mediană și ÎI 95%: N.A. (38,44, N.A.)

--- O --- Chimioterapie (evenimente: 52/84), valoare mediană și ÎI 95%: 5,85 (4,37, 7,79)

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab în CRC dMMR sau MSI-H, la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul CRC metastazat dMMR sau MSI-H au fost evaluate într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (CA209142).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu status dMMR sau MSI-H determinat local, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după terapie anterioară cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară. Pacienții cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii

în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia. Pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale active, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 119 pacienți au fost tratați cu nivolumab 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Criteriul principal de evaluare a fost RRO conform evaluării de către investigator. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO conform evaluării de către BICR și rata de control al bolii. Analiza RRO a inclus durata răspunsului și intervalul de timp până la obținerea răspunsului. Criteriile exploratorii de evaluare au inclus SFP și SG.

Vârsta mediană a fost de 58 ani (interval: 21-88), 32% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani, 59% dintre pacienți au fost de sex masculin și 92% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45%) sau 1 (55%), 25% dintre pacienți au avut mutații BRAF, 37% au avut mutații KRAS, iar 12% au fost cu status mutațional necunoscut. Dintre cei 119 pacienți tratați, 109 au primit chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în context de boală metastazată, iar 9 în context adjuvant. Dintre cei 119 pacienți tratați, 118 (99%) au primit fluorouracil, 111 (93%) au primit oxaliplatină, 87 (73%) au primit irinotecan, înainte de înrolarea în studiu, ca parte a terapiilor anterioare; 82 (69%) au primit tratament anterior cu fluoropirimidine, oxaliplatină și irinotecan. Douăzeci și trei la sută, 36%, 24% și 16% au primit 1, 2, 3 sau, respectiv, 4 sau mai multe terapii anterioare, iar 29% dintre pacienți au primit un inhibitor EGFR.

Rezultatele privind eficacitatea (perioadă minimă de monitorizare de 46,9 luni; perioadă mediană de monitorizare de 51,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 41.

Tabelul 41: Rezultatele privind eficacitatea (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Răspunsul obiectiv confirmat, n (%)	77 (64,7)
(Î 95%)	(55,4, 73,2)
Răspuns complet (RC), n (%)	15 (12,6)
Răspuns parțial (RP), n (%)	62 (52,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	25 (21,0)
Durata răspunsului	
Valoare mediană (interval) luni	NR (1,4, 58,0+)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	2,8 (1,1, 37,1)

* conform evaluării de către investigator

“+” denotă o observație cenzurată.

NR = nu a fost atinsă

RRO conform evaluării de către BICR a fost de 61,3% (Î 95%: 52,0, 70,1), incluzând o rată de RC de 20,2% (Î 95%: 13,4, 28,5), o rată de RP de 41,2% (Î 95%: 32,2, 50,6) și boală stabilă raportată la 22,7% dintre pacienți. Evaluările de către BICR au fost în general constante cu evaluarea de către investigator. Au fost observate răspunsuri confirmate indiferent de statusul mutației BRAF sau KRAS și de nivelurile expresiei tumorale a PD-L1.

Dintre cei 119 pacienți, 11 (9,2%) pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. RRO conform evaluării de către investigator la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost de 45,5% (Î 95%: 16,7, 76,6).

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți tratați anterior (ONO-4538-24/ CA209473)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în monoterapie pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian (OSCC) avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (ONO-4538-24/CA209473). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 20 ani sau peste) care au fost refractari sau care nu au tolerat cel puțin o schemă terapeutică pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, iar pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1. Pacienții care au fost refractari sau care nu au tolerat terapie cu taxani, cei care au avut metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cei care au avut boală autoimună activă, cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și pacienții cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, artera aortă sau tractul respirator) au fost excluși din studiu.

În total, 419 pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 2 săptămâni (n = 210), sau chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului: fie docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenos, la fiecare 3 săptămâni, sau paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenos, o dată pe săptămână timp de 6 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea geografică (Japonia comparativ cu restul lumii), numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2) și de expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminată). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, sau până la toxicitate inacceptabilă. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni timp de 1 an și apoi la fiecare 12 săptămâni. Continuarea tratamentului după progresia inițială evaluată de către investigator a fost permisă la pacienții cărora li se administra nivolumab care nu prezentau progresie rapidă, cu beneficiu clinic conform evaluării de către investigator, care au tolerat tratamentul, cu scor de performanță stabil și pentru care continuarea tratamentului după progresie nu ar fi întârziat o intervenție iminentă necesară pentru a preveni complicații grave asociate cu progresia bolii (de exemplu, metastaze cerebrale). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Criteriile secundare cheie de evaluare a eficacității au fost RRO și SFP, conform evaluării de către investigator. Suplimentar s-au efectuat analize de subgrup predefinite pentru a evalua eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 la un nivel predefinit de 1%. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 33-87), 53% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani, 10% având vârsta ≥ 75 ani, 87% dintre pacienți au fost de sex masculin, 96% dintre pacienți au fost de rasă asiatică, iar 4% au fost de rasă caucaziană. Valoarea inițială a indicelui de performanță ECOG a fost 0 (50%) sau 1 (50%).

Având o perioadă minimă de monitorizare de 17,6 luni, studiul a demonstrat o creștere statistic semnificativă a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 42 și Figura 28.

Un procent mai mare de pacienți a prezentat deces în primele 2,5 luni în brațul de tratament cu nivolumab (32/210, 15,2%) comparativ cu brațul cu chimioterapie (15/209, 7,2%). Nu au putut fi identificați factori specifici asociați cu decesele timpurii.

Tabelul 42: Rezultatele privind eficacitatea (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	opțiunea investigatorului (n = 209)
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	160 (76%)	173 (83%)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,77 (0,62, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0189	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Rata de răspuns obiectiv^{d,e}		
(Î 95%)	33 (19,3%) (13,7, 26,0)	34 (21,5%) (15,4, 28,8)
Răspuns complet	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Răspuns parțial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Boală stabilă	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Durata mediană a răspunsului (Î 95%) (luni)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Evenimente	187 (89%)	176 (84%)
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	1,1 (0,9, 1,3)	

^a Pe baza analizei populației în intenție de tratament (ITT, *intention to treat*).

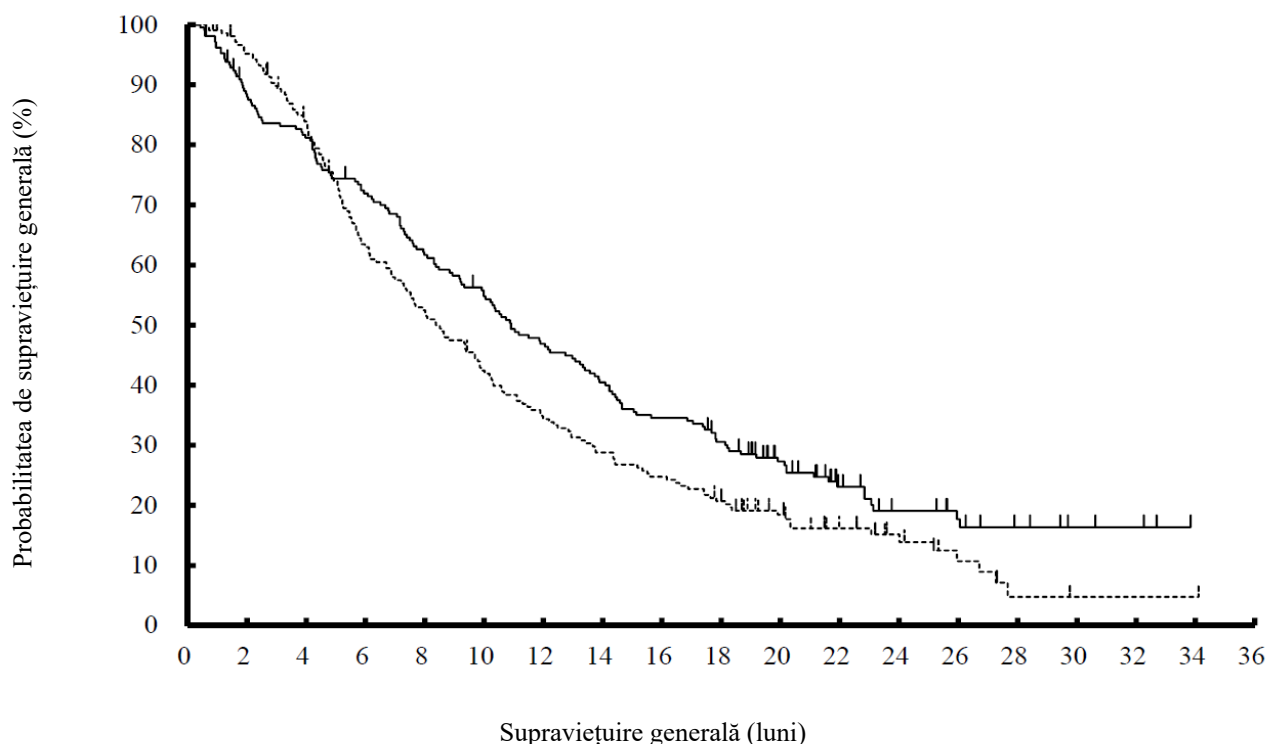
^b Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

^c Pe baza unui test log-rank stratificat.

^d Pe baza analizei setului de pacienți care au putut fi evaluați pentru răspuns (RES, *response evaluable set*), n=171 în grupul tratat cu nivolumab și n=158 în grupul tratat cu opțiunea investigatorului.

^e Nesemnificativ, valoarea p 0,6323.

Figura 28: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (ONO-4538-24/CA209473)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Opțiunea investigatorului

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - Opțiunea investigatorului

Dintre cei 419 pacienți, 48% au avut expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$. Restul de 52% dintre pacienți au avut expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$. Riscul relativ (RR) pentru SG a fost de 0,69 (ÎI 95%: 0,51, 0,94), cu o supraviețuire mediană de 10,9 și 8,1 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, pentru brațul de tratament cu chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului, la subgrupul cu expresie tumorală PD-L1 pozitivă. La subgrupul de pacienți cu OSCC cu expresie tumorală PD-L1 negativă, RR pentru SG a fost de 0,84 (ÎI 95%: 0,62, 1,14), cu o supraviețuire mediană de 10,9 și 9,3 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, pentru brațul de tratament cu chimioterapie.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, și cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie, ca primă linie de tratament (CA209648)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au fost evaluate într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA209648). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu OSCC avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, netratat anterior. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienții trebuiau să prezinte carcinom scuamos sau carcinom adenoscuamos de esofag, care nu se pretează la chimioradiație și/sau intervenție chirurgicală. A fost permisă terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau definitivă anterioară, cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie, dacă s-a administrat ca parte a regimului cu scop curativ înainte de înrolarea în studiu. Pacienții care aveau scor inițial de performanță ≥ 2 , cei care aveau metastaze cerebrale care au fost simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare, sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost

excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia de est, comparativ cu restul Asiei, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și de numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2).

În total, 970 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab ($n = 325$), nivolumab în asociere cu chimioterapie ($n = 321$), sau chimioterapie ($n = 324$). Dintre aceștia, 473 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 157 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, iar pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în ziua 1 și ziua 15, fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-a administrat fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. La pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie la care s-a oprit fie administrarea fluorouracil și/sau administrarea cisplatin, s-a permis continuarea administrării altor componente ale regimului de tratament.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 26-85), 8,2% având vârsta ≥ 75 ani, 81,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,1% au fost de rasă asiatică, iar 23,3% au fost de rasă caucaziană. Pacienții au avut carcinom scuamos (98,9%) sau carcinom adenoscuamos (1,1%) la nivelul esofagului, cu confirmare histologică. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45,2%) sau 1 (54,8%).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, evaluate la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 13,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 43.

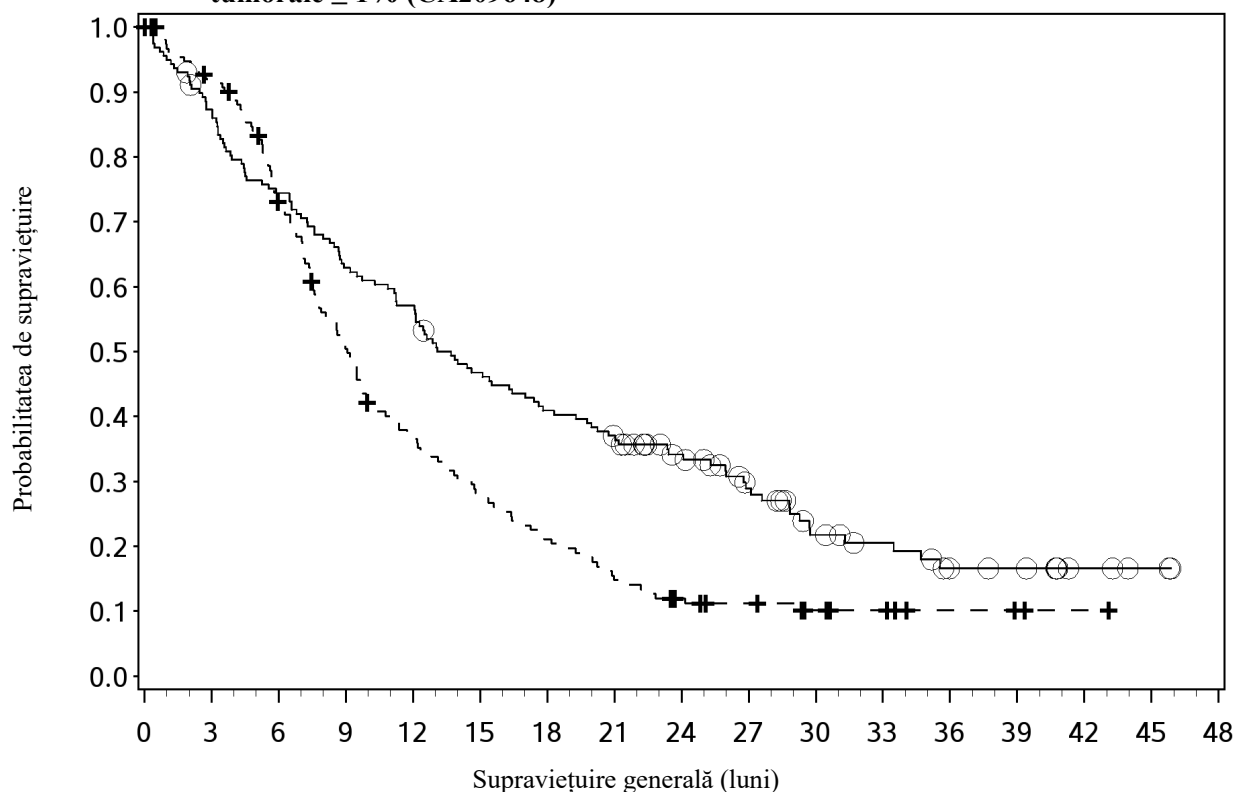
Tabelul 43: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chimioterapie ^a (n = 157)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Riscul relativ (ÎI 98,6%) ^b	0,64 (0,46, 0,90)	
Valoarea p ^c	0,0010	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e		
Evenimente	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Riscul relativ (Î 98,5%) ^b	1,02 (0,73, 1,43)	
Valoarea p ^c	0,8958	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e	56 (35,4)	31 (19,7)
(Î 95%)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)
Răspuns complet	28 (17,7)	8 (5,1)
Răspuns parțial	28 (17,7)	23 (14,6)
Durata răspunsului^e		
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺
^a	Fluorouracil și cisplatin.	
^b	Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.	
^c	Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.	
^d	Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.	
^e	Conform evaluării de către BICR.	

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 13,70 luni (Î 95%: 11,24, 17,41) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 9,07 luni (Î 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,63; Î 95%: 0,49, 0,82). SFP mediană a fost de 4,04 luni (Î 95%: 2,40, 4,93) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 4,44 luni (Î 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 1,02; Î 95%: 0,77, 1,34). RRO a fost de 35,4% (Î 95%: 28,0, 43,4) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 19,7% (Î 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie. Curbele Kaplan-Meier pentru SG, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figura 29.

Figura 29: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Chemioterapie

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 119/158), valoare mediană și ÎÎ 95%: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Chemioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,9 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 44.

Tabelul 44: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + chimioterapie (n = 158)	chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Riscul relativ (Î 99,5%) ^b	0,54 (0,37, 0,80)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e		
Evenimente	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Riscul relativ (Î 98,5%) ^b	0,65 (0,46, 0,92)	
Valoarea p ^c	0,0023	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e		
(Î 95%)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Răspuns complet	26 (16,5)	8 (5,1)
Răspuns parțial	58 (36,7)	23 (14,6)
Durata răspunsului^e		
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil și cisplatin.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

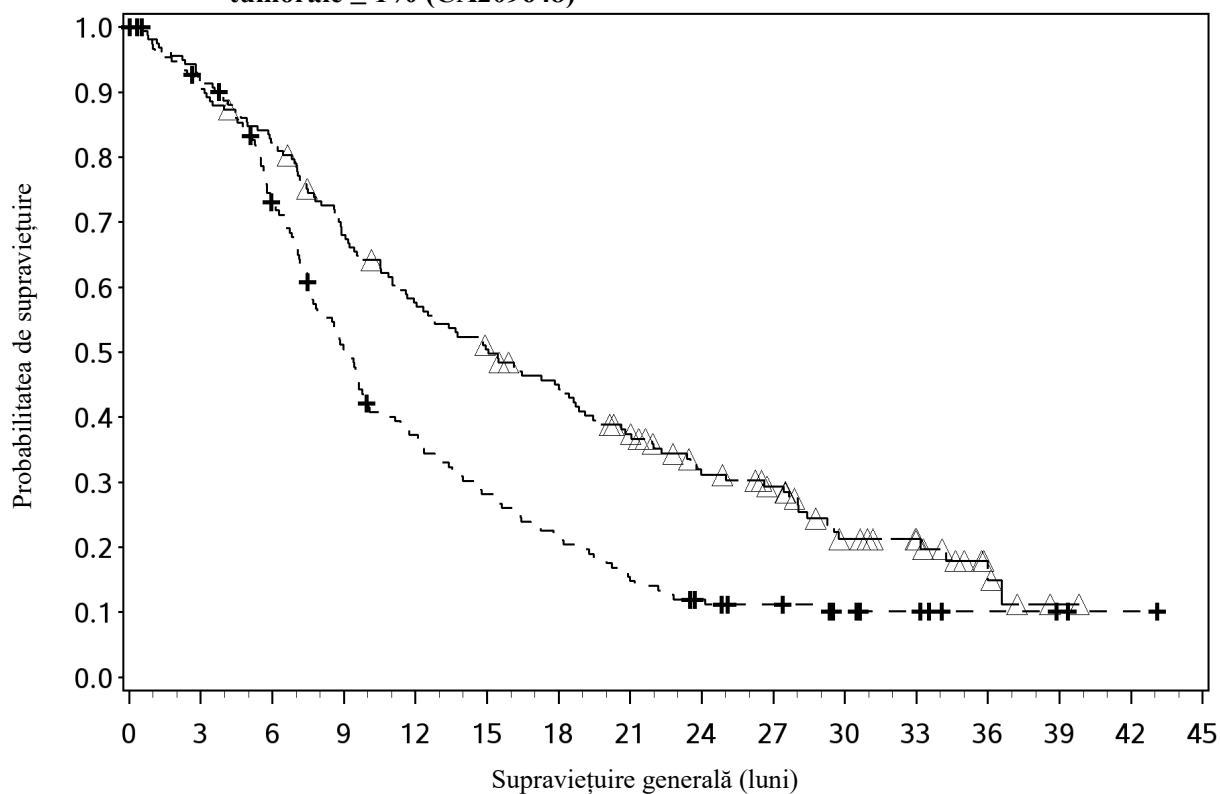
^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Conform evaluării de către BICR.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 15,05 luni (Î 95%: 11,93, 18,63) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 9,07 luni (Î 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,59; Î 95%: 0,46, 0,76). SFP mediană a fost de 6,93 luni (Î 95%: 5,68, 8,35) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 4,44 luni (Î 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,66; Î 95%: 0,50, 0,87). RRO a fost de 53,2% (Î 95%: 45,1, 61,1) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 19,7% (Î 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie. Curbele Kaplan-Meier pentru SG și pentru SFP, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figurile 30 și 31.

Figura 30: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Chimioterapie

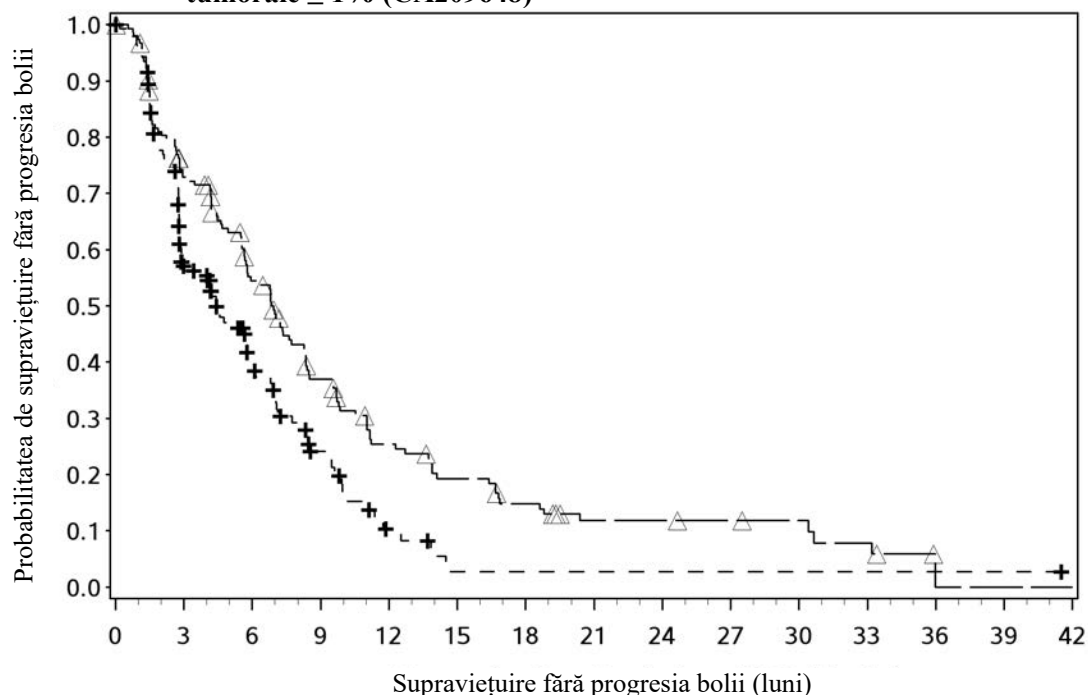
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 118/158), valoare mediană și ÎÎ 95%: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Figura 31: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Chimioterapie

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 123/158), valoare mediană și Î 95%: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 101/157), valoare mediană și Î 95%: 4,44 (2,89, 5,82)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209577). Studiul a înrolat pacienți adulți cărora li s-a efectuat CRT, urmată de rezecția chirurgicală completă a carcinomului, în decurs de 16 săptămâni înainte de randomizare, și care au prezentat boală patologică reziduală confirmată de către investigator, în stadiu cel puțin ypN1 sau ypT1. Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cei cărora nu li s-a efectuat CRT concomitentă înainte de intervenția chirurgicală, cei cu boală în stadiul IV rezecabilă, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1.

În total, 794 pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg ($n = 532$) sau placebo ($n = 262$). Pacienților li s-a administrat nivolumab intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, urmat de o doză de 480 mg perfuzată pe durata a 30 minute, la fiecare 4 săptămâni, începând din săptămâna 17. Pacienților li s-a administrat placebo pe durata a 30 minute, folosind același program de dozaj ca pentru nivolumab. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat sau care nu poate fi evaluat), statusul patologic al ganglionilor limfatici (pozitiv $\geq$ ypN1 comparativ cu negativ ypN0) și de histologie (scuamos comparativ cu adenocarcinom). Tratamentul a continuat până la recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă, sau până la 1 an de durată totală de tratament. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără semne de boală (SFB), conform evaluării de către investigator, definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau la distanță față de localizarea tumorii primare rezecate) sau data

survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Pacienții pe tratament au efectuat investigații imagistice pentru depistarea recidivei tumorii la fiecare 12 săptămâni timp de 2 ani și cel puțin o scanare imagistică la fiecare 6 până la 12 luni în anul 3 până la 5.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 26-86), 36% având vârsta ≥ 65 ani și 5% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (82%) și de sex masculin (85%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (58%) sau 1 (42%).

La analiza interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 6,2 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 24,4 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. SFB mediană, conform determinării de către investigator, a fost de 22,41 luni (Î 95%: 16,62, 34,00) pentru nivolumab comparativ cu 11,04 luni (Î 95%: 8,34, 14,32) pentru placebo, RR 0,69 (Î 96,4%: 0,56, 0,86), valoarea $p < 0,0003$. Analiza primară a SFB a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFB cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante. Îmbunătățirea SFB a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a SFB, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 32,2 luni. Rezultatele privind eficacitatea din această analiză secundară descriptivă sunt prezentate în Tabelul 45 și Figura 32.

Tabelul 45: Rezultatele privind eficacitatea (CA209577)

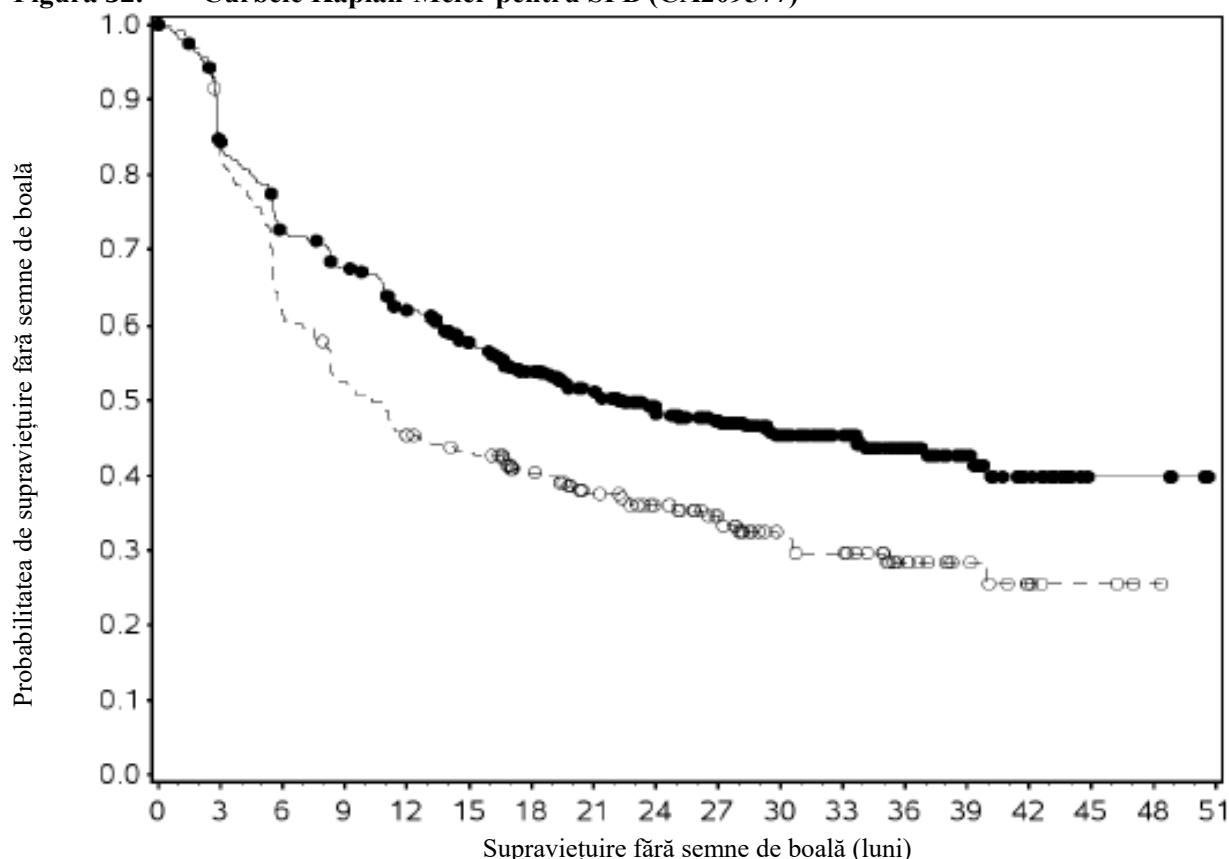
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Supraviețuirea fără semne de boală^a, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni^c		
Evenimente (%)	268 (50)	171 (65)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rata (Î 95%) la 6 luni	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rata (Î 95%) la 12 luni	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rata (Î 95%) la 24 luni	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Bazat pe toți pacienții randomizați.

^b Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale cox.

^c Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021.

Figura 32: Curbele Kaplan-Meier pentru SFB (CA209577)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Nivolumab (evenimente: 268/532), valoare mediană și Î 95%: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebo (evenimente: 171/262), valoare mediană și Î 95%: 10,35 (8,31, 13,93)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021, perioadă minimă de monitorizare de 14 luni

S-a observat un beneficiu privind SFB indiferent de histologie și expresia PD-L1.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Siguranța și eficacitatea administrării dozei de nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau a dozei de 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie (doza și programul de dozaj selectate pentru nivolumab depinzând de regimul de chimioterapie utilizat, vezi mai jos) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209649). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică (GEJ) sau esofagian, avansat sau metastazat, netratat anterior, cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior (inclusiv cu inhibitori HER2) și cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul PD-L1 al celulelor tumorale, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. A fost efectuată o redeterminare retrospectivă a scorului pentru statusul tumoral al PD-L1 al pacienților utilizând CPS, pe probele tumorale marcate pentru testare PD-L1 folosite la randomizare. Pacienții cu tumori HER2-pozitive confirmate, cei care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate sau cei care au avut boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiu. În total, 643 pacienți cu status HER2-nedeterminat (40,3% din populația de studiu) au fost incluși în studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia, comparativ cu SUA, comparativ cu restul lumii), statusul de

performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și regimul de chimioterapie. Chimioterapia a constat în FOLFOX (fluorouracil, leucovorină și oxaliplatină) sau CapeOX (capecitabină și oxaliplatină).

În total, 1581 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie, sau chimioterapie. Dintre aceștia, 955 pacienți au avut CPS PD-L1 ≥ 5 ; 473 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 482 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat fie nivolumab 240 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu FOLFOX (oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m², administrate intravenos în ziua 1, și fluorouracil 1200 mg/m², administrat intravenos în perfuzie continuă pe durata a 24 ore, zilnic sau, conform standardului local, în zilele 1 și 2), la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 360 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu CapeOX (oxaliplatină 130 mg/m², administrată intravenos în ziua 1, și capecitabină 1000 mg/m², administrată oral de două ori pe zi în zilele 1-14), la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni numai pentru nivolumab. La pacienții randomizați în grupul cu administrare de nivolumab în asociere cu chimioterapie care au necesitat oprirea administrării chimioterapiei, a fost permisă administrarea de nivolumab în monoterapie, în doze de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, 360 mg la fiecare 3 săptămâni sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, până la 24 luni de la inițierea tratamentului. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 , vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 18-90), 11% având vârsta ≥ 75 ani, 71% dintre pacienți au fost de sex masculin, 25% au fost de rasă asiatică și 69% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (42%) sau 1 (58%). Localizările tumorilor au fost distribuite între localizare gastrică (70%), la nivelul GEJ (18%) și esofagiană (12%).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG analizate la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 pe baza testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au fost SG la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 1 și la toți pacienții randomizați; parametrii suplimentari au inclus RRO (conform evaluării de către BICR) la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 și la toți pacienții randomizați. La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu CPS PD-L1 ≥ 5 . SG mediană a fost de 14,4 luni (ÎI 95%: 13,1, 16,2) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 11,1 luni (ÎI 95%: 10,0, 12,1) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,71; ÎI 98,4%: 0,59, 0,86; valoarea p < 0,0001). SFP mediană a fost de 7,69 luni (ÎI 95%: 7,03, 9,17) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 6,05 luni (ÎI 95%: 5,55, 6,90) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,68; ÎI 98%: 0,56, 0,81; valoarea p < 0,0001). RRO a fost de 60% (ÎI 95%: 55, 65) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 45% (ÎI 95%: 40, 50) pentru tratamentul cu chimioterapie.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 46 și Figurile 33 și 34.

Tabelul 46: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + chimioterapie (n = 473)	chimioterapie (n = 482)
Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni ^a		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	344 (73%)	397 (82%)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)

	nivolumab + chimioterapie (n = 473)	chimioterapie (n = 482)
Supraviețuirea fără progresia bolii^d		
Evenimente	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Rata (Î 95%) la 12 luni	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
Rata de răspuns obiectiv, n^{d,e}		
(Î 95%)	227/378 (60%) (54,9, 65,0)	176/390 (45%) (40,1, 50,2)
Răspuns complet	12,2%	6,7%
Răspuns parțial	47,9%	38,5%
Durata răspunsului^{d,e}		
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 04-Ian-2021.

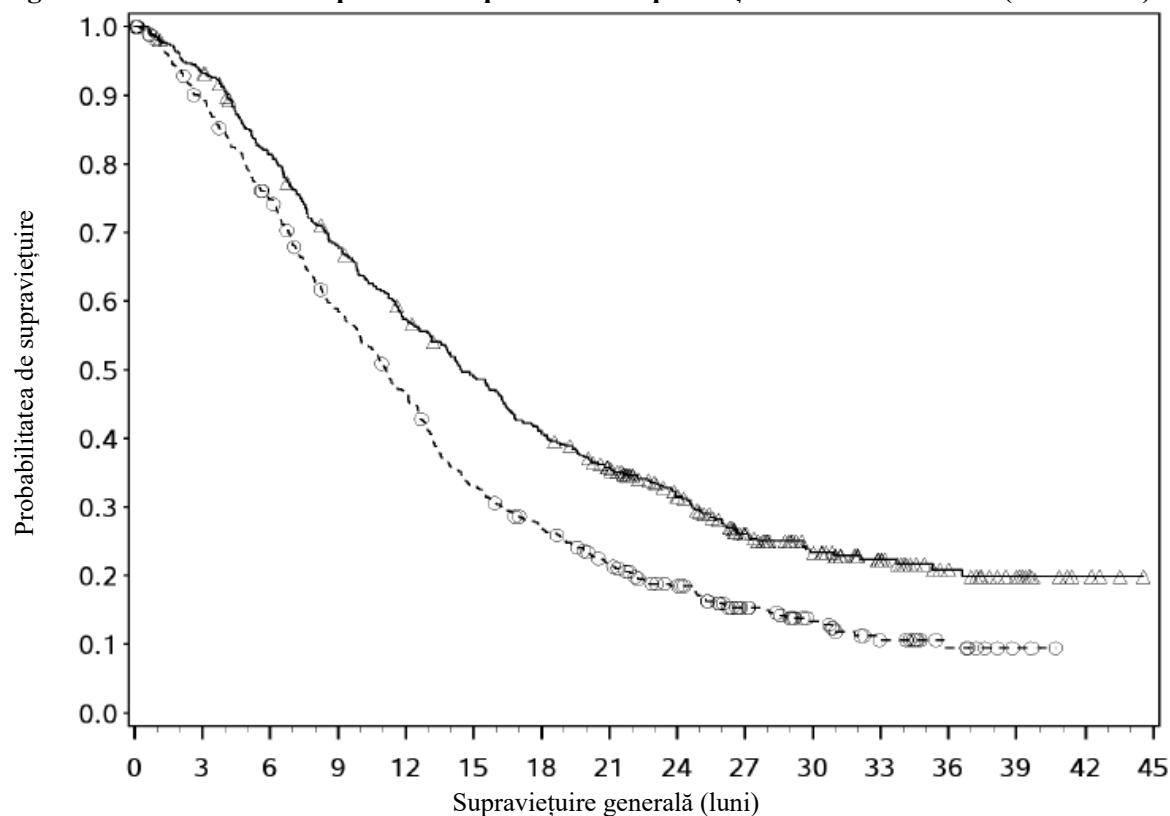
^b Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale long Cox.

^c Estimare Kaplan-Meier.

^d Confirmată de către BICR.

^e Pe baza pacienților cu boală măsurabilă la momentul inițial.

Figura 33: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Chimioterapie

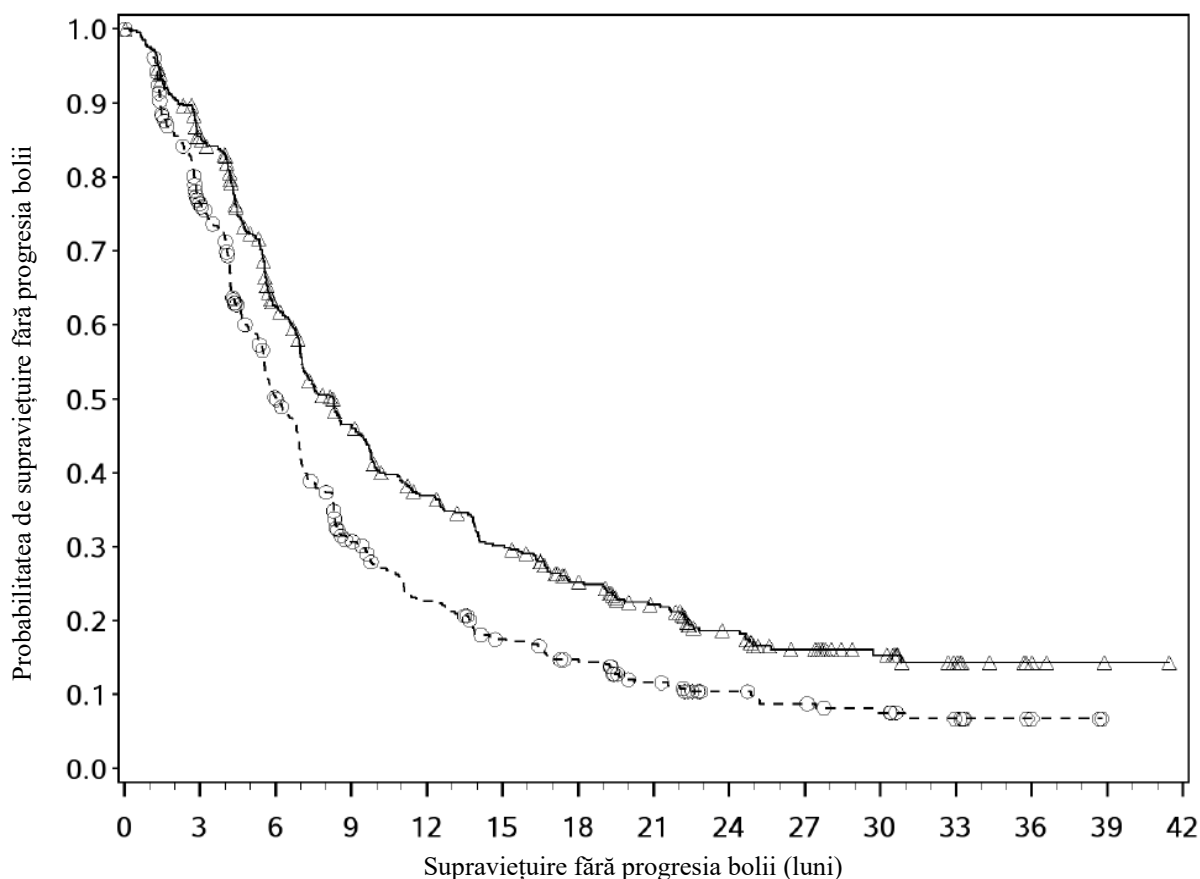
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 344/473), valoare mediană și Î 95%: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și Î 95%: 11,10 (10,02, 12,09)

Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni

Figura 34: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chimioterapie

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 342/473), valoare mediană și Î 95%: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și Î 95%: 6,05 (5,55, 6,90)

Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni

Carcinom hepatocelular

Siguranța și eficacitatea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular (HCC) nerezecabil sau avansat, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA2099DW). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu HCC confirmat histologic, având clasa Child-Pugh A, scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și cărora nu li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală în stadiu avansat. Nu a fost obligatorie esofagogastroduodenoscopia înainte de înrolare. Studiul a înrolat adulți a căror boală nu se preta la terapii chirurgicale și/sau locoregionale sau care a progresat după acestea. A fost permisă terapia sistemică neoadjuvantă sau adjuvantă anterioară. Pacienții cu boală autoimună activă, metastaze cerebrale sau leptomeningeale, cei cu transplant hepatic anterior, antecedente de encefalopatie hepatică (în decurs de 12 luni înainte de randomizare), ascită semnificativă din punct de vedere clinic, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, infecție cu HIV sau infecție concomitentă activă cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sau cu VHB și virusul hepatitei D (VHD), au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de etiologie (infecție cu VHB, comparativ cu infecție cu VHC, comparativ cu etiologie non-virală), invazia macrovasculară și/sau extinderea extrahepatică (prezentă sau absentă) și concentrațiile serice ale alfa-fetoproteinei (≥ 400 sau < 400 ng/ml).

În total, 668 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 335) sau lenvatinib sau sorafenib, conform opțiunii investigatorului (n = 333). În brațul de tratament cu opțiunea investigatorului, la 85% și, respectiv, 15% dintre pacienți li s-a administrat lenvatinib sau, respectiv, sorafenib. Pacienților din brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-au administrat nivolumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu opțiunea investigatorului li s-a administrat fie lenvatinib 8 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost < 60 kg) sau 12 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost ≥ 60 kg) sau sorafenib 400 mg pe cale orală, de două ori pe zi. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, după randomizare în săptămâna 9 și săptămâna 16, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 48, iar apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii, oprirea tratamentului sau inițierea terapiei subsecvente.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 20-89), 53% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 16% având vârsta ≥ 75 ani; 53% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 44% au fost de rasă asiatică, 2,2% au fost de rasă neagră, iar 82% au fost de sex masculin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (71%) sau 1 (29%). Treizeci și patru la sută (34%) dintre pacienți au prezentat infecție cu VHB, 28% au prezentat infecție cu VHC, iar 36% nu au prezentat dovezi de infecție cu VHB sau cu VHC. Nouăsprezece la sută (19%) dintre pacienți aveau boala ficatului alcoolic, iar 11% aveau boala ficatului gras non-alcoolic. Majoritatea pacienților aveau boală în stadiu C (73%) conform BCLC, la momentul inițial, 19% aveau boală în stadiu B, iar 6% aveau boală în stadiu A. Procentele de pacienți cu scoruri Child-Pugh de 5, 6 și, respectiv, ≥ 7 au fost 77%, 20% și, respectiv, 3%. Un total de 54% dintre pacienți au prezentat extindere extrahepatică; 25% au prezentat invazie macrovasculară; iar 33% au prezentat concentrații serice ale AFP ≥ 400 μg/l.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu opțiunea investigatorului dintre lenvatinib sau sorafenib. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 47 și Figura 35.

Tabelul 47: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al HCC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib sau sorafenib (n = 333)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	194 (58%)	228 (68%)
Valoarea mediană (luni)	23,7	20,6
(Î 95%)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0180	
Rata generală de răspuns, n (%) ^d		
	121 (36,1)	44 (13,2)
(Î 95%)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
Valoarea p ^e	< 0,0001	
Răspuns complet (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Răspuns parțial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Durata răspunsului (luni) ^d		
Valoarea mediană	30,4	12,9
(Î 95%)	(21,2, N.A.)	(10,2, 31,2)

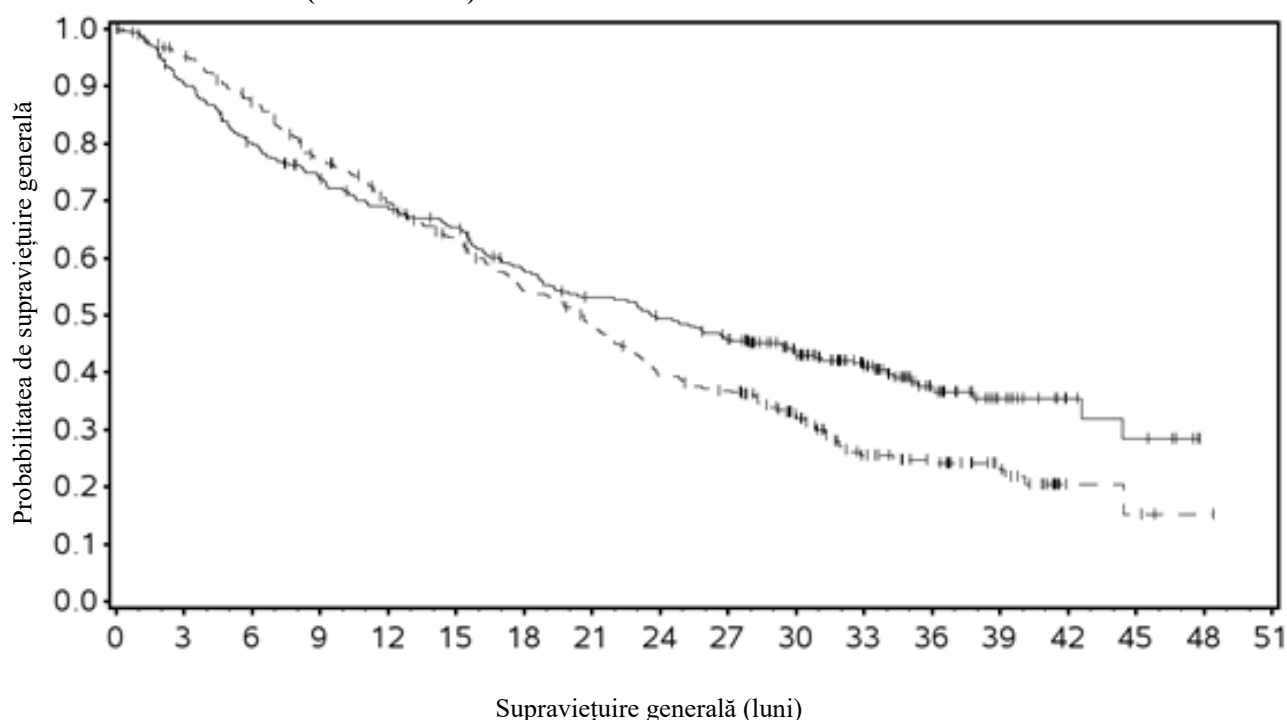
^a Perioadă minimă de monitorizare de 26,8 luni. Perioadă mediană de monitorizare de 35,2 luni.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Pe baza unui test log-rank stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea p ≤ 0,0257.

- ^d Conform evaluării de către BICR utilizând RECIST 1.1.
- ^e Pe baza unui test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea $p \leq 0,025$.

Figura 35: Curbele Kaplan-Meier pentru SG în tratamentul de primă linie al pacienților cu HCC (CA2099DW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Opțiunea investigatorului

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 194/335), valoare mediană și Î 95%: 23,66 (18,33, 29,44)

- - - Lenvatinib sau sorafenib (evenimente: 228/333), valoare mediană și Î 95%: 20,63 (17,48, 22,54)

Copii și adolescenți

Studiu de fază 1/2 deschis (CA209070)

Studiul CA209070 a fost un studiu de fază 1/2 deschis, cu un singur braț de tratament, de confirmare a dozei și de extindere a dozei, efectuat cu nivolumab în monoterapie și în asociere cu ipilimumab la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu tumori solide sau hematologice recurente sau refractare, inclusiv neuroblastom, osteosarcom, rabdomiosarcom, sarcom Ewing, melanom în stadiu avansat, LH clasic și limfom non-Hodgkin (LNH). Dintre cei 126 pacienți tratați, 97 au fost copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 luni și < 18 ani. Dintre cei 97 pacienți copii și adolescenți, 64 au fost tratați cu nivolumab în monoterapie (3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni) și 33 au fost tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg sau 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni). Pacienții au primit fie nivolumab în monoterapie, în mediană 2 doze (interval: 1, 89) sau nivolumab în asociere cu ipilimumab, în mediană 2 doze (interval: 1, 24). Criteriile principale de evaluare au fost siguranța, tolerabilitatea și activitatea anti-tumorală conform evaluării prin analiza descriptivă a RRO și SG.

Dintre cei 64 pacienți copii și adolescenți tratați cu nivolumab în monoterapie, 60 au fost pacienți care au putut fi evaluați pentru răspuns (melanom $n = 1$, tumori solide $n = 47$ și tumori hematologice

n = 12). La cei 48 pacienți copii și adolescenți cu melanom sau tumori solide, care au putut fi evaluați pentru răspuns, nu s-au observat răspunsuri obiective. La cei 12 pacienți copii și adolescenți cu tumori hematologice, care au putut fi evaluați pentru răspuns, RRO a fost de 25,0% (ÎI 95%: 5,5, 57,2), inclusiv 1 răspuns complet în LH clasic și 2 răspunsuri parțiale, unul în LH clasic și celălalt în LNH. În analizele descriptive pentru cei 64 pacienți copii și adolescenți tratați cu nivolumab în monoterapie, SG mediană a fost de 6,67 luni (ÎI 95%: 5,98, NA); 6,14 luni (ÎI 95%: 5,39, 24,67) pentru pacienții cu melanom sau tumori solide și nu a fost atinsă pentru pacienții cu tumori hematologice.

Printre cei 30 pacienți copii și adolescenți care au putut fi evaluați pentru răspuns, tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (tumori solide, altele decât doar melanom), nu s-au observat răspunsuri obiective. Pentru cei 33 pacienți copii și adolescenți tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, SG mediană a fost de 8,25 luni (ÎI 95%: 5,45, 16,95), într-o analiză descriptivă.

Studiu de fază 1b/2 deschis (CA209908)

Studiul CA209908 a fost un studiu clinic deschis, cu brațe secvențiale de tratament, de fază 1b/2, efectuat cu nivolumab în monoterapie și nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienți copii și adolescenți și pacienți adulți tineri cu malignități primare de grad înalt la nivelul SNC, inclusiv gliom pontin intrinsec difuz (DIPG, *diffuse intrinsic pontine glioma*), gliom de grad înalt, meduloblastom, ependimom și alte subtipuri de malignități de grad înalt la nivelul SNC recidivate (de exemplu, pineoblastom, tumoră teratoidă/rabdoidă atipică și tumori embrionare la nivelul SNC). Dintre cei 151 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între ≥ 6 luni și < 18 ani) înrolați în studiu, 77 au fost tratați cu nivolumab în monoterapie (3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni), iar 74 au fost tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (nivolumab 3 mg/kg, urmat de ipilimumab 1 mg/kg, la fiecare 3 săptămâni, pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni). Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG, în cohorta cu DIPG, și SFP conform evaluării de către investigator, pe baza criteriilor RANO, pentru toate celelalte tipuri de tumori. SG mediană în cohorta cu DIPG a fost de 10,97 luni (ÎI 80%: 9,92, 12,16) la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie și de 10,50 luni (ÎI 80%: 9,10, 12,32) la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab. Pentru toate celelalte tipuri de tumori la nivelul SNC studiate la copii și adolescenți, SFP mediană a variat între 1,23 și 2,35 luni la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie și între 1,45 și 3,09 luni la pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab. Nu au fost observate răspunsuri obiective în cadrul studiului, cu excepția unui pacient cu ependimom tratat cu nivolumab în monoterapie care a avut un răspuns parțial. Rezultatele pentru SG, SFP și RRO observate în cadrul studiului CA209908 nu sugerează un beneficiu semnificativ din punct de vedere clinic față de ceea ce se poate aștepta la aceste grupuri de pacienți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu nivolumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor maligne de țesut limfoid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la cei care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru OC sau GEJC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Datele provenite de la pacienții cu LH clasic cu vârsta de 65 ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Datele provenite de la pacienții cu MPM au arătat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (68% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab în asociere cu ipilimumab (54% și, respectiv, 28%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nivolumab în monoterapie

Profilul farmacocinetic (FC) al nivolumab este linear în intervalul de doze 0,1 și 10 mg/kg. Media geometrică a clearance-ului (Cl), timpul de înjumătățire plasmatică terminal și expunerea medie la starea de echilibru corespunzătoare dozei de nivolumab de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni au fost de 7,9 ml/oră, 25,0 zile și, respectiv, 86,6 μg/ml conform unei analize de FC populațională.

Cl nivolumab la pacienții cu LH clasic a fost cu aproximativ 32% mai mic decât cel la pacienții cu NSCLC. În comparație cu pacienții cu melanom în stadiu avansat, la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru melanom Cl inițial al nivolumab a fost cu aproximativ 40% mai mic, iar Cl nivolumab la starea de echilibru a fost cu aproximativ 20% mai mic. Luând în considerare datele de siguranță disponibile, aceste scăderi ale Cl nu au fost semnificative din punct de vedere clinic.

Calea metabolică a nivolumab nu a fost caracterizată. Se așteaptă ca nivolumab să fie degradat în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi pe căi catabolice în manieră similară IgG endogene.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab

Atunci când nivolumab 1 mg/kg a fost administrat în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, Cl nivolumab a crescut cu 29% și Cl ipilimumab a crescut cu 9%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic. Atunci când nivolumab 3 mg/kg a fost administrat în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, Cl nivolumab a crescut cu 1% și Cl ipilimumab a scăzut cu 1,5%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

În cazul administrării în asociere cu ipilimumab, Cl nivolumab a crescut cu 20% în prezența anticorpilor anti-nivolumab, iar Cl ipilimumab a crescut cu 5,7% în prezența anticorpilor anti-ipilimumab. Aceste modificări nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Atunci când nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni a fost administrat în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și cu 2 cicluri de chimioterapie, Cl nivolumab a scăzut cu aproximativ 10%, iar Cl ipilimumab a crescut cu aproximativ 22%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

Grupe speciale de pacienți

O analiză de FC populațională a sugerat că nu există nicio diferență în ceea ce privește Cl nivolumab în funcție de vârstă, sex, rasă, tipul tumorii solide, dimensiunea tumorii și de gradul insuficienței hepatice. Deși scorul de performanță ECOG, valoarea inițială a ratei de filtrare glomerulară (RFG), albumina, greutatea corporală și insuficiența hepatică ușoară au avut efect asupra Cl nivolumab, efectul nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Pentru nivolumab în monoterapie, la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, se preconizează că expunerile la nivolumab vor fi comparabile cu cele ale pacienților adulți, la doza recomandată. La adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, se recomandă doza în funcție de greutatea corporală.

Pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab, la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, se preconizează că expunerile la nivolumab și ipilimumab vor fi comparabile cu cele ale pacienților adulți, la doza recomandată.

Insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra Cl nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (RFG < 90 și ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderată (RFG < 60 și ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) sau severă (RFG < 30 și ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) în analizele de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe

semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește CI nivolumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Efectul insuficienței hepatice asupra CI nivolumab a fost evaluat la pacienți cu diferite tipuri de tumori (NSCLC, cancer bronho-pulmonar cu celule mici, melanom, RCC, SCCHN, carcinom urotelial, cancer gastric și limfom Hodgkin clasic) cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $1,0 \times$ până la $1,5 \times$ LSVN sau $AST > LSVN$ definită folosind criteriile Institutului Național pentru Cancer [National Cancer Institute] pentru evaluarea disfuncției hepatice; $n = 351$) și la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST; $n = 10$) comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și $AST \leq LSVN$; $n = 3096$) într-o analiză de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește CI nivolumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și cei cu funcție hepatică normală. Au fost observate rezultate similare la pacienții cu HCC (insuficiență hepatică ușoară: $n = 152$; insuficiență hepatică moderată: $n = 13$). Nivolumab nu a fost investigat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (bilirubina totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat în modele gestaționale murine că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de pierdere fetală. Efectele nivolumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost evaluate la maimuțe tratate cu nivolumab de două ori pe săptămână de la începutul organogenezei în primul trimestru până la naștere, la niveluri de expunere de 8 sau 35 de ori mai mari decât cele observate pentru doza clinică de 3 mg/kg de nivolumab (pe baza ASC). S-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor fetale și mortalitate neonatală crescută începând cu al treilea trimestru.

Restul puilor născuți din femele tratate cu nivolumab au supraviețuit până la avortul programat, fără semne clinice, afectarea dezvoltării normale, efecte asupra greutateii organelor sau modificări patologice voluminoase și microscopice asociate tratamentului. Rezultatele asociate indicilor de creștere, dar și parametrilor teratogeni, neurocomportamentali, imunologici și clinici pe durata perioadei postnatale de 6 luni au fost comparabile cu grupul de control. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, expunerea fetală la nivolumab poate crește riscul de apariție a tulburărilor mediate imun sau de modificare a răspunsului imun și tulburări mediate imun au fost raportate la șoarecii cu inactivarea genei care codifică pentru PD-1.

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Clorură de sodiu
Manitol (E421)
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)
Polisorbat 80 (E433)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului de pH)
Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului de pH)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. OPDIVO nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După pregătirea soluției perfuzabile

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării	
	Păstrare la 2°C până la 8°C, protejat de lumină	Păstrare la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) și în condițiile de iluminare a camerei
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	7 zile	8 ore (din totalul de 7 zile de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 7 zile la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 7 zile de păstrare) la temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Este necesară respectarea tehnicilor de asepsie în timpul pregătirii soluției perfuzabile (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C , cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după pregătirea soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

4 ml de concentrat în flacon a 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic) și capac de siguranță detașabil de culoare albastru închis (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

10 ml de concentrat în flacon a 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic) și capac de siguranță detașabil de culoare gri (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

12 ml de concentrat în flacon a 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic) și capac de siguranță detașabil de culoare albastru (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

24 ml de concentrat în flacon a 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic) și capac de siguranță detașabil de culoare roșu mat (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Pregătirea și administrarea

Calcularea dozei

Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat.

Nivolumab în monoterapie

Doza prescrisă pentru pacientul adult este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicație, indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant) la adolescenți. Doza prescrisă pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg este de 240 mg sau 480 mg. Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza prescrisă este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată.

- Doza totală de nivolumab exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- Volumul de OPDIVO concentrat pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală de nivolumab exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația OPDIVO concentrat este de 10 mg/ml).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată (vezi mai sus).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul MPM

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului colorectal avansat

Doza prescrisă pentru pacient poate fi bazată pe greutatea corporală (3 mg/kg) sau poate fi de 240 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul OSCC

Doza prescrisă pentru pacient poate fi bazată pe greutatea corporală (3 mg/kg) sau este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul NSCLC rezecabil

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul OSCC

Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de GEJ sau esofagian

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg sau 240 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Pregătirea soluției perfuzabile

Pregătirea soluției perfuzabile se face prin respectarea tehnicilor de asepsie.

OPDIVO poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:

- fără diluare, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluare, conform instrucțiunilor următoare:
 - concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml
 - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului

Concentratul OPDIVO poate fi diluat cu:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

PASUL 1

- Inspectați concentratul OPDIVO pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul OPDIVO este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare, sau conține alte particule decât câteva particule alb-translucide.
- Extrageți volumul necesar de concentrat OPDIVO folosind o seringă sterilă adecvată.

PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrarea

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.

Perfuzia cu OPDIVO se administrează intravenos pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză.

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μ m și 1,2 μ m).

Soluția perfuzabilă OPDIVO este compatibilă cu recipiente din PVC și poliolefină, flacoane din sticlă, seturi pentru perfuzie din PVC și filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μ m și 1,2 μ m.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Eliminarea

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Iunie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OPDIVO 600 mg soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă conține nivolumab 120 mg.

Un flacon a 5 ml conține nivolumab 600 mg.

Nivolumab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galbenă, practic lipsită de particule vizibile.

Soluția are un pH de 5,5-6,5 și osmolalitate de 296-444 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți (vezi pct. 4.2).

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratament adjuvant al melanomului

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC sau al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1).

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung cancer*)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Carcinom renal (RCC, *renal cell carcinoma*)

OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1).

Cancer scuamos de cap și gât (SCCHN, *squamous cell cancer of the head and neck*)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1).

Carcinom urotelial

OPDIVO în asociere cu cisplatină și gemcitabină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastazat, la adulți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial nerezecabil local avansat sau metastazat, la adulți, după eșecul terapiei anterioare pe bază de săruri de platină.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM (vezi pct. 5.1).

Cancer colorectal (CRC, *colorectal cancer*) cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, *mismatch repair deficient*) sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H, *microsatellite instability-high*)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat (vezi pct. 4.2 și 5.1);
- tratamentul cancerului colorectal metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Carcinom scuamos esofagian (OSCC, *oesophageal squamous cell carcinoma*)

OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (OC, *oesophageal cancer* sau GEJC, *gastro-oesophageal junction cancer*)

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie (vezi pct. 5.1).

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică (GEJ, *gastro-oesophageal junction*) sau esofagian

OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau

esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *combined positive score*) ≥ 5 .

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Pacienții cărora li se administrează în mod curent nivolumab pe cale intravenoasă, în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sau cu cabozantinib, pot trece la tratamentul cu OPDIVO soluție injectabilă.

Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie evaluată prin testare cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Testare MSI/MMR

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

OPDIVO în monoterapie

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 600 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 1200 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 600 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 600 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 600 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 1200 mg.

OPDIVO în asociere cu ipilimumab

Melanom

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat
Doza recomandată de OPDIVO soluție perfuzabilă este nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos, pe durata a 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze.
- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie
Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:
 - La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 600 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
 - La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni.

Carcinom renal

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat
Doza recomandată de OPDIVO soluție perfuzabilă este nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos, pe durata a 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze.

- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie
Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 600 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Tratament de primă linie al CRC dMMR sau MSI-H

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat
Doza recomandată este de nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru maximum 4 doze.

- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie
Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratamentul CRC dMMR sau MSI-H după chimioterapie anterioară în prima linie pe bază de asocieri de fluoropirimidine

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat
Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze.

- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie
Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos.

OPDIVO în asociere cu cabozantinib

Carcinom renal

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală.

OPDIVO în asociere cu chimioterapie

Carcinom scuamos esofagian

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este de 600 mg în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratament de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastazat

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat

Doza recomandată de OPDIVO soluție perfuzabilă este de 360 mg, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu cisplatină și gemcitabină, la fiecare 3 săptămâni timp de până la 6 cicluri.

- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă, sau timp de până la 24 luni de la prima doză, oricare dintre acestea apare prima.

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

În cazul administrării de OPDIVO în asociere cu cabozantinib, tratamentul cu OPDIVO trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru cabozantinib.

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii.

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 1. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alte medicamente, se va consulta RCP-ul acestor alte medicamente administrate în asociere pentru informații privind dozele.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 - OPDIVO în monoterapie	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun NOTĂ: pentru pacienții cu RCC tratați cu OPDIVO în asociere cu cabozantinib , care prezintă creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, vezi recomandările privind dozele în continuarea acestui tabel.	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală ^b în condițiile absenței simptomelor
	Hipotiroidism de grad 4 Hipertiroidism de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4)

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Miocardită mediata imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^c
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse medicate imun	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele
	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- ^a În timpul administrării celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat, se oprește definitiv tratamentul în cazul în care survin diaree sau colită de grad 3.
- ^b Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4.
- ^c Siguranța reinițierii tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienții care au avut anterior miocardită mediata imun nu este cunoscută.

Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente trebuie oprit definitiv în caz de:

- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3;
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice.

Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO (vezi, de asemenea, prospectul).

Atunci când OPDIVO este administrat intravenos în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului intravenos asociat sau a OPDIVO în monoterapie, administrat intravenos sau subcutanat, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele. Dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre medicamente, se poate continua administrarea celorlalte medicamente. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, a OPDIVO în monoterapie sau a tratamentului numai cu chimioterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

OPDIVO în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC

Atunci când OPDIVO este utilizat în asociere cu cabozantinib, modificările tratamentului prezentate mai sus în Tabelul 1 se aplică, de asemenea, și pentru OPDIVO ca parte a tratamentului. În plus, în cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC cărora li se administrează OPDIVO în asociere cu cabozantinib:

- Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu OPDIVO cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediare, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib.

- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu OPDIVO cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO soluție injectabilă la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională privind administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de FC populațională privind administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

OPDIVO soluție injectabilă este pentru administrare subcutanată

Este important să fie verificate etichetele flacoanelor pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică adecvată (pentru administrare intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

OPDIVO soluție injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, utilizând dozele specificate. Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO soluție injectabilă. Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea OPDIVO soluție injectabilă înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

A se administra întregul conținut al seringii de OPDIVO soluție injectabilă în țesutul subcutanat de la nivelul abdomenului sau al coapsei, pe durata a 3 până la 5 minute. A nu se împărți doza în două seringi sau în două locuri de administrare. A se alterna locurile de injectare pentru injecțiile succesive. A nu se injecta în zone în care pielea este sensibilă, roșie sau învinețită sau în zone în care există cicatrici sau alunițe. Dacă administrarea OPDIVO soluție injectabilă este întreruptă, aceasta poate fi continuată în același loc sau într-un loc alternativ.

Pe parcursul tratamentului cu OPDIVO soluție injectabilă, alte medicamente pentru administrare subcutanată trebuie să fie injectate, de preferință, în locuri diferite.

OPDIVO soluție perfuzabilă (forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă)

Trebuie să se consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru OPDIVO concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru informații privind instrucțiunile de dozare și modul de administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Evaluarea statusului PD-L1

La evaluarea statusului PD-L1 al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Evaluarea statusului MSI/MMR

La evaluarea statusului MSI-H și dMMR al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență similară atunci când OPDIVO a fost administrat în asociere cu cabozantinib, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Prin urmare, recomandările de mai jos privind reacțiile adverse mediate imun sunt aplicabile pentru OPDIVO ca parte a tratamentului în asociere, cu excepția cazurilor în care se menționează specific. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit în cazul reacțiilor adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția întreruperea treptată a corticoterapiei timp de cel puțin o lună. Întreruperea rapidă poate duce la agravarea sau recurența reacției adverse. Se va adăuga terapie imunosupresoare fără corticosteroizi dacă reacțiile adverse se agravează sau nu se ameliorează în pofida utilizării corticosteroizilor.

La pacienții cu boală autoimună (BAI) preexistentă, datele din studiile observaționale sugerează că riscul de reacții adverse mediate imun în urma tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar poate fi crescut, în comparație cu riscul la pacienții fără BAI preexistentă. În plus, exacerbările BAI preexistente au fost frecvente, dar majoritatea au fost de intensitate ușoară și au putut fi abordate terapeutic.

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile oportuniste.

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun severă, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol.

Pneumonită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau boală pulmonară interstițială, inclusiv decese (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întreruptă temporar și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Colită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. A fost raportată reactivare/infecție cu citomegalovirus (CMV) la pacienții cu colită mediată imun refractară la corticoterapie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și alte tipuri de cauze ale diareei, prin urmare trebuie efectuate teste de laborator adecvate și examinări suplimentare. Dacă se confirmă diagnosticul de colită mediată imun refractară la corticoterapie, trebuie avută în vedere asocierea altui medicament imunosupresor la corticoterapie sau înlocuirea corticoterapiei.

În cazul diareei sau colitei de grad 4, trebuie oprit definitiv tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 3, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab în monoterapie și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab în monoterapie după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, monoterapia cu nivolumab trebuie oprită definitiv. În cazul diareei sau colitei de grad 3 observată în asociere cu tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, trebuie oprit definitiv tratamentul și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau colitei de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio

ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri de hepatită severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab. În cazul unor creșteri persistente ale acestor valori de laborator, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri de nefrită severă și de disfuncție renală severă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită sau disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară), hipofizită (inclusiv hipopituitarism), diabet zaharat și cetoacidoză diabetică (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și a hiperglicemiei, dar și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, durere abdominală, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau boală subiacentă. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiat tratamentul cu medicație antitiroidiană, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul hipertiroidismului sau al hipotiroidismului care pune viața în pericol.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice de grad 2, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul insuficienței suprarenale severe (grad 3) sau care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroizi.

În cazul hipofizitei simptomatice de grad 2 sau 3, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție hormonală, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul hipofizitei care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu insulină, după cum este necesar. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu insulină. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul diabetului zaharat care pune viața în pericol.

Reacții adverse cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și, mai puțin frecvent, în cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie, s-au observat cazuri severe de erupții cutanate tranzitorii (vezi pct. 4.8). Administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întreruptă temporar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 3, iar în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii de grad 4 administrarea trebuie oprită. În cazul erupțiilor cutanate tranzitorii severe, conduita terapeutică necesită administrarea corticoterapiei în doze mari, echivalente cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon.

S-au observat cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne de SSJ sau NET, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit și pacientul trebuie direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET la utilizarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Este necesară precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la un pacient care a avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun au fost raportate la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu diferite doze de nivolumab în monoterapie sau de nivolumab în asociere cu ipilimumab în studiile

clinice pentru multiple tipuri de tumori: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrom miastenic, meningită aseptică, encefalită, gastrită, sarcoidoză, duodenită, miozită, miocardită, rabdomioliză și mielită. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidism și cistită non-infecțioasă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată. În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol.

Au fost raportate cazuri de miotoxicitate (miozită, miocardită și rabdomioliză), unele cu evoluție letală, la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab. Dacă pacientul prezintă semne și simptome de miotoxicitate, trebuie efectuată o monitorizare atentă și pacientul trebuie direcționat fără întârziere către un medic specialist pentru evaluare și tratament. În funcție de severitatea miotoxiciității, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit (vezi pct. 4.2) și trebuie instituit un tratament adecvat.

Diagnosticul miocarditei necesită un grad înalt de suspiciune. Pacienții cu simptome cardiace sau cardio-pulmonare trebuie evaluați pentru posibila apariție a miocarditei. În cazul în care se suspectează miocardita, trebuie inițiată imediat o doză mare de steroizi (prednison 1-2 mg/kg și zi sau metilprednisolon 1-2 mg/kg și zi) și trebuie efectuat cu promptitudine un consult cardiologic cu teste de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. După stabilirea unui diagnostic de miocardită, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Ulterior punerii pe piață, a fost raportat rejețul de transplant de organ solid la pacienții tratați cu inhibitori ai PD-1. Tratamentul cu nivolumab poate crește riscul de rejeț la primitorii de transplant de organ solid. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab, raportat la riscul posibil de rejeț de organ.

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH) a fost observată în relație cu utilizarea de nivolumab în monoterapie și cu utilizarea de nivolumab în asociere cu ipilimumab. Se recomandă precauție în cazul în care nivolumabul este administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab. Dacă HLH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de nivolumab sau de nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie început tratamentul pentru HLH.

Din monitorizarea pacienților cu limfom Hodgkin clasic la care s-a efectuat transplant alogen de celule stem hematopoietice (TACSH) după expunerea anterioară la nivolumab administrat pe cale intravenoasă, s-au observat cazuri de maladie acută grefă contra gazdă (MGCGa) și mortalitate asociată transplantului (MAT). Trebuie să se facă o analiză atentă a potențialelor beneficii ale TCSH și posibilului risc crescut de complicații asociate transplantului de la caz la caz. După punerea pe piață, la pacienții tratați cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă după TACSH a fost raportată instalarea rapidă a MGCG și cazuri severe de MGCG, unele cu evoluție letală. Tratamentul cu nivolumab poate crește riscul de MGCG severă și de deces la pacienți la care s-a efectuat anterior TACSH, în special la cei cu MGCG în antecedente. La acești pacienți trebuie analizat beneficiul tratamentului cu nivolumab comparativ cu riscul posibil.

Reacții legate de administrarea perfuziei (forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă)

În studiile clinice efectuate cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă sau cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă în asociere cu ipilimumab, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legată de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă sau cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă în asociere cu ipilimumab și administrat tratamentul

medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate legate de administrarea perfuziei pot fi tratați cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă sau cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă în asociere cu ipilimumab sub supraveghere atentă și utilizarea de premedicație conform cu ghidul local pentru profilaxia reacțiilor legate de administrarea perfuziei.

Precauții specifice afecțiunii

Melanom în stadiu avansat

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau metastaze leptomeningeale, boală autoimună și pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). Pacienții cu melanom ocular/uveal au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate pe melanom. În plus, din studiul CA209037 au fost excluși pacienții care au prezentat o reacție adversă de grad 4 corelată cu tratamentul anti-CTLA-4 (vezi pct. 5.1). Pacienții cu scor inițial de performanță egal cu 2, care au fost tratați pentru metastaze leptomeningeale, pacienții cu melanom ocular/uveal, boală autoimună și pacienții care au prezentat o reacție adversă de grad 3-4 corelată cu tratamentul anti-CTLA-4 anterior au fost incluși în studiul CA209172 (vezi pct. 5.1). În absența datelor pentru pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu și pentru pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a SFP pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1. Îmbunătățirea SG a fost similară între brațul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și cel tratat cu nivolumab în monoterapie la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 ($PD-L1 \geq 1\%$). Înainte de inițierea tratamentului asociat, medicii sunt sfătuiți să evalueze cu atenție caracteristicile individuale ale pacientului și ale tumorii, luând în considerare beneficiile observate și toxicitatea terapiei asociate comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Utilizarea nivolumab la pacienții cu melanom care progresează rapid

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu afecțiune care progresează rapid (vezi pct. 5.1).

Tratament adjuvant al melanomului

Nu există date referitoare la tratamentul adjuvant la pacienții cu melanom care prezintă următorii factori de risc (vezi pct. 4.5 și 5.1):

- pacienți cu antecedente de boală autoimună sau orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare,
- pacienți tratați anterior pentru melanom (cu excepția pacienților care au fost supuși intervenției chirurgicale, celor care au fost tratați cu radioterapie adjuvantă după rezecția neurochirurgicală a leziunilor sistemului nervos central și celor care au încheiat un tratament adjuvant cu interferon cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare),
- pacienți cărora li s-a administrat anterior terapie cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4 (inclusiv ipilimumab sau orice alt anticorp sau medicament care acționează specific asupra co-stimulării celulelor T sau pe calea punctelor de control),
- subiecți cu vârsta sub 18 ani.

În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale active sau boală autoimună, boală pulmonară interstițială simptomatică și pacienții cărora li s-a administrat sistemic terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu au fost excluși din studiile clinice pivot efectuate pe

NSCLC (vezi pct. 4.5 și 5.1). Pacienții cu scor inițial de performanță egal cu 2 au fost incluși în studiul CA209171 (vezi pct. 5.1). În absența datelor pentru pacienții cu boală autoimună, boală pulmonară interstițială simptomatică, metastaze cerebrale active și pacienții cărora li s-a administrat sistemică terapie imunosupresoare înainte de înrolarea în studiu, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă. În cazul NSCLC non-scuamos, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 3 luni în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu terapia cu docetaxel. Factorii asociați cu decesele timpurii au fost factorii de prognostic mai rezervat și/sau boala mai agresivă, asociate cu prezența scăzută sau absența expresiei tumorale a PD-L1 (vezi pct. 5.1).

Carcinom renal

Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab

Pacienții cu orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat (vezi pct. 4.8). Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (vezi pct. 4.2 și consultați RCP-ul pentru cabozantinib).

Cancer de cap și gât

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau carcinom de rinofaringe sau de glande salivare ca localizări tumorale primare au fost excluși din studiul clinic privind SCCHN (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu factori de prognostic mai rezervat și/sau cu boală agresivă. La pacienții cu cancer de cap și gât, a fost observat un număr mai mare de decese în primele 3 luni în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu terapia cu docetaxel. Factorii asociați cu decesele timpurii au fost valoarea scorului de performanță ECOG, boala cu progresie rapidă sub tratamentul anterior cu săruri de platină și nivel înalt de încărcătură a tumorii.

Carcinom urotelial

Tratamentul carcinomului urotelial avansat

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate pe carcinom urotelial (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 (cu excepția pacienților cu scor inițial de performanță egal cu 2 cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și care sunt considerați ineligibili pentru chimioterapie adjuvantă cu cisplatin), cu semne de boală după intervenția chirurgicală, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Carcinom scuamos esofagian

Tratamentul de primă linie al OSCC

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , orice antecedente de metastaze cerebrale coexistente, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Tratamentul OSCC după chimioterapie anterioară în prima linie

Majoritatea datelor clinice disponibile pentru carcinomul scuamos esofagian provin de la pacienți de origine asiatică (vezi pct. 5.1).

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, artera aortă sau tractul respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu OSCC. A fost observat un număr mai mare de decese în primele 2,5 luni după randomizare în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu chimioterapia. Nu au putut fi identificați factori specifici asociați cu decesele timpurii (vezi pct. 5.1).

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cei cărora nu li s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală, cei cu boală în stadiul IV rezecabilă, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru cancer esofagian și de joncțiune eso-gastrică (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de GEJ sau esofagian (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Studiul CA209649 a exclus pacienții cu status HER2-pozitiv confirmat. Pacienților cu status nedeterminat li s-a permis înrolarea în studiu și au reprezentat 40,3% dintre pacienți (vezi pct. 5.1).

OPDIVO conține polisorbate 80 (E433)

Acest medicament conține 2,5 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon a 5 ml, ceea ce este echivalent cu 5 mg/10 ml. Polisorbateii pot determina reacții alergice.

Card de atenționare pentru pacient

Toți medicii care prescriu OPDIVO trebuie să fie familiarizați cu informațiile pentru medic și recomandările privind conduita terapeutică. Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul riscurile terapiei cu OPDIVO. Pacientului i se va înmâna cardul de atenționare pentru pacient cu fiecare prescripție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Deoarece anticorpii monoclonali nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP) sau de alte enzime cu rol în metabolizarea medicamentelor, nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra acestor enzime al medicamentelor administrate concomitent să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab.

Alte forme de interacțiune

Terapie imunosupresoare sistemică

Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după începerea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după începerea tratamentului cu nivolumab nu pare să excludă răspunsul la nivolumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date din utilizarea nivolumab la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice embrionofetale (vezi pct. 5.3). Se știe că IgG4 umană traversează placenta, iar nivolumab este o IgG4; prin urmare, există posibilitatea ca nivolumab să fie transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente, inclusiv anticorpii, pot fi excretate în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. Astfel, nu se cunoaște efectul tratamentului cu nivolumab asupra fertilității la cele două sexe.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este

fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.2)

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab pe cale intravenoasă în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 4646), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 44%, 0,3% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

Siguranța nivolumab administrat pe cale subcutanată a fost similară cu profilul de siguranță cunoscut al formei farmaceutice pentru administrare intravenoasă a nivolumab, cu o reacție adversă suplimentară constând în reacție la locul de injectare (7% în brațul de tratament cu nivolumab administrat pe cale subcutanată (n = 247), comparativ cu 0% în brațul de tratament cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă (n = 245)).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în monoterapie (n = 4646) sunt prezentate în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse pentru nivolumab în monoterapie

	Nivolumab în monoterapie
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie ^a , bronșită
Rare	meningită aseptică
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Rare	limfadenită histiocitară necrotizantă (limfadenită Kikuchi)
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	limfopenie ^b , anemie ^{b,i} , leucopenie ^b , neutropenie ^{a,b} , trombocitopenie ^b
Mai puțin frecvente	eozinofilie
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^f

Tulburări endocrine	
Frecvente	hipotiroidism, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală ^j , hipopituitarism, hipofizită, diabet zaharat
Rare	cetoacidoză diabetică, hipoparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b
Frecvente	deshidratare, scădere în greutate, hipoglicemie ^b
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^g
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeală
Mai puțin frecvente	polineuropatie, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens)
Rare	sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, encefalită ^{a,k} , nevrită optică
Cu frecvență necunoscută	mielită (inclusiv mielită transversă)
Tulburări oculare	
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită
Cu frecvență necunoscută	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , afecțiuni pericardice ^h , aritmii (inclusiv aritmie ventriculară)
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială
Rare	vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee ^a , tuse
Frecvente	pneumonită ^a , revărsat pleural
Mai puțin frecvente	infiltrat pulmonar
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită ^a , stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită
Rare	ulcer duodenal, insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	hepatită, colestază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	vitiligo, xerodermie, eritem, alopecie
Mai puțin frecvente	psoriazis, rozacee, eritem polimorf, urticarie
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a,d} , sindrom Stevens-Johnson ^a
Cu frecvență necunoscută	lichen scleros ^g , alte afecțiuni lichenoidale

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^e , artralgie
Frecvente	artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică
Rare	sindrom Sjogren, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a , rabdomioliză ^{a,d}
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a
Rare	nefrită tubulointerstițială, cistită non-infecțioasă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	durere, durere toracică, edem ^l , reacție la locul de injectare ^m
Investigații diagnostice^b	
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST, hiponatremie, hipoalbuminemie, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii creatininei, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii lipazei, hiperpotasemie, creștere a valorii amilazei, hipocalcemie, hipomagneziemie, hipopotasemie, hipercalcemie
Frecvente	creștere a valorii bilirubinei totale, hipernatremie, hipermagneziemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 2 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de nivolumab în monoterapie, ci pot să includă contribuții ale bolii subiacente.

^a Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

^b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.

^c Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase și pemfigoid.

^d Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

^e Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.

^f Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

^g A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.

^h Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.

ⁱ Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de celule roșii din sânge.

^j Include insuficiență suprarenală, insuficiență corticosuprarenală acută și insuficiență corticosuprarenală secundară.

^k Include encefalită și encefalită limbică.

^l Edemul reprezintă un termen compus care include edem generalizat, edem periferic, tumefiere periferică și tumefiere.

^m Raportată într-un studiu din afara setului de date cumulat (legat de injectia subcutanată). Frecvența se bazează pe expunerea la OPDIVO soluție injectabilă în studiul CA20967T și include eritem la locul de injectare, durere la locul de aplicare, edem la locul de injectare, durere la locul de injectare, eritem la locul de aplicare, erupții cutanate tranzitorii la locul de aplicare, decolorare la locul de injectare, inflamație la locul de injectare și prurit la locul de injectare.

Nivolumab în asociere cu alte medicamente (vezi pct. 4.2)

Rezumatul profilului de siguranță

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul celorlalte medicamente pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță, înainte de inițierea tratamentului.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) pentru multiple tipuri de tumori (n = 2294), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 47 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (49%), diareea (37%), erupțiile cutanate tranzitorii (37%), greața (30%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (27%), febra (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), tusea (22%), vărsăturile (19%), constipația

(19%), artralgia (19%), durerea abdominală (19%), dispneea (18%), hipotiroidismul (16%), cefaleea (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) și amețea (10%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 67% pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), 0,7% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, s-au raportat fatigabilitate (62%), erupții cutanate tranzitorii (57%), diaree (52%), greață (42%), prurit (40%), febră (36%) și cefalee (26%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg și chimioterapie, s-au raportat anemie (32%) și neutropenie (15%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie).

Nivolumab în asociere cu chimioterapie

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie pentru multiple tipuri de tumori ($n = 1572$), perioada minimă de monitorizare variind între 7,4 și 20 luni în adenocarcinom gastric, de GEJ sau esofagian, în OSCC sau în carcinom urotelial, sau după 3 cicluri de tratament al NSCLC rezecabil, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%) și hipoalbuminemia (10%). Incidențele reacțiilor adverse de grad 3-5 au fost de 72% pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie, 1,3% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie. Durata mediană a terapiei a fost de 6,44 luni (Î 95%: 5,95, 6,80) pentru nivolumab în asociere cu chimioterapie, 4,34 luni (Î 95%: 4,04, 4,70) pentru chimioterapie în adenocarcinom gastric, de GEJ sau esofagian sau în OSCC și 7,39 luni (Î 95%: 7,06, 8,38) în carcinom urotelial. În NSCLC rezecabil, nouăzeci și trei la sută (93%) dintre pacienți au primit 3 cicluri de nivolumab în asociere cu chimioterapie.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

În setul de date provenit din administrarea nivolumab pe cale intravenoasă, în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg o dată pe zi la pacienți cu RCC ($n = 320$), perioada minimă de monitorizare fiind de 16,0 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidismul (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețea (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidismul (10,0%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 78%, 0,3% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) ($n = 2294$), nivolumab în asociere cu chimioterapie ($n = 1572$) și nivolumab în asociere cu cabozantinib ($n = 320$) sunt prezentate în Tabelul 3. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu alte medicamente

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Infecții și infestări			
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior		infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie, bronșită, conjunctivită	infecții ale tractului respirator superior, pneumonie ^a	pneumonie
Rare	meningită aseptică		
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	anemie ^{b,i} , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b	neutropenie ^b , anemie ^{b,i} , leucopenie ^b , limfopenie ^b , trombocitopenie ^b	anemie ^b , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b
Frecvente	eozinofilie	neutropenie febrilă ^a	eozinofilie
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă	eozinofilie	
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară		
Tulburări ale sistemului imunitar			
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate	hipersensibilitate, reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine)	hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente			reacție de hipersensibilitate legată de administrarea perfuziei
Rare	sarcoidoză		
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^f		
Tulburări endocrine			
Foarte frecvente	hipotiroidism		hipotiroidism, hipertiroidism
Frecvente	hipertiroidism, tiroidită, insuficiență suprarenală, hipofizită, hipopituitarism, diabet zaharat	hipotiroidism, hipertiroidism, diabet zaharat	insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică	insuficiență suprarenală, tiroidită, hipopituitarism, hipofizită	hipofizită, tiroidită
Rare	hipoparatiroidism		

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b	scădere a apetitului alimentar, hipoalbuminemie, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b	scădere a apetitului alimentar, hipolicemie ^b , hiperglicemie ^b , scădere în greutate
Frecvente	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, scădere în greutate	hipofosfatemie	deshidratare
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică		
Rare		sindrom de liză tumorală	
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^a		
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	cefalee, amețală	neuropatie periferică	disgeuzie, amețală, cefalee
Frecvente	neuropatie periferică	parestezie, amețală, cefalee	neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	polineuropatie, paralizia nervului peronier, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită, miastenia gravis		encefalită autoimună, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
Rare	sindrom Guillain-Barré, nevrită, mielită (inclusiv mielită transversă), nevrită optică	sindrom Guillain-Barré, encefalită	
Cu frecvență necunoscută		mielită (inclusiv mielită transversă), nevrită optică	
Tulburări acustice și vestibulare			
Frecvente			tinitus
Tulburări oculare			
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie	xeroftalmie, vedere încețoșată	xeroftalmie, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	uveită, episclerită	uveită	uveită
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada		
Tulburări cardiace			
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială	tahicardie, fibrilație atrială	fibrilație atrială, tahicardie
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , aritmie (inclusiv aritmie ventriculară) ^a , bradicardie	miocardită	miocardită
Cu frecvență necunoscută	afecțiuni pericardice ^b		

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări vasculare			
Foarte frecvente			hipertensiune arterială
Frecvente	hipertensiune arterială	tromboză ^{a,j} , hipertensiune arterială, vasculită	tromboză ^l
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Foarte frecvente	tuse, dispnee	tuse	disfonie, dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită ^a , embolie pulmonară ^a , revărsat pleural	pneumonită ^a , dispnee	pneumonită, embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis
Tulburări gastrointestinale			
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație	diaree ^a , stomatită, vărsături, greață, durere abdominală, constipație	diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită, durere abdominală, dispepsie
Frecvente	colită ^a , pancreatită, stomatită, gastrită, xerostomie	colită, xerostomie	colită, gastrită, durere la nivelul cavității bucale, xerostomie, hemoroizi
Mai puțin frecvente	duodenită	pancreatită	pancreatită, perforație a intestinului subțire ^a , glosodinie
Rare	perforație intestinală ^a , insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă		
Cu frecvență necunoscută		insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă	insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare			
Frecvente	hepatită		hepatită
Mai puțin frecvente		hepatită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	alopecie, vitiligo, urticarie, xerodermie, eritem,	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, hiperpigmentare cutanată, alopecie, xerodermie, eritem	alopecie, xerodermie, eritem, modificare a culorii părului
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, psoriazis, alte afecțiuni lichenoide		psoriazis, urticarie
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a,d} , lichen scleros		
Cu frecvență necunoscută			lichen scleros, alte afecțiuni lichenoid

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)	În asociere cu chimioterapie	În asociere cu cabozantinib
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^e , artralgie	durere musculo-scheletică ^e	durere musculo-scheletică ^e , artralgie, spasm muscular
Frecvente	spasme musculare, slăbiciune musculară, artrită	artralgie, slăbiciune musculară	artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a		miopatie, osteonecroză de maxilar, fistulă
Rare	spondiloartropatie, sindrom Sjogren, rabdomioliză ^a		
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Foarte frecvente			proteinurie
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a	insuficiență renală ^a	insuficiență renală, leziuni renale acute
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, nefrită	cistită non-infecțioasă, nefrită	nefrită
Rare	cistită non-infecțioasă		cistită non-infecțioasă ^g
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)	fatigabilitate, febră, edem
Frecvente	durere toracică, durere, frisoane	stare generală de rău	durere, durere toracică
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hiponatremie ^b , hiperpotasemie ^b , hipopotasemie ^b , hipercalcemie ^b , hipocalcemie ^b	hipocalcemie ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , hiponatremie ^b , creștere a valorii amilazei ^b , hipomagneziemie ^b , creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , hipopotasemie ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hiperpotasemie ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b ,	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hipopotasemie ^b , hipomagneziemie ^b , hiponatremie ^b , hipocalcemie ^b , hipercalcemie ^b , hipofosfatemie ^b , hiperpotasemie ^b , hipermagneziemie ^b , hipernatremie ^b
Frecvente	hipernatremie ^b , hipermagneziemie ^b , creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană, creștere a valorii gamma- glutamiltransferazei	hipernatremie ^b , hipercalcemie ^b , hipermagneziemie ^b	creștere a valorii colesterolemiei, hipertrigliceridemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 3 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de nivolumab în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, ci pot să includă contribuții ale bolii subiacente sau ale medicamentelor utilizate în asociere.

^a Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

- ^b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.
- ^c Eruptiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloscuamoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase, erupții cutanate nodulare și pemfigoid.
- ^d Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.
- ^e Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dursalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.
- ^f Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
- ^g A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.
- ^h Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.
- ⁱ Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de celule roșii din sânge.
- ^j Tromboza reprezintă un termen compus care include tromboză venoasă portală, tromboză venoasă pulmonară, tromboză pulmonară, tromboză aortică, tromboză arterială, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă pelvină, tromboză a venei cave, tromboză venoasă, tromboză venoasă la nivelul membrelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu alte medicamente este asociat cu reacții adverse mediate imun. În urma terapiei medicale adecvate, reacțiile adverse mediate imun au ajuns la rezoluție în majoritatea cazurilor. Oprirea definitivă a tratamentului a fost în general necesară la un procent mai mare de pacienți tratați cu nivolumab în asociere cu alte medicamente comparativ cu cei tratați cu nivolumab în monoterapie. Tabelul 4 prezintă procentul de pacienți cu reacții adverse mediate imun pentru care a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului, în funcție de schema de tratament utilizată. În plus, pentru pacienții care au prezentat un eveniment, Tabelul 4 prezintă procentul de pacienți pentru care a fost necesară corticoterapia în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic), în funcție de schema de tratament utilizată. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

Tabelul 4: Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului sau care au necesitat corticoterapie în doze mari în funcție de schema de tratament utilizată (nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), nivolumab în asociere cu chimioterapie sau nivolumab în asociere cu cabozantinib)

	Nivolumab în monoterapie %	Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) %	Nivolumab în asociere cu chimioterapie %	Nivolumab în asociere cu cabozantinib %
Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului				
Pneumonită	1,4	2,4	1,8	2,5
Colită	1,2	6	1,8	2,5
Hepatită	1,1	5	0,8	4,1
Nefrită și disfuncție renală	0,3	1,2	3,3	0,6
Endocrinopatii	0,5	2,3	0,6	1,3
Reacții cutanate	0,8	1,0	1,0	2,2
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,1	0,3	1,8	0

	Nivolumab în monoterapie %	Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) %	Nivolumab în asociere cu chimioterapie %	Nivolumab în asociere cu cabozantinib %
Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari^{a,b}				
Pneumonită	65	59	58	56
Colită	14	31	8	8
Hepatită	21	36	8	23
Nefrită și disfuncție renală	22	27	7	9
Endocrinopatii	5	19	5	4,2
Reacții cutanate	3,3	8	6	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	18	16	22	0

^a echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic

^b frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediată imun

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale și infiltratului pulmonar, a fost de 3,3% (155/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 0,9% (42/4646) și, respectiv, 1,7% (77/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,7% (33/4646) și, respectiv, < 0,1% (1/4646) dintre pacienți. Șase pacienți (0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 15,1 săptămâni (interval: 0,7-85,1). Rezoluția s-a obținut la 107 pacienți (69,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,7 săptămâni (interval: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ denotă o observație cenzurată.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,5% (150/2294). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,2% (74/2294), 1,1% (26/2294) și, respectiv, 0,3% (8/2294) dintre pacienți. Patru pacienți (0,2%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0,1-56,8). Rezoluția s-a obținut la 124 pacienți (82,7%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1-149,3⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 4,3% (67/1572). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,1%, (33/1572), 0,9% (14/1572) și, respectiv, 0,2% (3/1572) dintre pacienți. Doi pacienți (0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 25 săptămâni (interval: 1,6-96,9). Rezoluția s-a obținut la 48 pacienți (71,6%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,4 săptămâni (interval: 0,3⁺-121,3⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 5,6% (18/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 1,9% (6/320) și, respectiv, 1,6% (5/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 26,9 săptămâni (interval: 12,3-74,3 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 14 pacienți (77,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 7,5 săptămâni (interval: 2,1-60,7⁺ săptămâni).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența diareei, colitei sau defecațiilor frecvente a fost de 15,4% (716/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 9,9% (462/4646), și, respectiv, 4,0% (186/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și 4 au fost raportate la 1,4% (67/4646) și, respectiv, < 0,1% (1/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 8,3 săptămâni (interval: 0,1-115,6). Rezoluția s-a obținut la 639 pacienți (90,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,9 săptămâni (interval: 0,1-124,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența diareei sau colitei a fost de 27,3% (626/2294). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 8,5% (194/2294), 6,5% (150/2294) și, respectiv, 0,2% (4/2294) dintre pacienți. Un pacient (< 0,1%) a avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-48,9). Rezoluția s-a obținut la 567 pacienți (91%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,7 săptămâni (interval: 0,1-159,4⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, incidența diareei sau colitei a fost de 46,7%, incluzând cazuri de grad 2 (13,6%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (0,4%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența diareei sau colitei a fost de 24,0% (377/1572). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 7,3% (115/1572), 3,2% (51/1572) și, respectiv, 0,4% (6/1572) dintre pacienți. Un pacient (< 0,1%) a avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 4,4 săptămâni (interval: 0,1-93,6). Rezoluția s-a obținut la 329 pacienți (87,7%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 1,6 săptămâni (interval: 0,1-212,3⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența diareei, colitei, defecațiilor frecvente sau enteritei a fost de 59,1% (189/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 25,6% (82/320) și, respectiv, 6,3% (20/320) dintre pacienți. Cazuri de grad 4 au fost raportate la 0,6% (2/320). Intervalul median până la debut a fost de 12,9 săptămâni (interval: 0,3-110,9 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 143 pacienți (76,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,9 săptămâni (interval: 0,1-139,7⁺ săptămâni).

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 8,0% (371/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 4,3% (200/4646) și, respectiv, 1,8% (82/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,6% (74/4646) și, respectiv, 0,3% (15/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 10,6 săptămâni (interval: 0,1-132,0). Rezoluția s-a obținut la 298 pacienți (81,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1-126,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 19,3% (442/2294). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,5% (104/2294), 7,5% (171/2294) și, respectiv, 1,1% (25/2294) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2 luni (interval: 0,0-36,6). Rezoluția s-a obținut la 388 pacienți (88,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,4 săptămâni (interval: 0,1-175,9⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 30,1%, incluzând cazuri de grad 2 (6,9%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (1,8%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 18,6% (293/1572). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 5,6% (88/1572), 2,9% (45/1572) și, respectiv, < 0,1% (1/1572) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 7,7 săptămâni (interval: 0,1-99,0). Rezoluția s-a obținut la 231 pacienți (79,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 7,4 săptămâni (interval: 0,4-240,0⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 41,6% (133/320). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) și, respectiv, 0,6% (2/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 8,3 săptămâni (interval: 0,1-107,9 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 101 pacienți (75,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,6 săptămâni (interval: 0,1-89,3⁺ săptămâni).

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 2,6% (121/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 1,5% (69/4646) și, respectiv, 0,7% (32/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,4% (18/4646) și, respectiv, < 0,1% (2/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-79,1). Rezoluția s-a obținut la 80 pacienți (69,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 8,0 săptămâni (interval: 0,3-79,1⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 5,9% (135/2294). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,2% (50/2294), 0,9% (20/2294) și, respectiv, 0,5% (11/2294) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,0-34,8). Rezoluția s-a obținut la 104 pacienți (75,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1-172,1⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 10,8% (170/1572). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,1% (64/1572), 1,5% (24/1572) și, respectiv, 0,1% (2/1572) dintre pacienți. Doi pacienți (0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 6,9 săptămâni (interval: 0,1-60,7). Rezoluția s-a obținut la 111 pacienți (65,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 11,6 săptămâni (interval: 0,1-226,0⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența nefritei, nefritei mediate imun, insuficienței renale, leziunilor renale acute, creșterii valorii creatininei serice sau creșterii valorii ureei serice a fost de 10,0% (32/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 3,4% (11/320) și, respectiv, 1,3% (4/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 14,2 săptămâni (interval: 2,1-87,1 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 18 pacienți (58,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,1 săptămâni (interval: 0,6-90,9⁺ săptămâni).

Endocrinopatii mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența tulburărilor tiroidiene, inclusiv hipotiroidism sau hipertiroidism, a fost de 13,0% (603/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 6,6% (305/4646) și, respectiv, 6,2% (290/4646) dintre pacienți. Tulburări tiroidiene de grad 3 au fost raportate la 0,2% (8/4646) dintre pacienți. Au fost raportate hipofizită (3 cazuri de grad 1, 7 cazuri de grad 2, 9 cazuri de grad 3 și 1 caz de grad 4), hipopituitarism (6 cazuri de grad 2 și 1 caz de grad 3), insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută și scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină) (2 cazuri de grad 1, 23 cazuri de grad 2 și 11 cazuri de grad 3), diabet zaharat (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) (1 caz de grad 1, 3 cazuri de grad 2 și 8 cazuri de grad 3 și 2 cazuri de grad 4). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 11,1 săptămâni (interval: 0,1-126,7). Rezoluția s-a obținut la 323 pacienți (48,7%). Intervalul median până la obținerea rezoluției a fost de 48,6 săptămâni (interval: 0,4-204,4⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 22,9% (526/2294). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 12,2% (281/2294) și, respectiv, 1,0% (24/2294) dintre pacienți. Hipofizita de grad 2 și grad 3 (inclusiv hipofizită limfocitară) a survenit la 2,0% (45/2294) și, respectiv, 1,6% (37/2294) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,7% (16/2294) și, respectiv, 0,5% (11/2294) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută, scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină și insuficiență suprarenală mediată imun) a survenit la 2,7% (62/2294), 1,7% (39/2294) și, respectiv, 0,2% (4/2294) dintre pacienți. Diabetul zaharat de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) a survenit la < 0,1% (1/2294), 0,3% (8/2294), 0,2% (5/2294) și, respectiv, 0,3% (6/2294) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,1 luni (interval: 0,0-28,1). Rezoluția s-a obținut la 254 pacienți (39,1%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3 și 257,1⁺ săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 12,7% (199/1572). Tulburare tiroidiană de grad 2 a fost raportată la 6,2% (97/1572) dintre pacienți. Hipofizita de grad 3 a survenit la 0,1% (2/1572) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,2% (3/1572) și, respectiv, 0,3% (4/1572) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 a survenit la 0,6% (9/1572), 0,2% (3/1572) și, respectiv, < 0,1% (1/1572) dintre pacienți. A fost raportat diabet zaharat, inclusiv diabet zaharat de tip 1, diabet zaharat de tip 1 fulminant și cetoacidoză diabetică (3 cazuri de grad 2, 2 cazuri de grad 3 și 1 caz de grad 4). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 14,7 săptămâni (interval: 1,1-124,3). Rezoluția s-a obținut la 81 pacienți (37,2%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 233,6⁺ săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 43,1% (138/320). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 0,9% (3/320) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 0,6% (2/320) dintre pacienți, în toate cazurile fiind de grad 2. Insuficiența suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară) a survenit la 4,7% (15/320) dintre pacienți. Cazuri de insuficiență suprarenală de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2,2% (7/320) și, respectiv, 1,9% (6/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 12,3 săptămâni (interval: 2,0-89,7 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 50 pacienți (35,2%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,9 și 132,0⁺ săptămâni.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 30,0% (1396/4646). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1, raportate la 22,8% (1060/4646) dintre pacienți. Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 5,9% (274/4646) și, respectiv, 1,3% (62/4646) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,7 săptămâni (interval: 0,1-121,1). Rezoluția s-a obținut la 896 pacienți (64,6%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 20,1 săptămâni (interval: 0,1-192,7⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 45,2% (1038/2294). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 13,6% (312/2294), 4,4% (102/2294) și, respectiv, < 0,1% (2/2294) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,8 luni (interval: 0,0-33,8). Rezoluția s-a obținut la 724 pacienți (70%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 11,3 săptămâni (interval: 0,1-268,7⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 65,2%, incluzând cazuri de grad 2 (20,3%) și grad 3 (7,8%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 25,6% (402/1572). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 6,2% (97/1572) și, respectiv, 2,5% (39/1572) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 7,0 săptămâni (interval: 0,1-97,4). Rezoluția s-a obținut la 273 pacienți (68,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,3 săptămâni (interval: 0,1-258,7⁺).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 62,8% (201/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 10,6% (34/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,14 săptămâni (interval: 0,1-104,4 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 137 pacienți (68,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 18,1 săptămâni (interval: 0,1-130,6⁺ săptămâni).

Au fost observate cazuri rare de SSJ și NET, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Reacții legate de administrarea perfuziei (forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă)

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,0% (188/4646), inclusiv 9 cazuri de grad 3 și 3 cazuri de grad 4.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,8% (110/2294). Cazuri de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,0% (47/2294), 2,5% (57/2294), 0,2% (5/2294) și, respectiv, < 0,1% (1/2294) dintre pacienți. În rândul pacienților cu MPM cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 12%.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 8,5% (134/1572). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,8% (76/1572), 1,1% (18/1572) și, respectiv, 0,2% (3/1572) dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 2,5% (8/320). Pentru toți cei 8 pacienți, severitatea a fost de grad 1 sau 2. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 0,3% (1/320) dintre pacienți.

Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice atunci când nivolumab este utilizat în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți cu RCC netratați anterior, cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, au fost observate cu incidență mai mare creșteri de grad 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT (10,1%) și ale valorilor serice ale AST (8,2%), comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. La pacienții cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST (n=85): intervalul median până la debut a fost de 10,1 săptămâni (interval: 2,0 până la 106,6 săptămâni), 26% dintre pacienți au utilizat corticosteroizi pentru o durată mediană de 1,4 săptămâni (interval: 0,9 până la 75,3 săptămâni), iar rezoluția până la gradele 0-1 a survenit la 91% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,3 săptămâni (interval: 0,4 până la 108,1⁺ săptămâni). În rândul celor 45 pacienți cu creșteri de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST, la care s-a reluat administrarea în monoterapie fie a nivolumab (n = 10) sau a cabozantinib (n = 10), sau la care s-a reluat administrarea ambelor medicamente (n = 25), recurența creșterilor de grad ≥ 2 ale valorilor serice ale ALT sau AST a fost observată la 3 pacienți tratați cu OPDIVO, 4 pacienți tratați cu cabozantinib și la 8 pacienți tratați atât cu OPDIVO cât și cu cabozantinib.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, procentul de pacienți care a prezentat o modificare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,4% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,7% pentru trombocitopenie, 0,7% pentru leucopenie, 8,7% pentru limfopenie, 0,9% pentru neutropenie, 1,7% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 2,6% pentru creșterea valorii serice a AST, 2,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 0,8% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 0,7% pentru creșterea valorii creatininei, 2,0% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 3,8% pentru creșterea valorii amilazei, 6,9% pentru creșterea valorii lipazei, 4,7% pentru hiponatremie, 1,6% pentru hiperpotasemie, 1,3% pentru hipopotasemie, 1,1% pentru hipercalcemie, 0,6% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 0,6% pentru hipocalcemie, 0,6% pentru hipoalbuminemie și < 0,1% pentru hipernatremie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 4,8% pentru anemie, 1,4% pentru trombocitopenie, 2,1% pentru leucopenie, 7,0% pentru limfopenie, 3,2% pentru neutropenie, 2,8% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 7,0% pentru creșterea valorii serice a AST, 8,1% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,7% pentru creșterea

valorii creatininei, 5,8% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 8,2% pentru creșterea valorii amilazei, 16,3% pentru creșterea valorii lipazei, 0,7% pentru hipocalcemie, 0,2% pentru hipernatremie, 0,9% pentru hipercalcemie, 1,9% pentru hiperpotasemie, 0,5% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 3,2% pentru hipopotasemie și 9,2% pentru hiponatremie.

În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, un procent mai mare de pacienți a prezentat o agravare față de momentul inițial a creșterii valorii serice a ALT până la anomalii de grad 3 sau 4 (15,3%).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu chimioterapie, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 15,8% pentru anemie, 6,9% pentru trombocitopenie, 12,2% pentru leucopenie, 14,6% pentru limfopenie, 27,6% pentru neutropenie, 2,4% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 3,4% pentru creșterea valorii serice a AST, 2,6% pentru creșterea valorii serice a ALT, 2,0% pentru creșterea valorii bilirubinei, 1,4% pentru creșterea valorii creatininei, 4,5% pentru creșterea valorii amilazei, 5,2% pentru creșterea valorii lipazei, 0,5% pentru hipernatremie, 8,8% pentru hiponatremie, 1,9% pentru hiperpotasemie, 5,6% pentru hipopotasemie, 0,8% pentru hipercalcemie, 1,9% pentru hipocalcemie, 1,5% pentru hipermagneziemie, 2,9% pentru hipomagneziemie, 3,5% pentru hiperglicemie și 0,7% pentru hipoglicemie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu cabozantinib, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,5% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,3% pentru trombocitopenie, 0,3% pentru leucopenie, 7,5% pentru limfopenie, 3,5% pentru neutropenie, 3,2% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 8,2% pentru creșterea valorii serice a AST, 10,1% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,3% pentru creșterea valorii creatininei, 11,9% pentru creșterea valorii amilazei, 15,6% pentru creșterea valorii lipazei, 3,5% pentru hiperglicemie, 0,8% pentru hipoglicemie, 2,2% pentru hipocalcemie, 0,3% pentru hipercalcemie, 5,4% pentru hiperpotasemie, 4,2% pentru hipermagneziemie, 1,9% pentru hipomagneziemie, 3,2% pentru hipopotasemie, 12,3% pentru hiponatremie și 21,2% pentru hipofosfatemie.

Imunogenitate

Forma farmaceutică pentru administrare subcutanată

Dintre cei 202 pacienți tratați cu nivolumab soluție injectabilă și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab asociați tratamentului, aproximativ 23% (46/202) au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-nivolumab, printr-un test de electrochemiluminiscență (ECL), și 1% (2/202) au prezentat anticorpi neutralizanți anti-nivolumab. Incidența anticorpilor anti-hialuronidază PH20 umană recombinantă (anti-rHuPH20) asociați tratamentului, la pacienții tratați cu nivolumab soluție injectabilă, a fost de 8,8% (19/215).

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Dintre cei 3529 pacienți tratați cu nivolumab în monoterapie în doză de 3 mg/kg sau 240 mg la fiecare 2 săptămâni și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament asociați tratamentului, 328 pacienți (9,3%) au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament, cu un număr de 21 pacienți (0,6%) cu rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți.

Administrarea concomitentă cu chimioterapie nu a afectat imunogenitatea nivolumab. În rândul pacienților tratați cu nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament asociați tratamentului, 7,5% au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament, cu un procent de 0,5% dintre pacienți cu rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 26,0% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 24,9% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni

și de 37,8% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. Incidența anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab a fost de 0,8% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 1,5% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și de 4,6% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. În rândul pacienților care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a variat între 6,3 și 13,7%, iar anticorpii neutralizanți anti-ipilimumab au variat între 0 și 0,4%.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 33,8%, iar incidența anticorpilor neutralizanți a fost de 2,6%. În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a fost de 7,5%, iar a anticorpilor neutralizanți a fost de 1,6%.

Deși clearance-ul nivolumab a crescut cu 20% în prezența anticorpilor anti-nivolumab, nu au existat dovezi de pierdere a eficacității sau de modificare a profilului de toxicitate în prezența anticorpilor anti-nivolumab în urma analizelor farmacocinetice și a celor de tip expunere-răspuns atât în cazul monoterapiei cât și al tratamentului asociat.

Vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la cei care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru OC sau GEJC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1). Datele provenite de la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H cu vârsta de 75 ani sau peste sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, datele provenite de la pacienții cu RCC cu vârsta de 75 ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică sau renală

În studiul clinic pentru NSCLC non-scuamos (CA209057), profilul de siguranță al pacienților cu insuficiență renală sau hepatică inițială a fost comparabil cu cel al populației generale. Aceste rezultate trebuie să fie interpretate cu atenție având în vedere numărul mic de subiecți din subgrupuri.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și se va institui imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, inhibitori ai PD-1/PDL-1 (proteina 1/ ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate), codul ATC: L01FF01.

OPDIVO soluție injectabilă conține substanța activă nivolumab, care asigură efectul terapeutic al acestui medicament, și hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), o enzimă utilizată pentru a crește dispersia și absorbția substanțelor combinate în această formă farmaceutică atunci când sunt administrate subcutanat.

Mecanism de acțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman (HuMAb, *human monoclonal antibody*) de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, care s-a demonstrat că este implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea exercitată asupra legării PD-1 de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2. În modelele murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Inhibarea mediată de utilizarea în asociere a nivolumab (anti-PD-1) și ipilimumab (anti-CTLA-4) determină obținerea unor răspunsuri anti-tumorale mai bune la pacienții cu melanom metastazat. În modelele tumorale murine singenice, blocada dublă a PD-1 și CTLA-4 a dus la activitate anti-tumorală sinergică.

Eficacitate și siguranță clinică

Forma farmaceutică pentru administrare subcutanată

Rezultatele unor analize farmacocinetice de tip punte bazate pe simulare au arătat că, pentru toate tipurile de tumori solide evaluate, schemele de tratament pentru nivolumab administrat pe cale subcutanată (600 mg la fiecare 2 săptămâni și 1200 mg la fiecare 4 săptămâni) au produs expuneri care au fost non-inferioare (raport al mediilor geometrice > 1) celor obținute cu schemele de tratament aprobate pentru nivolumab administrat pe cale intravenoasă (240 mg la fiecare 2 săptămâni și 480 mg la fiecare 4 săptămâni). Expunerile calculate pe baza mediilor geometrice au fost, de asemenea, sub cele obținute cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă în doză de 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, o schemă de tratament care s-a dovedit în studiile clinice a fi sigură.

Profilul de siguranță clinică pentru nivolumab administrat pe cale subcutanată a fost comparabil cu cel pentru nivolumab administrat pe cale intravenoasă.

Melanom

Tratamentul melanomului în stadiu avansat

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu dacarbazină (CA209066)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209066). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) netratați anterior, cu melanom confirmat, în stadiul III sau IV, cu status BRAF negativ și un scor de performanță ECOG de

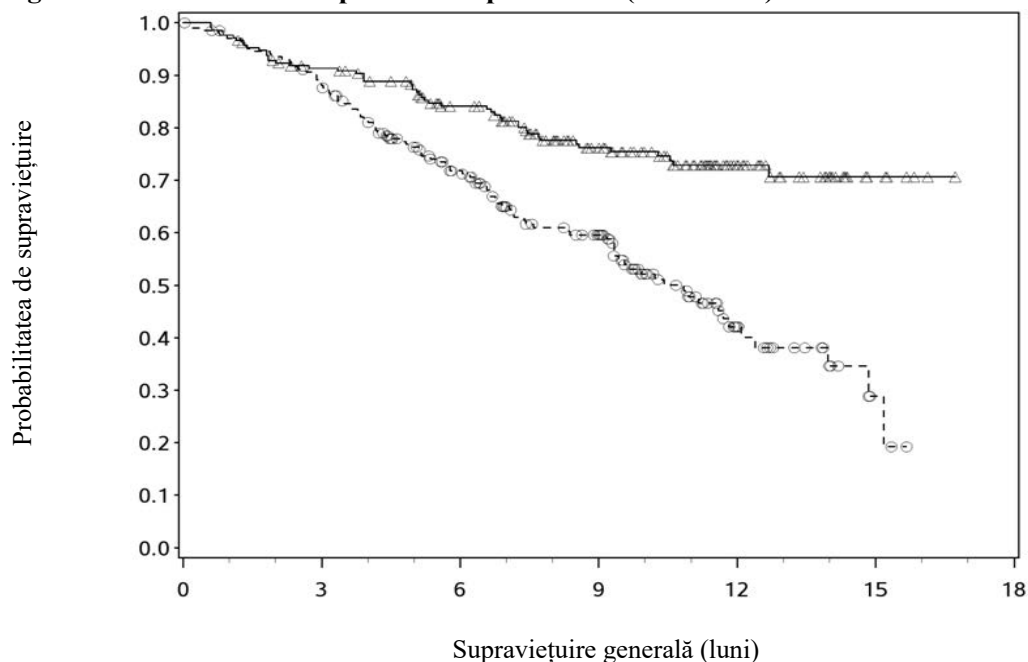
0 sau 1. Pacienții cu boală autoimună activă, melanom ocular sau metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu.

În total, 418 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab (n = 210) intravenos pe durata a 60 minute în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau dacarbazină (n = 208) în doză de 1 000 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 și de stadiul M (M0/M1a/M1b și M1c). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Continuarea tratamentului după progresia bolii a fost permisă pentru pacienții care au prezentat un beneficiu clinic și care nu au avut evenimente adverse semnificative la medicamentul de studiu, conform evaluării de către investigator. Evaluările tumorale, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni în primul an și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și rata de răspuns obiectiv (RRO), conform evaluării de către investigator.

Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 18-87), 59% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 99,5% au fost de rasă caucaziană. Majoritatea pacienților au avut un scor de performanță ECOG de 0 (64%) sau 1 (34%). Un procent de 61% dintre pacienți a avut boală în stadiul M1c la înrolarea în studiu. Un procent de 74% dintre pacienți a avut melanom cutanat și 11% melanom la nivelul mucoaselor; 35% dintre pacienți au avut melanom PD-L1 pozitiv ($\geq 5\%$ expresie la nivelul membranei celulelor tumorale). La un procent de 16% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă; cel mai frecvent tratament adjuvant a fost interferon (9%). Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de metastaze cerebrale, iar 37% dintre pacienți au avut un nivel inițial al lactat dehidrogenazei (LDH) mai mare decât LSVN la înrolarea în studiu.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209066)



Număr de subiecți la risc

			Nivolumab			
210	185	150	105	45	8	0
			Dacarbazină			
208	177	123	82	22	3	0

----△---- Nivolumab (evenimente: 50/210), valoare mediană și ÎÎ 95%: N.A.

---○--- Dacarbazină (evenimente: 96/208), valoare mediană și ÎÎ 95%: 10,84 (9,33, 12,09)

Beneficiul observat privind SG a fost demonstrat constant pentru subgrupuri de pacienți stabilite în funcție de scorul de performanță ECOG inițial, de stadiul M, de antecedentele de metastaze cerebrale și de valoarea inițială a LDH. Beneficiul privind supraviețuirea a fost observat indiferent dacă pacienții au avut tumori clasificate ca PD-L1 negativ sau PD-L1 pozitiv (valoarea limită a expresiei la nivelul membranei tumorale de 5% sau 10%).

Datele disponibile indică faptul că debutul efectului nivolumab este întârziat astfel încât poate dura 2-3 luni până la apariția beneficiului nivolumab superior chimioterapiei.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazină (n = 208)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Riscul relativ		0,42
ÎÎ 99,79%		(0,25, 0,73)
ÎÎ 95%		(0,30, 0,60)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	Nu a fost atinsă	10,8 (9,33, 12,09)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
La 12 luni	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazină (n = 208)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Riscul relativ		0,43
ÎÎ 95%		(0,34, 0,56)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
La 12 luni	41,8 (34,0, 49,3)	Nu este disponibilă
Răspunsul obiectiv		
(ÎÎ 95%)	84 (40,0%) (33,3, 47,0)	29 (13,9%) (9,5, 19,4)
Raportul probabilităților (OR, odds ratio) (ÎÎ 95%)		4,06 (2,52, 6,54)
Valoarea p		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Răspuns parțial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Boală stabilă (BS)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” denotă o observație cenzurată.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu chimioterapia (CA209037)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în doză de 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209037). Studiul a înrolat pacienți adulți care au prezentat progresia bolii în timpul tratamentului cu ipilimumab sau ulterior acestuia, iar în cazul pacienților cu mutația BRAF V600, aceștia au prezentat, de asemenea, progresia bolii în timpul tratamentului cu un inhibitor al kinazei BRAF sau ulterior acestuia. Pacienții cu boli autoimune active, melanom ocular, metastaze cerebrale sau leptomeningeale active sau istoric documentat de reacții adverse de grad înalt legate de tratamentul cu ipilimumab (grad 4 conform CTCAE v4.0), cu excepția cazurilor de greață, fatigabilitate, reacții legate de administrarea perfuziei sau endocrinopatii, care au ajuns la rezoluție, au fost excluși din studiu.

În total, 405 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie tratament cu nivolumab (n = 272) administrat intravenos pe durata a 60 minute în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, fie chimioterapie (n = 133) care a constat, în funcție de decizia investigatorului, fie din dacarbazină (1000 mg/m² la fiecare 3 săptămâni), fie din carboplatină (ASC 6 la fiecare 3 săptămâni) și paclitaxel (175 mg/m² la fiecare 3 săptămâni). Randomizarea a fost stratificată în funcție de BRAF și statusul tumoral al PD-L1 și de cel mai bun răspuns la terapia anterioară cu ipilimumab.

Parametrii rezultatului co-principal de eficacitate la primii 120 pacienți tratați cu nivolumab au fost RRO confirmată, determinată de către Comitetul Independent de Recenzie a Evaluărilor Radiologice (IRRC, *Independent Radiology Review Committee*) folosind criteriile RECIST, versiunea 1.1 și

evaluarea comparativă a SG pentru nivolumab și chimioterapie. Parametrii suplimentari ai acestui rezultat au inclus durata și momentul apariției răspunsului.

Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 23-88). Un procent de 64% dintre pacienți a fost de sex masculin și 98% au fost de rasă caucaziană. Scorurile de performanță ECOG au fost de 0 la 61% dintre pacienți și de 1 la 39% dintre aceștia. Majoritatea pacienților (75%) au avut, la înrolarea în studiu, boală în stadiul M1c. Un procent de 73% dintre pacienți a avut melanom cutanat și 10% melanom la nivelul mucoaselor. Numărul de scheme terapeutice sistemice administrate anterior a fost de 1 la 27% dintre pacienți, 2 la 51% dintre pacienți și > 2 la 21% dintre pacienți. Un procent de 22% dintre pacienți a avut tumori la care s-a identificat status pozitiv pentru mutația BRAF și 50% dintre pacienți au avut tumori care au fost considerate cu status PD-L1 pozitiv. Un procent de 64% dintre pacienți nu a avut anterior niciun beneficiu clinic (RC/RP sau BS) în timpul tratamentului cu ipilimumab. Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între grupuri, cu excepția procentului de pacienți cu antecedente de metastaze cerebrale (19% și 13% în grupul de tratament cu nivolumab și, respectiv, chimioterapie) și a celor cu valori ale LDH peste LSVN la momentul inițial (51% și, respectiv, 35%).

La momentul acestei analize finale a RRO, au fost examinate rezultatele provenite de la 120 pacienți care au fost tratați cu nivolumab și de la 47 pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie monitorizată timp de minimum 6 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Cel mai bun răspuns global, intervalul de timp până la obținerea răspunsului și durata răspunsului (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chimioterapie (n = 47)
Răspunsul obiectiv confirmat (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(ÎI 95%)	(23,5, 40,8)	(3,5, 23,1)
Răspuns complet (RC)	4 (3,3%)	0
Răspuns parțial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Boală stabilă (BS)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă	3,6 (Nu este disponibilă)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Datele disponibile indică faptul că debutul efectului nivolumab este întârziat astfel încât pot trece 2-3 luni până la apariția beneficiului nivolumab superior chimioterapiei.

Analiza actualizată (perioadă de monitorizare de 24 luni)

La nivelul tuturor pacienților randomizați, RRO a fost de 27,2% (ÎI 95%: 22,0, 32,9) în grupul tratat cu nivolumab și de 9,8% (ÎI 95%: 5,3, 16,1) în grupul cu chimioterapie. Duratele mediane ale răspunsului au fost de 31,9 luni (interval: 1,4⁺-31,9) și, respectiv, de 12,8 luni (interval: 1,3⁺-13,6⁺). Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,03 (ÎI 95%: 0,78, 1,36). RRO și SFP au fost evaluate de IRRC conform criteriilor RECIST versiunea 1.1.

Nu au fost diferențe semnificative statistic între tratamentul cu nivolumab și chimioterapie în cadrul analizei finale privind SG. Analiza principală privind SG nu a fost ajustată pentru terapiile ulterioare, 54 (40,6%) dintre pacienții din brațul cu chimioterapie fiind tratați ulterior cu anti-PD1. Rezultatele privind SG pot fi afectate de renunțarea la tratament, terapii subsecvente neechilibrate și diferențele existente între factorii inițiali. În brațul de tratament cu nivolumab, au fost mai mulți pacienți cu

factori de prognostic nefavorabil (concentrație crescută a LDH și metastaze cerebrale) decât în brațul tratat cu chimioterapie.

Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF: Răspunsurile obiective la nivolumab (conform definiției criteriului final co-principal) au fost observate la pacienții cu melanom cu sau fără mutație BRAF. RRO în subgrupul cu mutații BRAF a fost de 17% (ÎÎ 95%: 8,4, 29,0) pentru pacienții tratați cu nivolumab și de 11% (ÎÎ 95%: 2,4, 29,2) pentru pacienții tratați cu chimioterapie, iar în subgrupul cu status BRAF negativ a fost de 30% (ÎÎ 95%: 24,0, 36,7) și, respectiv, de 9% (ÎÎ 95%: 4,6, 16,7).

Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,58 (ÎÎ 95%: 0,87, 2,87) în cazul pacienților cu mutație BRAF și de 0,82 (ÎÎ 95%: 0,60, 1,12) în cazul pacienților fără mutație BRAF. Riscul relativ aferent SG pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,32 (ÎÎ 95%: 0,75, 2,32) în cazul pacienților cu mutație BRAF și de 0,83 (ÎÎ 95%: 0,62, 1,11) în cazul pacienților cu status BRAF negativ.

Eficacitatea în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii: Au fost observate răspunsuri obiective la tratamentul cu nivolumab indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Rolul acestui biomarker (expresia PD-L1 la nivelul tumorii) nu a fost, însă, complet elucidat.

La pacienții cu nivel al expresiei PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii, RRO a fost de 33,5% pentru nivolumab (n = 179; ÎÎ 95%: 26,7, 40,9) și de 13,5% pentru chimioterapie (n = 74; ÎÎ 95%: 6,7, 23,5). În cazul pacienților cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii, RRO conform evaluării IRRC a fost de 13,0% (n = 69; ÎÎ 95%: 6,1, 23,3) și, respectiv, de 12,0% (n = 25; ÎÎ 95%: 2,5, 31,2).

Riscul relativ aferent SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 0,76 (ÎÎ 95%: 0,54, 1,07) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii și de 1,92 (ÎÎ 95%: 1,05, 3,5) la pacienții cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii.

Riscul relativ aferent SG pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 0,69 (ÎÎ 95%: 0,49, 0,96) la pacienții cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul tumorii și de 1,52 (ÎÎ 95%: 0,89, 2,57) la pacienți cu nivel al expresiei PD-L1 $< 1\%$ la nivelul tumorii.

Aceste analize la nivel de subgrup trebuie interpretate cu prudență, având în vedere dimensiunea redusă a subgrupurilor și lipsa unei diferențe semnificative statistic în ceea ce privește SG la nivelul populației randomizate totale.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază I, deschis, de creștere a dozei (MDX1106-03)

Siguranța și profilul de tolerabilitate al nivolumab au fost investigate într-un studiu de fază I, deschis, de creștere a dozei care a înrolat pacienți cu tipuri tumorale diferite, inclusiv melanom malign. Dintre cei 306 pacienți tratați anterior înrolați în studiu, 107 au avut melanom și au fost tratați cu nivolumab în doză de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg sau 10 mg/kg timp de maxim 2 ani. În cadrul acestei populații de pacienți, răspunsul obiectiv a fost raportat la 33 pacienți (31%) cu o durată mediană a răspunsului de 22,9 luni (ÎÎ 95%: 17,0, NR). SFP mediană a fost de 3,7 luni (ÎÎ 95%: 1,9, 9,3). SG mediană a fost de 17,3 luni (ÎÎ 95%: 12,5, 37,8), iar ratele estimate ale SG au fost de 42% (ÎÎ 95%: 32, 51) la 3 ani, de 35% (ÎÎ 95%: 26, 44) la 4 ani și de 34% (ÎÎ 95%: 25, 43) la 5 ani (perioadă de monitorizare de minimum 45 luni).

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209172)

Studiul CA209172 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu melanom metastazat în stadiul III (nerezecabil) sau stadiul IV, după tratamentul anterior cu o schemă terapeutică ce conține un anticorp monoclonal anti-CTLA-4. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 1 008 pacienți tratați, 103 (10%) au avut melanom ocular/uveal, 66 (7%) au avut un scor de

performanță ECOG egal cu 2, 165 (16%) au avut metastaze SNC asimptomatice, incluzând pacienți tratați și netratați pentru metastazele SNC, 13 (1,3%) au fost pacienți tratați pentru metastaze leptomeningeale, 25 (2%) au avut boală autoimună și 84 (8%) au prezentat evenimente adverse (EA) mediate imun de grad 3-4 la tratamentul anti-CTLA-4 anterior. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe ratele de răspuns la săptămâna 12 conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 7.

Tabelul 7: Rata de răspuns la săptămâna 12 - toți pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns și în funcție de subgrup (CA209172)

	Total	Melanom ocular/uveal	SP ECOG 2	Metastază SNC	Boală autoimună	EAmi de grad 3-4 la anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Răspunsurile au fost evaluate conform criteriilor RECIST 1.1 pentru 588/1008 (58,3%) dintre pacienții care au continuat tratamentul până la săptămâna 12 și care au efectuat o analiză imagistică de monitorizare la săptămâna 12.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab sau nivolumab în monoterapie comparativ cu ipilimumab în monoterapie (CA209067)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg sau a nivolumab 3 mg/kg comparativ cu ipilimumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209067). Diferențele dintre cele două grupuri cu nivolumab au fost evaluate descriptiv. Studiul a înrolat pacienți adulți cu melanom confirmat, nerezecabil, în stadiul III sau IV. A fost necesar ca pacienții să aibă un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Au fost înrolați pacienți cărora nu li s-a administrat anterior terapie antineoplazică sistemică pentru melanomul nerezecabil sau metastazat. Tratamentul adjuvant sau neoadjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost încheiat cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare. Pacienți cu boală autoimună activă, melanom ocular/uveal sau metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu.

În total, 945 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 314), nivolumab în monoterapie (n = 316) sau ipilimumab în monoterapie (n = 315). Pacienților din brațul de tratament cu terapie asociată li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg pe durata a 60 minute și ipilimumab 3 mg/kg pe durata a 90 minute, administrate intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmate de nivolumab 3 mg/kg în monoterapie la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în monoterapie li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Pacienților din brațul comparator li s-a administrat ipilimumab 3 mg/kg și placebo similar nivolumab intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze urmate de placebo la fiecare 2 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul expresiei PD-L1 ($\geq 5\%$ comparativ cu $< 5\%$ expresie la nivelul membranei celulelor tumorale), de statusul mutației BRAF și de stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, Comitetul American Comun pentru Cancer). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și ulterior la fiecare 6 săptămâni pe durata primului an și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Parametrii rezultatului principal au fost supraviețuirea fără progresia bolii și SG. RRO și durata răspunsului au fost de asemenea evaluate.

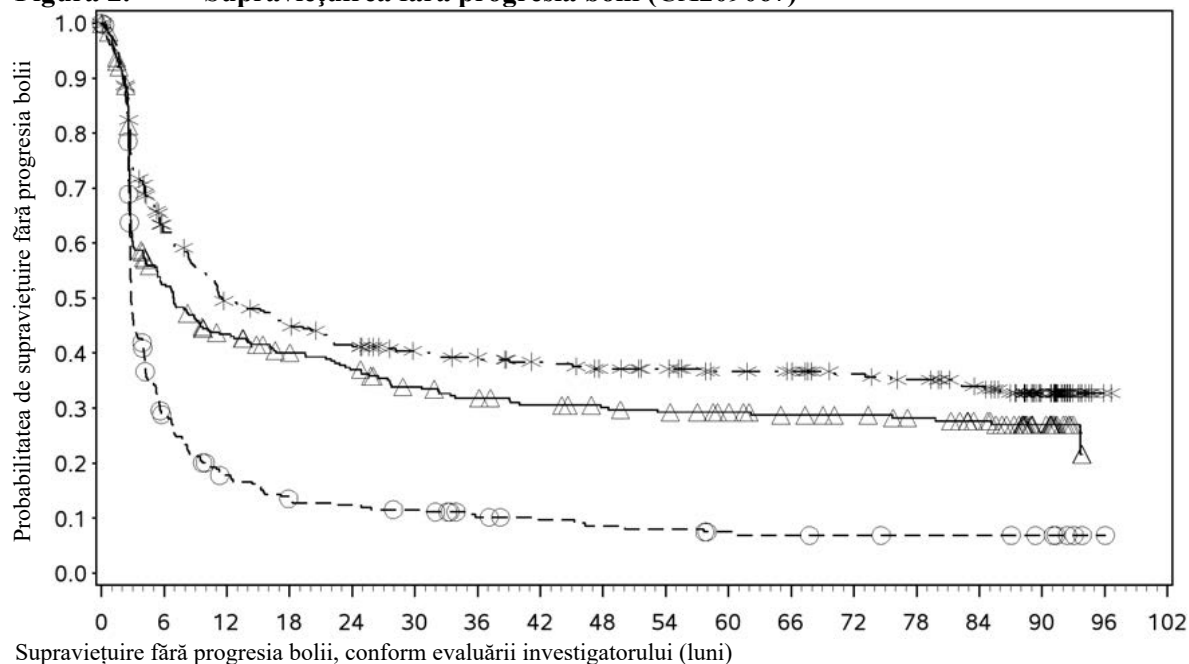
Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele trei grupuri de tratament. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 18-90 ani), 65% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 97% au fost de rasă caucaziană. Scorul de performanță ECOG a fost 0 (73%) sau 1 (27%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (93%); 58% au avut boală M1c la momentul înrolării în studiu. La un procent de 22% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă. Un procent de 32% dintre pacienți a avut melanom cu mutație BRAF; 26,5% dintre pacienți au avut expresie celulară membranară la nivelul tumorii a PD-L1 $\geq 5\%$. Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de

metastaze cerebrale, iar 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la înrolarea în studiu. Printre pacienții cu expresie tumorală cuantificabilă a PD-L1, distribuția a fost echilibrată între cele trei grupuri de tratament. Expresia tumorală a PD-L1 a fost determinată prin utilizarea testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 9 luni), SFP mediană a fost de 6,9 luni la grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,57, ÎI 99,5%: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). SFP mediană a fost de 11,5 luni la grupul tratat cu nivolumab în asocierie cu ipilimumab, comparativ cu 2,9 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,42, ÎI 99,5%: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Rezultatele privind SFP din analiza descriptivă (cu o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni) sunt prezentate în Figura 2 (toată populația randomizată), Figura 3 (la valoarea limită a PD-L1 de 5%) și Figura 4 (la valoarea limită a PD-L1 de 1%).

Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii (CA209067)



Număr de subiecți la risc

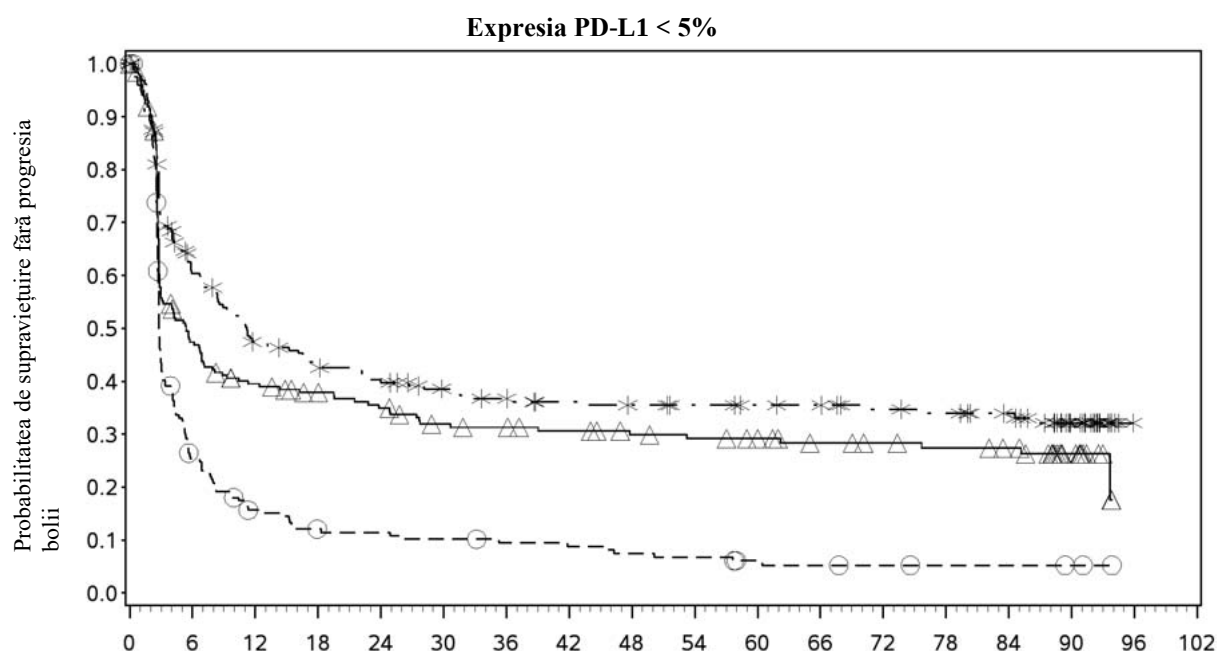
Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-
---*---																	
Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 189/314), valoare mediană și ÎI 95%: 11,50 (8,90, 20,04).																	
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 49% (44, 55), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 36% (32, 42), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 33% (27, 39)																	
---△---																	
Nivolumab (evenimente: 208/316), valoare mediană și ÎI 95%: 6,93 (5,13, 10,18).																	
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 42% (36, 47), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 29% (24, 35), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 27% (22, 33)																	
---○---																	
Ipilimumab (evenimente: 261/315), valoare mediană și ÎI 95%: 2,86 (2,79, 3,09).																	
Rata de SFP la 12 luni și ÎI 95%: 18% (14, 23), rata de SFP la 60 luni și ÎI 95%: 8% (5, 12), rata de SFP la 90 luni și ÎI 95%: 7% (4, 11)																	

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎI 95%: 0,79 (0,65, 0,97)

Figura 3: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067)



Supraviețuire fără progresia bolii (luni)

Număr de subiecți la risc

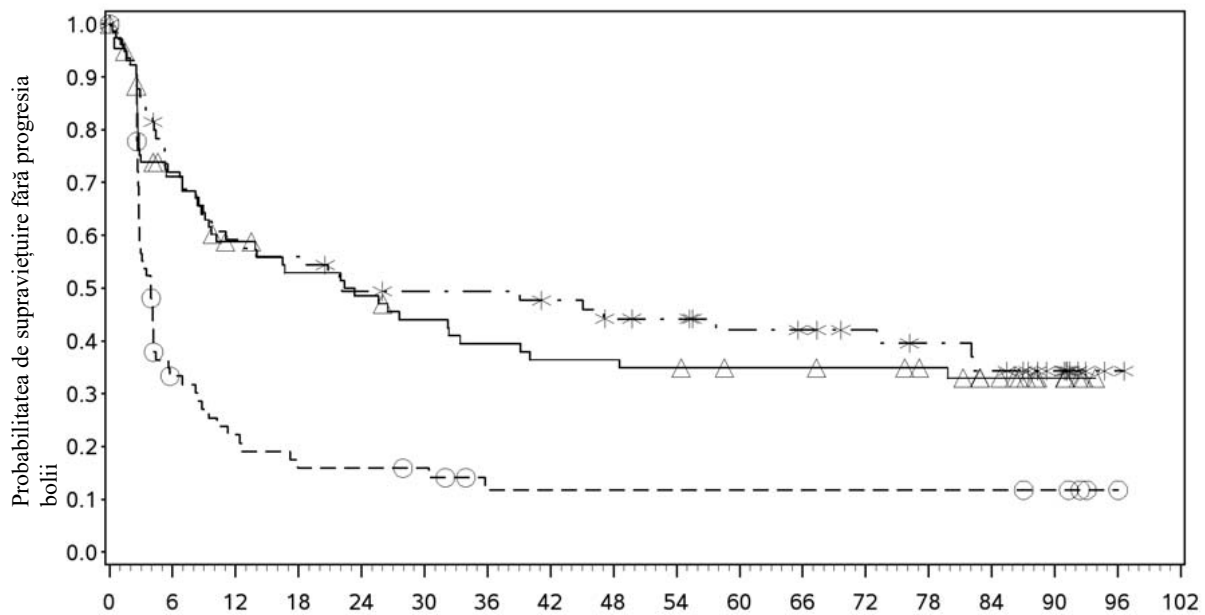
Nivolumab + ipilimumab																
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0
Nivolumab																
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0
Ipilimumab																
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0
---*---																
Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 127/210), valoare mediană și ÎÎ 95%: 11,17 (7,98, 17,51)																
---Δ---																
Nivolumab (evenimente: 139/208), valoare mediană și ÎÎ 95%: 5,39 (2,96, 7,13)																
---○---																
Ipilimumab (evenimente: 171/202), valoare mediană și ÎÎ 95%: 2,79 (2,76, 3,02)																

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,77 (0,61, 0,98)

Expresia PD-L1 $\geq 5\%$



Supraviețuire fără progresia bolii (luni)

Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab																
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1
Nivolumab																
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0
Ipilimumab																
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 36/68), valoare mediană și ÎÎ 95%: 22,11 (9,72, 82,07)

---△--- Nivolumab (evenimente: 48/80), valoare mediană și ÎÎ 95%: 22,34 (9,46, 39,13)

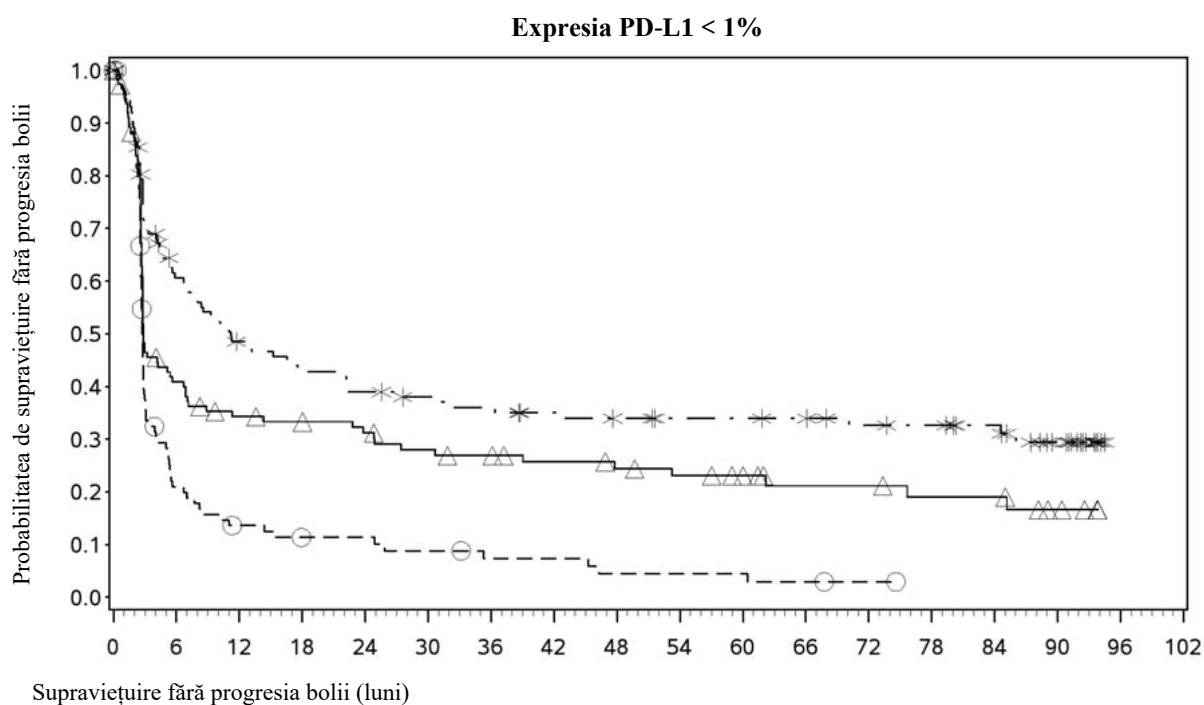
---○--- Ipilimumab (evenimente: 60/75), valoare mediană și ÎÎ 95%: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,89 (0,58, 1,35)

Figura 4: Supraviețuirea fără progresia bolii în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab																
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0
Nivolumab																
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0
Ipilimumab																
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 76/123), valoare mediană și ÎÎ 95%: 11,17 (6,93, 22,18)

---Δ--- Nivolumab (evenimente: 85/117), valoare mediană și ÎÎ 95%: 2,83 (2,76, 5,62)

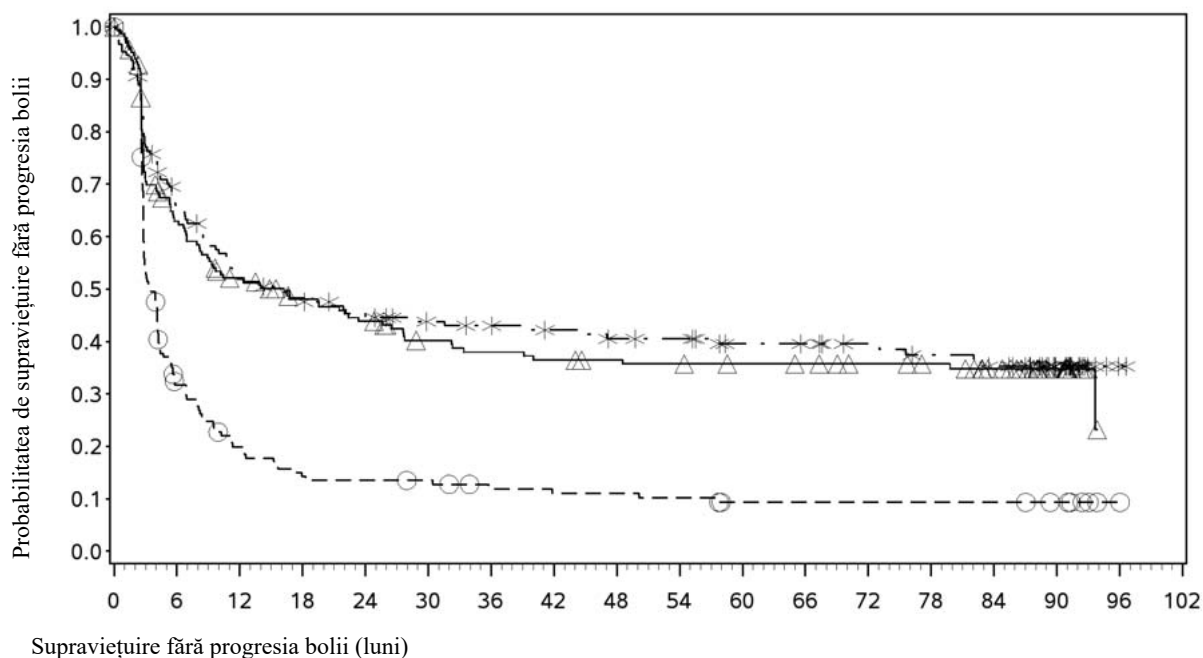
---○--- Ipilimumab (evenimente: 94/113), valoare mediană și ÎÎ 95%: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,66 (0,48, 0,90)

Expresia PD-L1 $\geq 1\%$



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab																
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1
Nivolumab																
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0
Ipilimumab																
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1

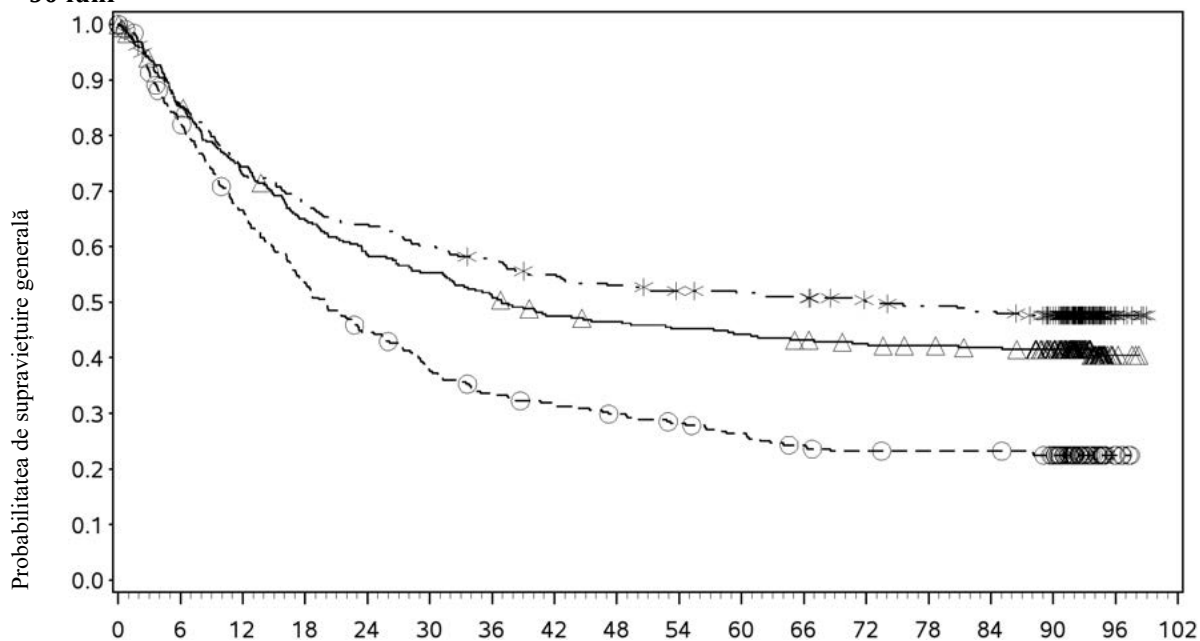
- *--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 90/155), valoare mediană și ÎÎ 95%: 16,13 (8,90, 45,08)
- △--- Nivolumab (evenimente: 102/171), valoare mediană și ÎÎ 95%: 16,20 (8,11, 27,60)
- Ipilimumab (evenimente: 137/164), valoare mediană și ÎÎ 95%: 3,48 (2,83, 4,17)
- Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,42 (0,32, 0,55)
- Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,45 (0,35, 0,59)
- Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,92 (0,69, 1,22)

Analiza finală (primară) a SG a fost realizată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 28 luni. La 28 luni, SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu 19,98 luni la grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,63, ÎÎ 98%: 0,48, 0,81; valoarea p: < 0,0001). SG mediană nu a fost atinsă la grupul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu grupul tratat cu ipilimumab (RR = 0,55, ÎÎ 98%: 0,42, 0,72; valoarea p: < 0,0001).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială. Rezultatele privind SG după această analiză de monitorizare, sunt prezentate în Figura 5 (toată populația randomizată), Figura 6 și Figura 7 (la valoarea limită a PD-L1 de 5% și 1%).

Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de terapiile administrate ulterior. La 36,0% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 49,1% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 66,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior terapie sistemică. La 19,1% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 34,2% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 48,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior imunoterapie (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie).

Figura 5: Supraviețuirea generală (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni



Supraviețuire generală (luni)

Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

31	265	2	210	19	187	17	16	16	158	156	15	147	144	141	129	7	-
4		7		9		9	9	3			3						

Nivolumab

31	266	2	201	18	171	15	14	14	137	134	13	126	123	120	107	4	-
6		3		1		8	5	1			0						

Ipilimumab

31	253	2	163	13	113	10	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-
5		3		5		0											

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 162/314), valoare mediană și ÎÎ 95%: 72,08 (38,18, N.A.)

Rata de SG și ÎÎ 95% la 12 luni: 73% (68, 78), 24 luni: 64% (59, 69), 36 luni: 58% (52, 63), 60 luni: 52% (46, 57) și la 90 luni: 48% (42, 53)

----Δ---- Nivolumab (evenimente: 182/316), valoare mediană și ÎÎ 95%: 36,93 luni (28,25, 58,71)
Rata de SG și ÎÎ 95% la 12 luni: 74% (69, 79), 24 luni: 59% (53, 64), 36 luni: 52% (46, 57), 60 luni: 44% (39, 50) și la 90 luni: 42% (36, 47)

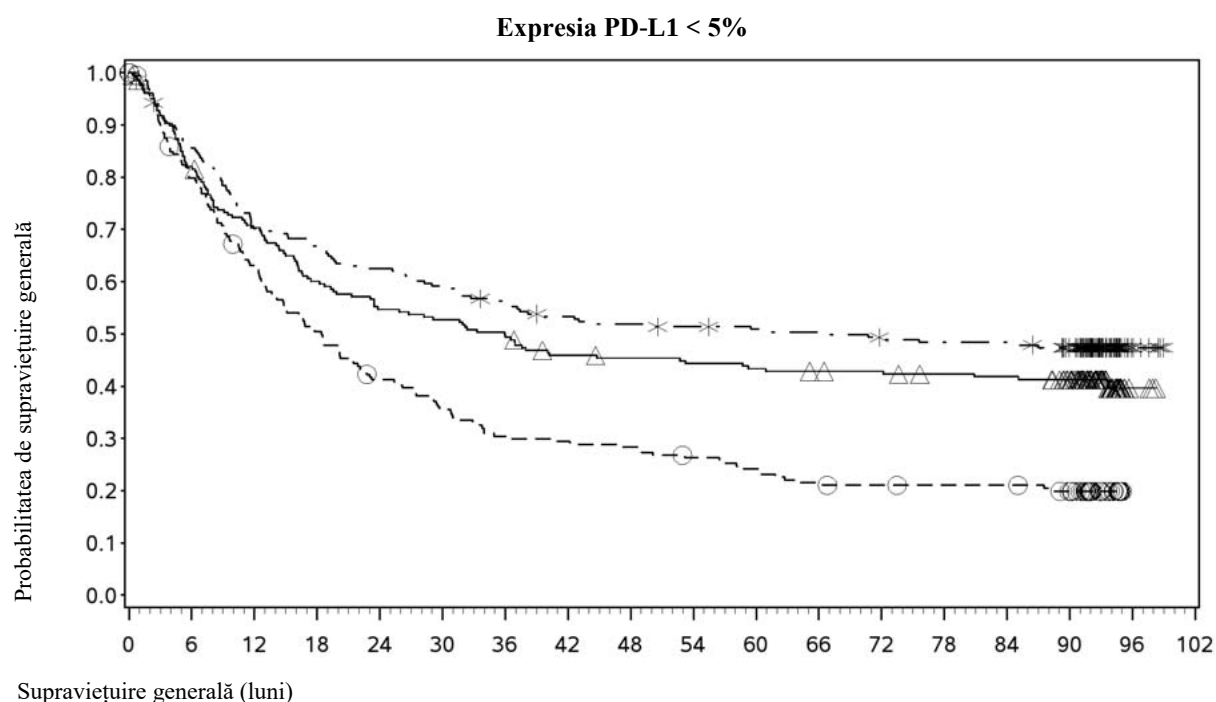
---○--- Ipilimumab (evenimente: 235/315), valoare mediană și ÎÎ 95%: 19,94 luni (16,85, 24,61)
Rata de SG și ÎÎ 95% la 12 luni: 67% (61, 72), 24 luni: 45% (39, 50), 36 luni: 34% (29, 39), 60 luni: 26% (22, 31) și la 90 luni: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎÎ 95%): 0,84 (0,68, 1,04)

Figura 6: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni



Număr de subiecți la risc																
Nivolumab+ipilimumab																
21	17	14	13	13	12	11	10	10	10	10	10	98	96	96	88	6
0	8	6	9	0	3	6	9	6	4	2	0					-
Nivolumab																
20	16	14	12	11	10	10	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3
8	9	4	3	2	8	2										-
Ipilimumab																
20	15	12		99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33
2	8	4														0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 109/210), valoare mediană și ÎÎ 95%: 65,94 (32,72, N.A.)

---Δ--- Nivolumab (evenimente: 121/208), valoare mediană și ÎÎ 95%: 35,94 luni (23,06, 60,91)

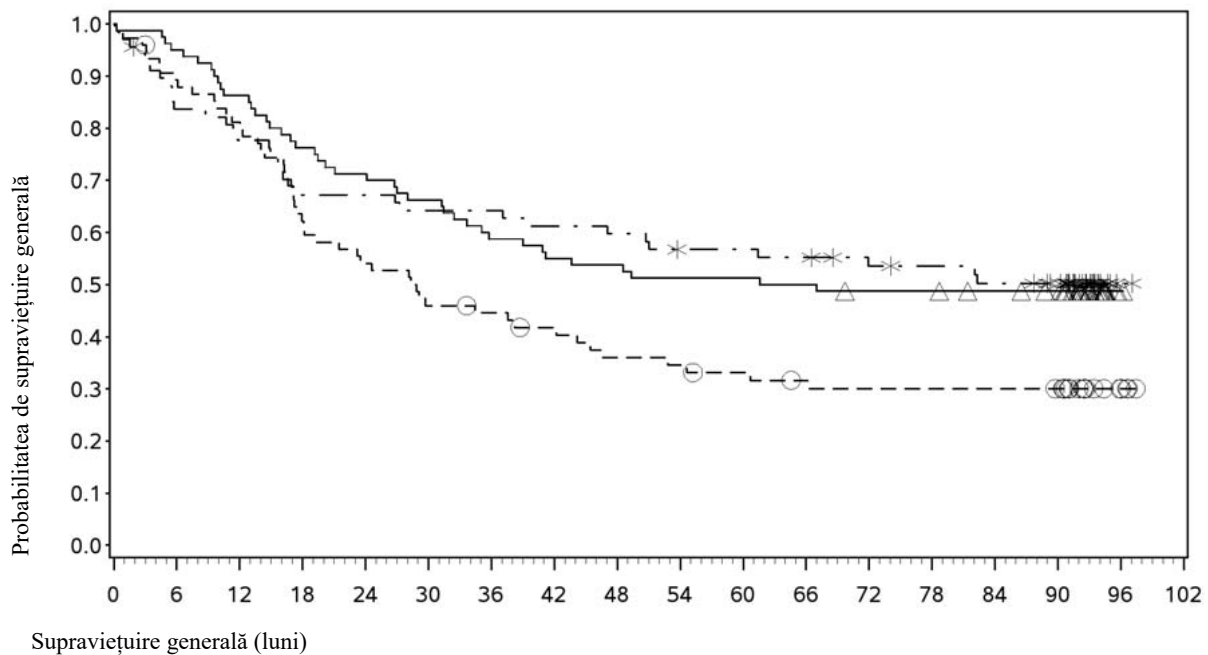
---○--- Ipilimumab (evenimente: 157/202), valoare mediană și ÎÎ 95%: 18,40 luni (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎÎ 95%): 0,83 (0,64, 1,07)

Expresia PD-L1 $\geq 5\%$



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

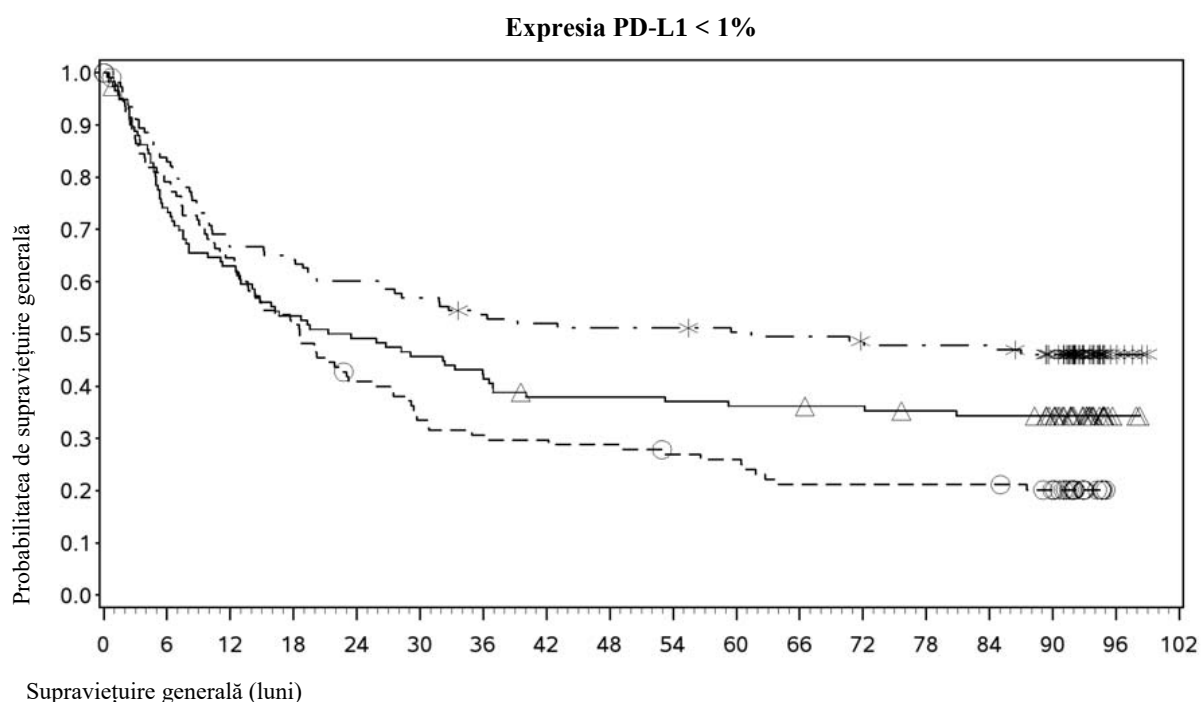
- *--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 33/68), valoare mediană și ÎÎ 95%: N.A. (39,06, N.A.)
- Δ--- Nivolumab (evenimente: 41/80), valoare mediană și ÎÎ 95%: 64,28 luni (33,64, N.A.)
- Ipilimumab (evenimente: 51/75), valoare mediană și ÎÎ 95%: 28,88 luni (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎÎ 95%): 0,99 (0,63, 1,57)

Figura 7: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 90 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab																
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5
Nivolumab																
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2
Ipilimumab																
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 66/123), valoare mediană și ÎÎ 95%: 61,44 (26,45, N.A.)

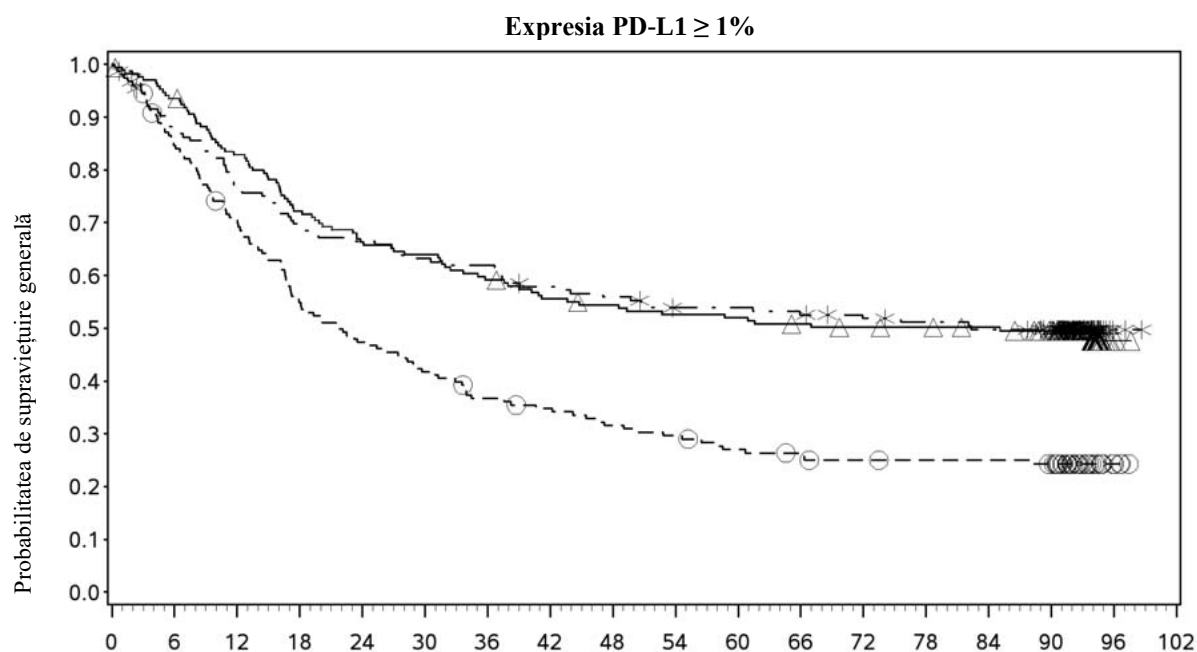
---Δ--- Nivolumab (evenimente: 76/117), valoare mediană și ÎÎ 95%: 23,46 luni (13,01, 36,53)

---○--- Ipilimumab (evenimente: 87/113), valoare mediană și ÎÎ 95%: 18,56 luni (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎÎ 95%): 0,71 (0,51, 0,99)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	$\frac{7}{7}$	74	72	70	65	2	-
-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	---------------	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

171	159	140	122	$\frac{11}{2}$	$\frac{10}{8}$	100	93	90	87	86	$\frac{8}{3}$	81	80	78	70	2	-
-----	-----	-----	-----	----------------	----------------	-----	----	----	----	----	---------------	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	$\frac{3}{9}$	36	35	35	33	4	-
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	---------------	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 76/155), valoare mediană și ÎÎ 95%: 82,30 (39,06, N.A.)

---Δ---

Nivolumab (evenimente: 86/171), valoare mediană și ÎÎ 95%: 85,09 luni (39,00, N.A.)

---○---

Ipilimumab (evenimente: 121/164), valoare mediană și ÎÎ 95%: 21,49 luni (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,52 (0,39, 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - RR (ÎÎ 95%): 0,52 (0,39, 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (ÎÎ 95%): 1,01 (0,74, 1,37)

Perioada minimă de monitorizare pentru analiza RRO a fost de 90 luni. Răspunsurile au fost summarize în Tabelul 8.

Tabelul 8: Răspunsul obiectiv (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Răspunsul obiectiv	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(Î 95%)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(Î 95%)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Răspuns complet (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Răspuns parțial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Boală stabilă (BS)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Durata răspunsului			
Valoare mediană (interval), luni	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Procent cu durată a răspunsului ≥ 12 luni	68%	73%	44%
Procent cu durată a răspunsului ≥ 24 luni	58%	63%	30%
RRO (Î 95%) în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4, 72) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat un beneficiu semnificativ în privința SFP și SG mai mare comparativ cu ipilimumab singur. Rezultatele observate privind SFP la 18 luni de monitorizare și rezultatele privind RRO și SG la 28 luni de monitorizare au fost demonstrate constant în subgrupurile de pacienți, stabilite în funcție de valoarea inițială a scorului de performanță ECOG, statusul mutației BRAF, stadiul M, vârstă, antecedente de metastaze cerebrale și nivel inițial al LDH. Aceeași observație s-a menținut și în cazul rezultatelor privind SG după o perioadă minimă de monitorizare de 90 luni.

La cei 131 pacienți care au oprit tratamentul asociat din cauza unei reacții adverse după o perioadă de monitorizare de 28 luni, RRO a fost de 71% (93/131), un procent de 20% (26/131) obținând un răspuns complet, iar SG mediană nu a fost atinsă.

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat rate mai mari de răspuns obiectiv decât ipilimumab indiferent de nivelurile expresiei PD-L1. Valorile RRO au fost mai mari pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab raportat la utilizarea nivolumab în monoterapie pentru toate nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 (Tabelul 8) după 90 luni de monitorizare, cel mai bun răspuns total fiind reprezentat de un răspuns complet, acesta corelându-se cu o îmbunătățire a supraviețuirii.

După 90 luni de monitorizare, duratele mediane ale răspunsului pentru pacienții cu nivel de expresie tumorală a PD-L1 ≥ 5% au fost de 78,19 luni (interval: 18,07-N.A.) în brațul cu terapie asociată, de 77,21 luni (interval: 26,25-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 31,28 luni (interval: 6,08-N.A.) în brațul de tratament cu ipilimumab. La un nivel de expresie tumorală a PD-L1 < 5%, duratele mediane ale răspunsului nu au fost atinse (interval: 61,93-N.A.) în brațul cu

terapie asociată, au fost de 90,84 luni (interval: 50,43-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 19,25 luni (interval: 5,32-47,44) în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie.

Nu se poate stabili o valoare limită clară pentru expresia PD-L1 când se iau în considerare rezultatele clinice relevante cum este răspunsul tumoral, SFP și SG. Rezultatele analizelor post-hoc, exploratorii, multivariate au identificat caracteristici ale pacientului și ale tumorii (cum ar fi scorul de performanță ECOG, stadiul M, LDH inițial, statusul mutației BRAF, expresia PD-L1 și sexul) care pot contribui la rezultatul privind supraviețuirea.

Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF:

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o SFP mediană de 16,76 luni (Î 95%: 8,28, 32,0) și, respectiv, 11,7 luni (Î 95%: 7,0, 19,32), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 5,62 luni (Î 95%: 2,79, 9,46) și, respectiv, 8,18 luni (Î 95%: 5,13, 19,55). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 3,09 luni (Î 95%: 2,79, 5,19) și, respectiv, 2,83 luni (Î 95%: 2,76, 3,06).

După 90 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o RRO de 67,0% (Î 95%: 57,0, 75,9; n = 103) și, respectiv, 54,0% (Î 95%: 47,1, 60,9; n = 211), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o RRO de 37,87% (Î 95%: 28,2, 48,1; n = 98) și, respectiv, 48,2% (Î 95%: 41,4, 55,0; n = 218). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o RRO de 23,0% (Î 95%: 15,2, 32,5; n = 100) și, respectiv, 17,2% (Î 95%: 12,4, 22,9; n = 215).

După o perioadă de monitorizare de 90 luni, la pacienții cu mutație BRAF [V600], SG mediană nu a fost atinsă în brațul cu terapie asociată și a fost de 45,5 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie. SG mediană pentru pacienții cu mutație BRAF [V600] în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie a fost de 24,6 luni. La pacienții cu status BRAF negativ, SG mediană a fost de 39,06 luni în brațul cu terapie asociată, 34,37 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 18,5 luni în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie. Ratele de risc relativ aferente SG pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu nivolumab în monoterapie au fost de 0,66 (Î 95%: 0,44, 0,98) pentru pacienții cu mutație BRAF[V600] și de 0,95 (Î 95%: 0,74, 1,22) pentru cei cu status BRAF negativ.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 2 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și ipilimumab (CA209069)

Studiul CA209069 a fost un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb care a comparat asocierea nivolumab și ipilimumab cu ipilimumab utilizat singur la 142 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat), având criterii de includere similare celor din studiul CA209067 și analiza primară la pacienți cu melanom cu status BRAF negativ (77% dintre pacienți). RRO evaluată de investigator a fost de 61% (Î 95%: 48,9, 72,4) pentru brațul terapie asociată (n = 72) comparativ cu 11% (Î 95%: 3,0, 25,4) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37). Ratele estimate ale SG la 2 și 3 ani au fost de 68% (Î 95%: 56, 78) și, respectiv, 61% (Î 95%: 49, 71) pentru brațul cu terapie asociată (n = 73) și de 53% (Î 95%: 36, 68) și, respectiv, 44% (Î 95%: 28, 60) pentru brațul cu ipilimumab (n = 37).

Tratament adjuvant al melanomului

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab comparativ cu placebo (CA20976K)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 480 mg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA20976K). Studiul

a înrolat pacienți având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIB sau IIC (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Înrolarea în studiu a fost condiționată de rezecția completă a melanomului primar cu margini negative și de un rezultat negativ al unei biopsii de ganglion limfatic sentinela în decurs de 12 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Studiul a exclus pacienții cu melanom ocular/uveal sau mucozal, boală autoimună activă, orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare, precum și pacienții tratați anterior pentru melanom, cu excepția celor care au fost supuși intervenției chirurgicale.

În total, 790 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie nivolumab ($n = 526$) intravenos pe durata a 30 minute în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni sau placebo ($n = 264$), până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoria T conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a (T3b comparativ cu T4a comparativ cu T4b). Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 26 săptămâni între anii 1-3 și la fiecare 52 săptămâni după anul 3 până în anul 5. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR). SFR, evaluată de către investigator, a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau metastază la distanță), a primei apariții a unui nou melanom primar sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Criteriile secundare de evaluare au inclus SG și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 19-92), 61% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 98% au fost de rasă caucaziană. Scorul inițial de performanță ECOG a fost 0 (94%) sau 1 (6%). Un procent de 60% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIB, iar un procent de 40% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIC.

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 7,8 luni), a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu placebo, RR fiind de 0,42 (Î 95%: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). La o analiză actualizată descriptivă a SFR (perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni), tratamentul cu nivolumab a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR, RR fiind de 0,53 (Î 95%: 0,40, 0,71). SG nu a fost concludentă. Rezultatele raportate din analizele cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni sunt sumarizate în Tabelul 9 și Figura 8.

Tabelul 9: Rezultatele privind eficacitatea (CA20976K)

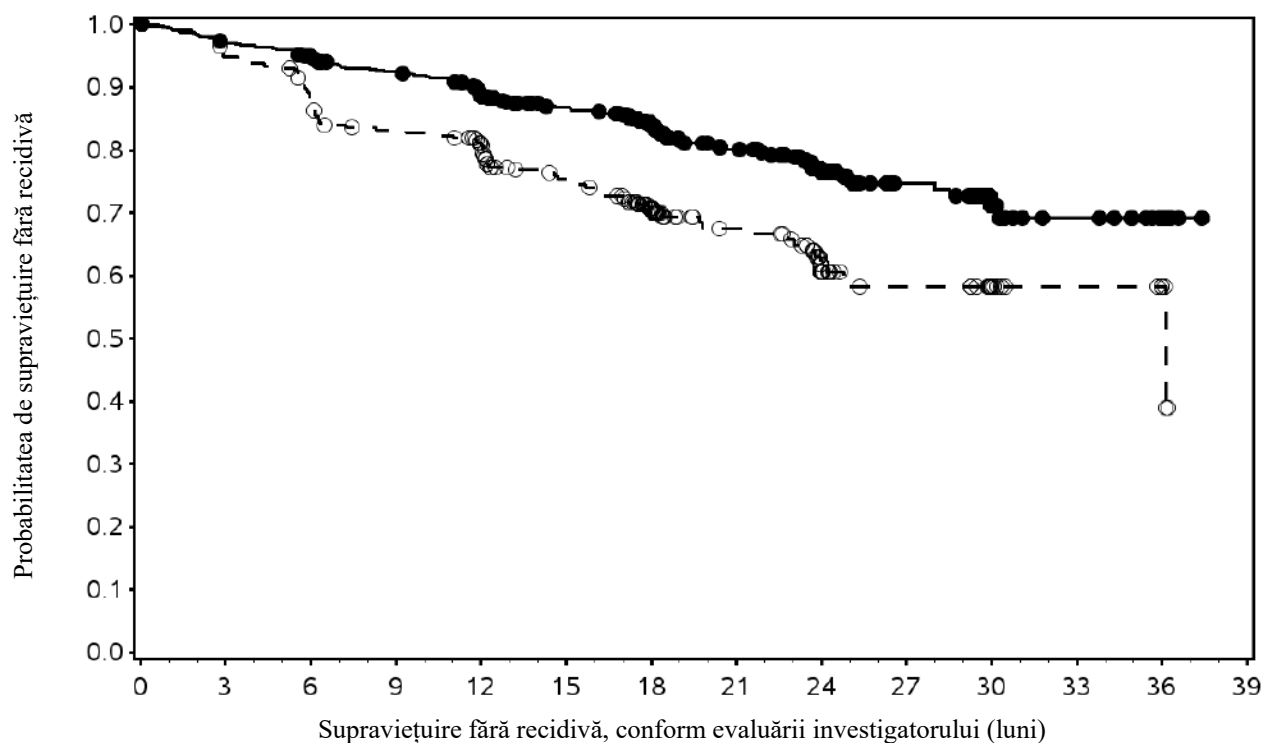
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni		
Supraviețuire fără recidivă		
Evenimente	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Riscul relativ ^a		0,53
Î 95%		(0,40, 0,71)
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	Nu a fost atinsă	36,14 (24,77, nu a fost atinsă)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rata (Î 95%) la 18 luni ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^b Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

Beneficiul privind SFR a fost constant pentru subgrupurile cheie stabilite în funcție de stadiul bolii, categoria T și vârstă.

Figura 8: Supraviețuirea fără recidivă (CA20976K)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (evenimente: 102/526), valoare mediană și ÎI 95%: nu a fost atinsă
 ---○--- Placebo (evenimente: 84/264), valoare mediană și ÎI 95%: 36,14 (24,77, nu a fost atinsă)
 Nivolumab vs. placebo – RR (ÎI 95%): 0,53 (0,40, 0,71)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 21 februarie 2023, perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni

Datele privind expresia tumorală a PD-L1 au fost disponibile pentru 302/790 (38,2%) pacienți randomizați (36,3% și 42,0% în brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, în brațul cu administrare de placebo), deoarece expresia PD-L1 nu a reprezentat un factor de stratificare pentru randomizare. Analizele exploratorii ale SFR în funcție de expresia PD-L1 au demonstrat un RR pentru nivolumab comparativ cu placebo de 0,43 (ÎI 95%: 0,22, 0,84) la pacienții (N = 167) cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (ÎI 95%: 0,44, 1,54) la pacienții (N = 135) cu expresie PD-L1 $< 1\%$ și 0,50 (ÎI 95%: 0,34, 0,73) la pacienții (N = 488) cu expresie PD-L1 nedeterminată/neraportată/care nu poate fi evaluată.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab, comparativ cu ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209238). Studiul a înrolat pacienți adulți, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIIB/C sau în stadiul IV (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 7-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a, aceste stadii corespund pacienților cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu antecedente de boală autoimună, sau orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi (≥ 10 mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare, precum și pacienții tratați anterior pentru melanom (cu excepția pacienților care au fost supuși intervenției chirurgicale, celor care au fost tratați cu radioterapie adjuvantă după rezecția neurochirurgicală a leziunilor sistemului nervos central și celor care au încheiat un tratament adjuvant cu interferon cu cel puțin 6 luni înainte de randomizare) și

pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4 (inclusiv ipilimumab sau orice alt anticorp sau medicament care acționează specific asupra co-stimulării celulelor T sau pe calea punctelor de control) au fost excluși din studiu.

În total, 906 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 3 mg/kg (n = 453) la fiecare 2 săptămâni sau ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze, și apoi la fiecare 12 săptămâni, începând din săptămâna 24 și până la 1 an. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 5\%$ comparativ cu $< 5\%$ /nedeterminată) și de stadiul bolii conform sistemului de stadializare AJCC. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni în primii 2 ani, și, ulterior, la fiecare 6 luni. Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR). SFR, evaluată de către investigator, a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau metastază la distanță), a primei apariții a unui nou melanom primar sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 18-86), 58% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 95% au fost de rasă caucaziană. Scorul inițial de performanță ECOG a fost 0 (90%) sau 1 (10%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiu III AJCC (81%) și 19% dintre pacienți au avut boală în stadiu IV. Patruzeci și opt la sută dintre pacienți au avut ganglioni limfatici vizualizați macroscopic, iar 32% au avut ulceratii ale tumorii. Patruzeci și doi la sută dintre pacienți au prezentat mutația BRAF V600, în timp ce 45% au fost fără mutație BRAF și 13% au fost cu status BRAF necunoscut. În ceea ce privește expresia PD-L1 la nivelul tumorii, 34% dintre pacienți au avut o expresie PD-L1 $\geq 5\%$, iar 62% au avut o expresie PD-L1 $< 5\%$, conform determinării prin testare în studiul clinic. Distribuția pacienților cu expresie tumorală a PD-L1 cuantificabilă a fost echilibrată între cele două grupe de tratament. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 18 luni), a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu ipilimumab, RR fiind de 0,65 (Î 97,56%: 0,51, 0,83; $p < 0,0001$ pe baza unui test log-rank stratificat). La o analiză actualizată descriptivă a SFR, cu o perioadă minimă de monitorizare de 24 luni, a fost confirmată îmbunătățirea SFR, RR fiind de 0,66 (Î 95%: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$), iar SG nu a fost concludentă. Rezultatele privind eficacitatea, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni (analiza finală predefinită a SFR) și de 48 luni (analiza finală predefinită a SG), sunt prezentate în Tabelul 10 și în Figura 9 și Figura 10 (toată populația randomizată).

Tabelul 10: Rezultatele privind eficacitatea (CA209238)

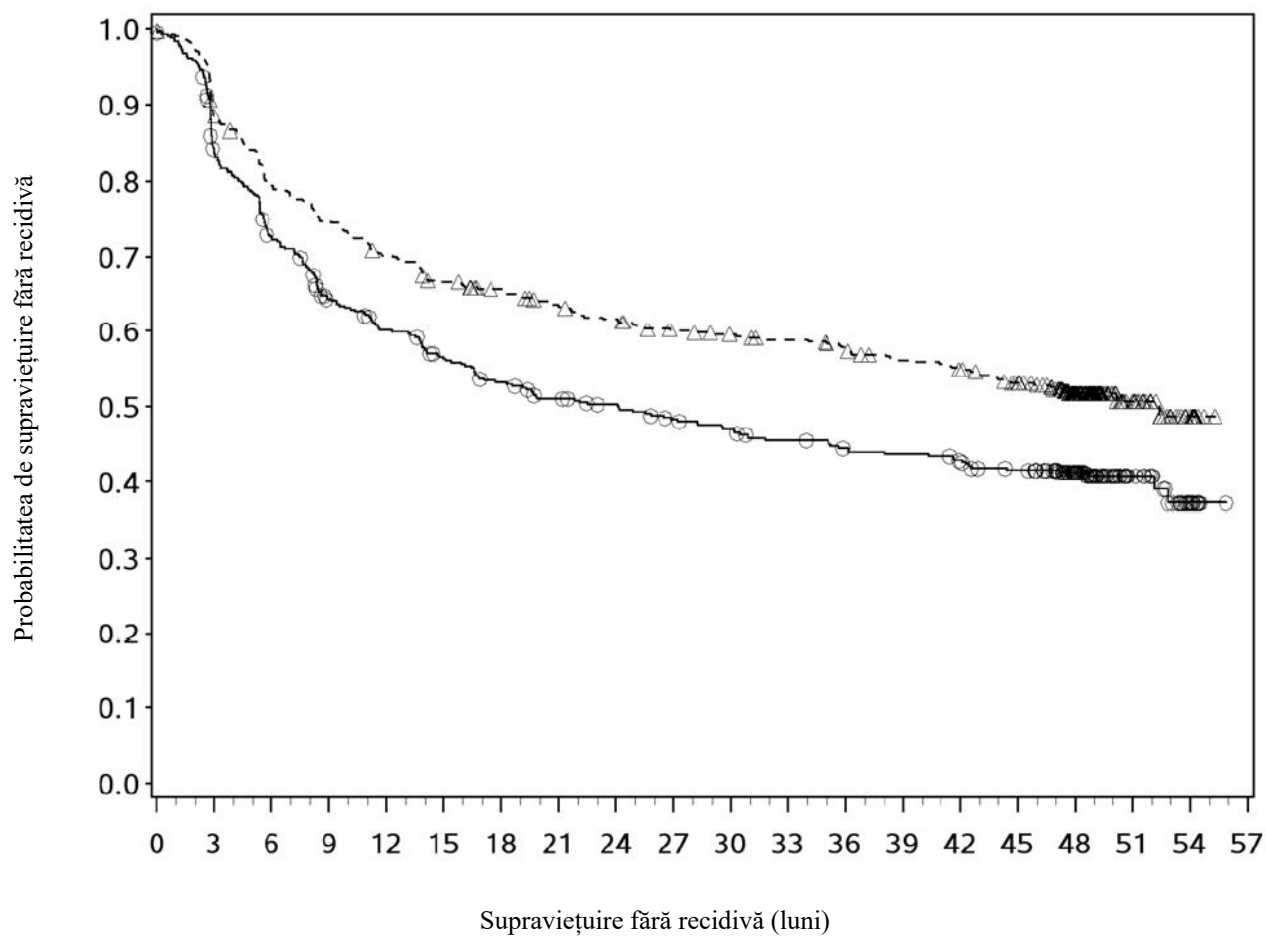
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Analiza finală predefinită		
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni		
Evenimente	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Riscul relativ ^a		0,68
Î 95%		(0,56, 0,82)
Valoarea p		$p < 0,0001$
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,67, nu a fost atinsă)	24,87 (16,62, 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni		
Evenimente	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Riscul relativ ^a		0,71
ÎÎ 95%		(0,60, 0,86)
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	52,37 (42,51, nu a fost atinsă)	24,08 (16,56, 35,09)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rata (ÎÎ 95%) la 18 luni	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rata (ÎÎ 95%) la 36 luni	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rata (ÎÎ 95%) la 48 luni	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Analiza finală predefinită		
Supraviețuirea generală, cu o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni		
Evenimente	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Riscul relativ ^a		0,87
ÎÎ 95,03%		(0,66, 1,14)
Valoarea p		0,3148
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	Nu a fost atinsă	Nu a fost atinsă
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rata (ÎÎ 95%) la 18 luni	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 36 luni	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rata (ÎÎ 95%) la 48 luni	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR la pacienții randomizați pentru brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab 10 mg/kg. Beneficiul privind SFR a fost demonstrat în mod constant în cadrul subgrupurilor stabilite în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii, statusul BRAF și stadiul bolii. Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 9, studiul a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR în brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab. Beneficiul privind SFR a fost constant în cadrul tuturor subgrupurilor.

Figura 9: Supraviețuirea fără recidivă (CA209238)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

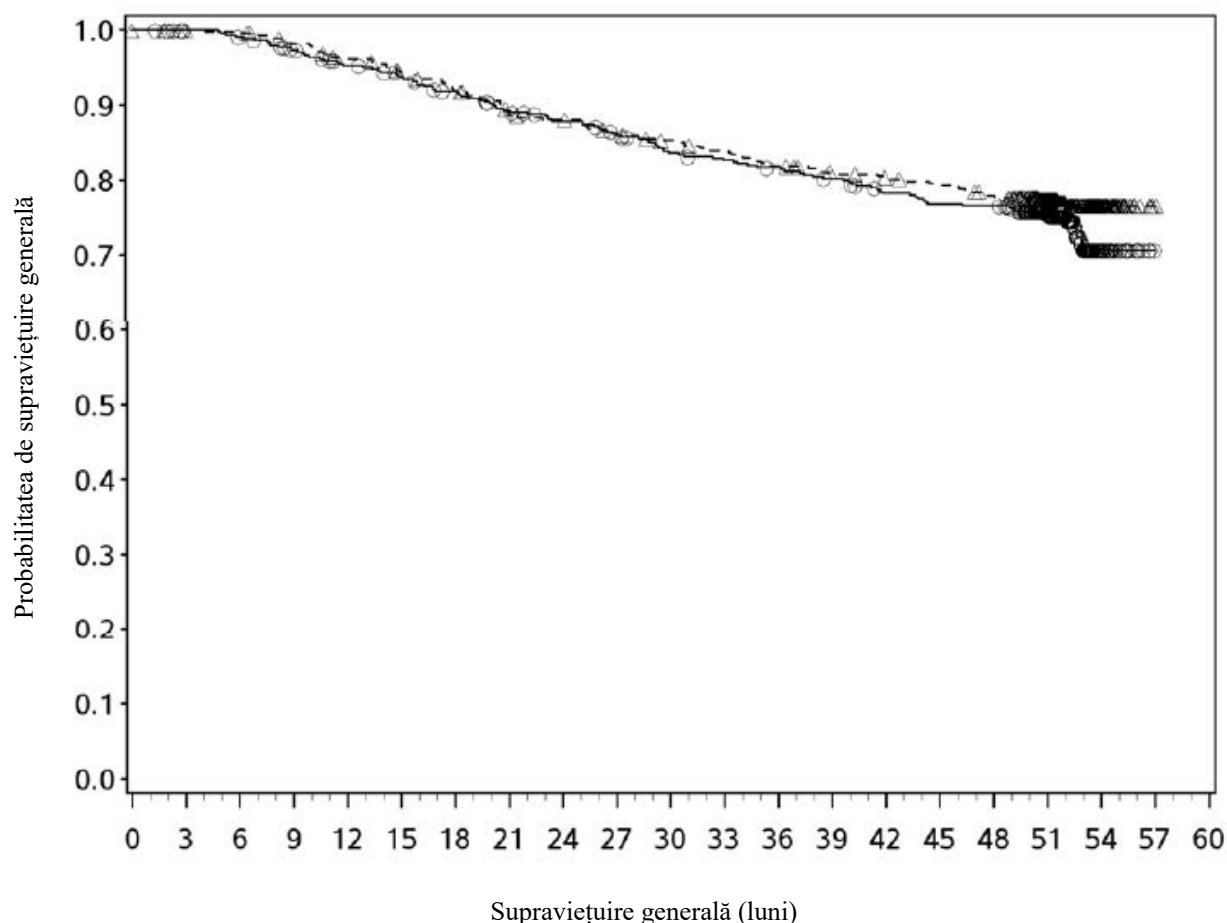
---△---

Nivolumab

---○---

Ipilimumab

Figura 10: Supraviețuirea generală (CA209238)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 10, SG mediană nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri (RR = 0,87, ÎI 95,03%: 0,66, 1,14; valoarea p: 0,3148).

Datele privind supraviețuirea generală sunt afectate de efectele terapilor anti-cancer ulterioare eficace. Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 33% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 42% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab. Imunoterapia ulterioară (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie) a fost administrată la 23% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 34% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab.

Calitatea vieții (QoL, *quality of life*) s-a menținut stabilă și aproape de valorile inițiale pe parcursul tratamentului cu nivolumab, conform evaluării efectuate utilizând chestionare valide și fiabile precum chestionarul QLQ-C30 al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) și indicele de utilitate și scala vizuală analogă (VAS, *Visual Analog Scale*) ale chestionarului EQ-5D.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară

NSCLC scuamos

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209017)

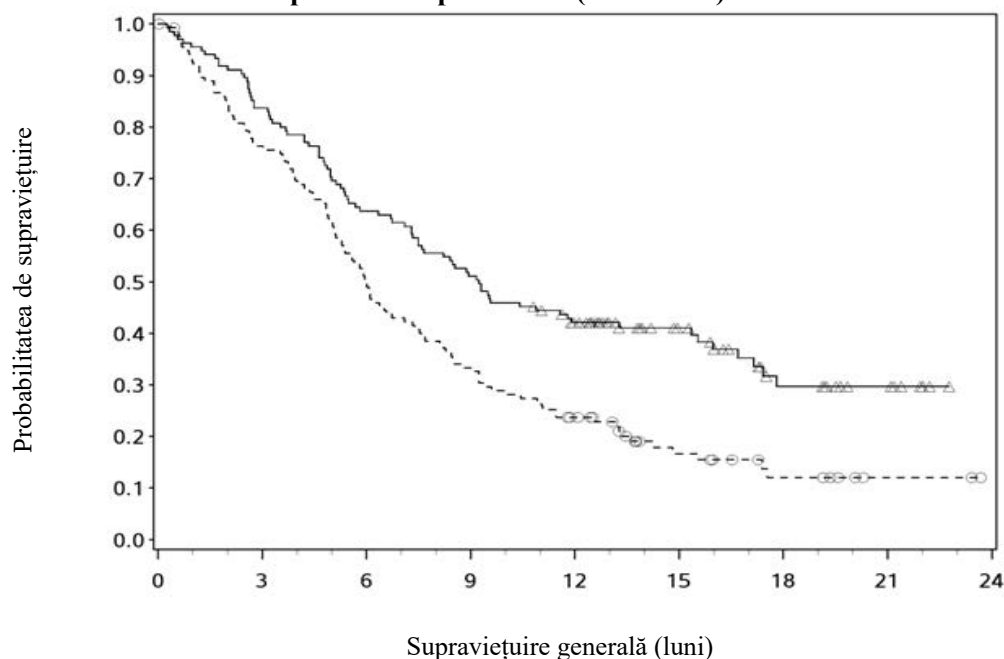
Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC scuamos avansat sau metastizat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209017). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică sau cei cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

În total, 272 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 135) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel (n = 137) în doză de 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni ulterior. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP. În plus, ameliorarea simptomatologiei și starea generală de sănătate au fost evaluate folosind indicii de evaluare a impactului mediu al simptomelor LCSS (*Lung cancer symptom score*, Scorul pentru simptome în cancerul pulmonar) și, respectiv, Scala Vizuală Analogă EQ-5D (EQ-VAS, *Visual Analogue Scale*).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 39-85), 44% având vârsta ≥ 65 ani și 11% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (93%) și de sex masculin (76%). La un procent de 31% dintre pacienți progresia bolii a fost raportată drept cel mai bun răspuns la schema de tratament anterioară cea mai recentă, iar 45% au fost tratați cu nivolumab în interval de 3 luni după încheierea tratamentului anterior cel mai recent. Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (24%) sau 1 (76%).

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 11.

Figura 11: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209017)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab 3 mg/kg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 86/135), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Docetaxel (evenimente: 113/137), valoare mediană și ÎÎ 95%: 6,01 (5,13, 7,33)

Beneficiul observat privind SG a fost demonstrat constant pentru subgrupuri de pacienți. Beneficiul privind supraviețuirea a fost observat indiferent dacă pacienții au avut tumori clasificate ca PD-L1 negativ sau PD-L1 pozitiv (valoarea limită a expresiei la nivelul membranei tumorale de 1%, 5% sau 10%). Cu toate acestea, nu a fost în totalitate elucidat rolul acestui biomarker (expresia PD-L1 la nivelul tumorii). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 62,6 luni, beneficiul privind SG rămâne demonstrat în mod constant în cadrul subgrupurilor.

Studiul CA209017 a înrolat un număr limitat de pacienți cu vârsta ≥ 75 ani (11 pacienți în grupul de tratament cu nivolumab și 18 pacienți în grupul de tratament cu docetaxel). Din punct de vedere numeric, nivolumab a avut un impact mai mic asupra SG (RR 1,85; ÎÎ 95%: 0,76, 4,51), SFP (RR = 1,76; ÎÎ 95%: 0,77, 4,05) și RRO (9,1% comparativ cu 16,7%). Din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: Rezultatele privind eficacitatea (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analiza primară		
Perioada minimă de monitorizare: 10,6 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Riscul relativ	0,59	
ÎÎ 96,85%	(0,43, 0,81)	
Valoarea p	0,0002	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Răspunsul obiectiv confirmat		
(ÎÎ 95%)	27 (20,0%) (13,6, 27,7)	12 (8,8%) (4,6, 14,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (ÎÎ 95%)	2,64 (1,27, 5,49)	
Valoarea p	0,0083	
Răspuns complet (RC)	1 (0,7%)	0
Răspuns parțial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Boală stabilă (BS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Riscul relativ	0,62	
ÎÎ 95%	(0,47, 0,81)	
Valoarea p	< 0,0004	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni		
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Riscul relativ		0,62
IÎ 95%		(0,47, 0,80)
Rata (IÎ 95%) la 24 luni	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Răspunsul obiectiv confirmat	20,0%	8,8%
(IÎ 95%)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (IÎ 95%) la 24 luni	15,6 (9,7, 22,7)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 62,6 luni		
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Riscul relativ		0,62
IÎ 95%		(0,48, 0,79)
Rata (IÎ 95%) la 60 luni	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Răspunsul obiectiv confirmat	20,0%	8,8%
(IÎ 95%)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (IÎ 95%) la 60 luni	9,4 (4,8, 15,8)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare

^a Șase pacienți (4%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

“+” Denotă o observație cenzurată.

Rata de ameliorare a simptomatologiei asociate bolii, determinată conform LCSS, a fost similară între grupul de tratament cu nivolumab (18,5%) și cel în care s-a administrat docetaxel (21,2%). Valoarea medie conform EQ-VAS a crescut în timp pentru ambele grupuri de tratament, indicând o stare generală de sănătate mai bună pentru pacienții care au continuat tratamentul.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209063)

Studiul CA209063 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat la 117 pacienți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastazat după 2 sau mai multe linii de terapie; altfel, s-au aplicat

criterii de includere similare cu cele din studiul CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a arătat o RRO de 14,5% (Î 95%: 8,7, 22,2%), o SG mediană de 8,21 luni (Î 95%: 6,05, 10,9) și o SFP mediană de 1,87 luni (Î 95%: 1,77, 3,15). SFP a fost evaluată conform criteriilor RECIST, versiunea 1.1. Rata de supraviețuire estimată la 1 an a fost de 41%.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 2 cu un singur braț de tratament (CA209171)

Studiul CA209171 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu NSCLC scuamos avansat sau metastazat, tratați anterior. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 811 pacienți tratați, 103 (13%) au avut un scor de performanță ECOG egal cu 2, 686 (85%) au avut vârsta < 75 ani și 125 (15%) au avut vârsta ≥ 75 ani. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe RRO conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 12.

Tabelul 12: RRO bazate pe pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns – total și în funcție de subgrup (CA209171)

Rezultate	Total	SP ECOG 2	< 75 ani	≥ 75 ani
N pacienți responsivi/ N pacienți care au putut fi evaluați ^a	66/671	1/64	55/568	11/103
(%)	(9,8)	(6,1)	(9,7)	(10,7)
Î 95% ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a include răspunsuri confirmate și neconfirmate, analizele imagistice au fost obligatorii numai la săptămâna 8/9 și săptămâna 52.

^b RC+RP, interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

NSCLC non-scuamos

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209057)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC altul decât cel scuamos avansat sau metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209057). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după un regim de chimioterapie anterior bazat pe dublete ale platinei care ar fi putut include și terapie de întreținere și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. A fost permisă o linie suplimentară de terapie ITK pentru pacienții cu mutație EGFR cunoscută sau translocare ALK. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă, boală pulmonară interstițială simptomatică sau cei cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

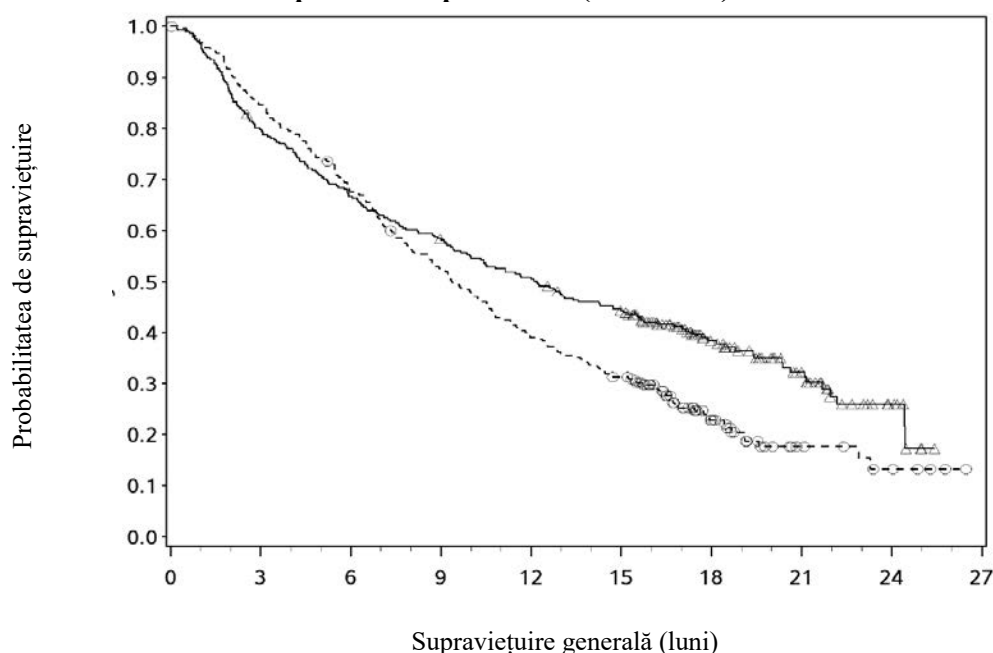
În total, 582 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 292) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel în doză de 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni (n = 290). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale au fost efectuate conform criteriilor RECIST versiunea 1.1. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP. În plus, analizele subgrupului predefinit au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea expresiei tumorale a PD-L1 la niveluri predefinite de 1%, 5% și 10%. Evaluările conform expresiei PD-L1 cu intervale discrete nu au fost incluse în analizele predefinite având în vedere dimensiunile mici ale probelor dintre intervale.

Probele tisulare tumorale prelevate anterior studiului au fost colectate sistematic înainte de randomizare pentru a efectua analize pre-planificate ale eficacității în funcție de expresia tumorală a PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 21-85), 34% având vârsta ≥ 65 ani și 7% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (92%) și de sex masculin (55%). Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (31%) sau 1 (69%). Un procent de 79% pacienți erau foști/actuali fumători.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 12.

Figura 12: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209057)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab 3 mg/kg									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

- △---- Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 190/292), valoare mediană și ÎÎ 95%: 12,19 (9,66, 14,98)
 ---○--- Docetaxel (evenimente: 223/290), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,36 (8,05, 10,68)

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați pentru tratamentul cu nivolumab comparativ cu docetaxel, în cazul analizei interimare predefinite, când au fost observate 413 evenimente (93% din numărul de evenimente planificate pentru analizele finale). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 13.

Tabelul 13: Rezultatele privind eficacitatea (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analiza interimară predefinită		
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Riscul relativ ^a (Î 95,92%)		0,73 (0,59, 0,89)
Valoarea p ^b		0,0015
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rata (Î 95%) la 12 luni	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
Răspunsul obiectiv confirmat		
(Î 95%)	56 (19,2%) (14,8, 24,2)	36 (12,4%) (8,8, 16,8)
Raportul probabilităților (Î 95%)		1,68 (1,07, 2,64)
Valoarea p		0,0246
Răspuns complet (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Răspuns parțial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Boală stabilă (BS)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Riscul relativ Î 95%		0,92 (0,77, 1,11)
Valoarea p		0,3932
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Rata (Î 95%) la 12 luni	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni		
Supraviețuirea generală^c		
Evenimente	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Riscul relativ ^a (ÎÎ 95%)		0,75 (0,63, 0,91)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Răspunsul obiectiv confirmat (ÎÎ 95%)	19,2% (14,8, 24,2)	12,4% (8,8, 16,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
Analiza actualizată		
Perioada minimă de monitorizare: 62,7 luni		
Supraviețuirea generală^d		
Evenimente	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Riscul relativ ^a (ÎÎ 95%)		0,70 (0,58, 0,83)
Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Răspunsul obiectiv confirmat (ÎÎ 95%)	19,5% (15,1, 24,5)	12,4% (8,8, 16,8)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	7,5 (4,5, 11,4)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare

^a Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

^b Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de terapia prealabilă de întreținere și linia de tratament; nivelul de eficacitate O'Brien-Fleming corespunzător este 0,0408.

^c Șaisprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

^d Șaptesprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

“+” Denotă o observație cenzurată.

Expresia PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost măsurată la 79% pacienți din grupul cu nivolumab și la 77% pacienți din grupul cu docetaxel. Nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament (nivolumab comparativ cu docetaxel) la fiecare dintre nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 predefinite $\geq 1\%$ (53% comparativ cu 55%), $\geq 5\%$ (41% comparativ cu 38%), sau $\geq 10\%$ (37% comparativ cu 35%).

Pacienții cu expresia PD-L1 la nivelul tumorii au demonstrat la toate nivelurile de expresie predefinite o probabilitate mai mare de îmbunătățire a supraviețuirii la grupul cu nivolumab, comparativ cu docetaxel, în timp ce la pacienții cu expresie tumorală a PD-L1 scăzută sau absentă supraviețuirea a fost asemănătoare cu a pacienților cu docetaxel. În ceea ce privește RRO, creșterea expresiei PD-L1 a

fost asociată cu RRO mai mare. Comparativ cu populația generală, durata mediană a răspunsului a fost crescută pentru nivolumab comparativ cu docetaxel pentru pacienții fără expresia PD-L1 (18,3 luni comparativ cu 5,6 luni) și pentru pacienții cu expresia PD-L1 (16,0 luni comparativ cu 5,6 luni).

Tabelul 14 sumarizează rezultatele RRO și SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii.

Tabelul 14: RRO și SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209057)

Expresia PD-L1	nivolumab	docetaxel	
RRO în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni			
			Raportul probabilităților (Î 95%)
< 1%	10/108 (9,3%) Î 95%: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) Î 95%: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) Î 95%: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) Î 95%: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1% și < 10% ^a	6/37 (16,2%) Î 95%: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) Î 95%: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10% și < 50% ^a	5/20 (25,0%) Î 95%: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) Î 95%: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) Î 95%: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) Î 95%: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni			
	Numărul de evenimente (număr de pacienți)		Riscul relativ nestratificat (Î 95%)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1% și < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10% și < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Analiza actualizată			
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Analiza actualizată			
Perioada minimă de monitorizare: 62,7 luni			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

^a Analiză Post-hoc; rezultatele trebuie interpretate cu precauție deoarece subgrupurile sunt de dimensiuni mici și, la momentul analizei, testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nu a fost validat din punct de vedere analitic la niveluri ale expresiei de 10% sau 50%.

Un procent mai mare de pacienți a prezentat deces în primele 3 luni în brațul de tratament cu nivolumab (59/292, 20,2%) comparativ cu brațul cu docetaxel (44/290, 15,2%). Rezultatele unei analize exploratorii multivariate post-hoc au indicat faptul că pacienții tratați cu nivolumab având caracteristici de prognostic mai redus și/sau boală agresivă când este asociată cu expresie tumorală a PD-L1 scăzută (de exemplu, < 50%) sau absentă pot prezenta un risc mai mare de deces în primele 3 luni.

În analizele de subgrup, beneficiul privind supraviețuirea comparativ cu docetaxel nu a fost evidențiat pentru pacienții care nu au fost niciodată fumători sau ale căror tumori aveau mutații activatoare de

EGFR; oricum, din cauza numărului scăzut de pacienți, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Carcinom renal (RCC, renal cell carcinoma)

Forma farmaceutică pentru administrare subcutanată

Studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat comparativ cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă (CA20967T)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în forma farmaceutică pentru administrare subcutanată, au fost evaluate într-un studiu multicentric, randomizat, deschis, la pacienți cu RCC cu celule clare, avansat sau metastazat (CA20967T). Pacienți cu vârsta de 18 ani sau peste, cu RCC avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, confirmat histologic, inclusiv cei cu caracteristici sarcomatoide și care au primit anterior nu mai mult de 2 regimuri terapeutice sistemice, au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab 1200 mg la fiecare 4 săptămâni pe cale subcutanată sau nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni pe cale intravenoasă. Pacienții cu metastaze SNC simptomatice, netratate, cei cu metastaze leptomeningeale, cu malignități concomitente ce necesită tratament sau cu antecedente de malignitate în decursul ultimilor 2 ani, cei cu boală autoimună activă confirmată sau suspectată sau care au primit tratament anterior cu un inhibitor al punctelor de control, au fost excluși din studiu. Pacienții cu metastaze SNC asimptomatice, stabile, care nu au necesitat tratament imediat, au fost eligibili în cazul în care nu au existat dovezi de progresie în decurs de 28 zile înainte de administrarea primei doze de medicament de studiu.

Factorii de stratificare pentru randomizare au fost greutatea (< 80 kg comparativ cu ≥ 80 kg) și categoria de prognostic conform Bazei de Date a Consorțiului Internațional pentru Carcinomul Renal Metastazat (IMDC, *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) (prognostic favorabil, comparativ cu intermediar, comparativ cu nefavorabil).

Obiectivul principal al studiului a fost de a demonstra non-inferioritatea concentrațiilor serice $C_{medie\ 228}$ și C_{minss} pentru nivolumab obținute în cazul administrării de nivolumab pe cale subcutanată, comparativ cu administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă (vezi pct. 5.2). Obiectivul secundar cheie al studiului a fost de a demonstra non-inferioritatea RRO obținute în cazul administrării de nivolumab pe cale subcutanată, comparativ cu administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă, conform evaluării efectuate prin analiză centrală independentă oarbă (BICR, *Blinded Independent Central Review*). Obiectivele secundare suplimentare au inclus evaluarea duratei răspunsului (DR), supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirii generale (SG).

În total, 495 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab pe cale subcutanată ($n = 248$) sau nivolumab pe cale intravenoasă ($n = 247$). Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 20-93), 51% având vârsta ≥ 65 ani și 14% ≥ 75 ani, 85% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 0,8% au fost de rasă asiatică și 0,4% au fost de rasă neagră, iar 68% au fost de sex masculin. Cincizeci și șapte la sută dintre pacienți au avut greutatea < 80 kg și 43% au avut greutatea ≥ 80 kg. Scorul de performanță Karnofsky inițial a fost de 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) sau 100 (39%). Distribuția pacienților în funcție de categoriile de prognostic IMDC a fost 21% cu prognostic favorabil, 62% cu prognostic intermediar și 17% cu prognostic nefavorabil.

Studiul a demonstrat non-inferioritatea pentru nivolumab 1200 mg administrat pe cale subcutanată, comparativ cu nivolumab 3 mg/kg administrat pe cale intravenoasă (vezi pct. 5.2). La analiza primară (perioadă minimă de monitorizare de 8 luni), RRO a fost de 24,2% (ÎI 95%: 19,0, 30,0) pentru nivolumab administrat pe cale subcutanată și de 18,2% (ÎI 95%: 13,6, 23,6) pentru nivolumab administrat pe cale intravenoasă. Valoarea estimată a raportului de risc pentru răspunsul obiectiv a fost de 1,33 (ÎI 95%: 0,94, 1,88). Pentru a declara non-inferioritatea, limita inferioară a ÎI 95% bilateral a raportului de risc pentru răspunsul obiectiv a trebuit să fie $\geq 0,60$. Rezultatele actualizate privind eficacitatea, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14,9 luni (data limită de analiză a datelor fiind 21 februarie 2024) sunt prezentate în Tabelul 15.

Tabelul 15: Rezultatele privind eficacitatea - CA20967T

	Nivolumab administrat pe cale subcutanată	Nivolumab administrat pe cale intravenoasă
RRO ^a conform evaluării de către BICR % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
ÎÎ 95% ^b	(21,2, 32,6)	(15,8, 26,2)
Valoarea estimată a raportului de risc pentru răspunsul obiectiv (ÎÎ 95%) ^{c, d}	1,28 (0,93, 1,77)	
DR ^a conform evaluării de către BICR Valoarea mediană, luni (ÎÎ 95%) ^e	13,57 (8,57, NE)	NR (15,7, NE)

NR = nu a fost atinsă, NE = care nu poate fi estimat

^a Analiză descriptivă.

^b Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson.

^c Stratificare în funcție de greutate (< 80 kg comparativ cu ≥ 80 kg) și de grupul de prognostic IMDC (prognostic favorabil, comparativ cu intermediar, comparativ cu nefavorabil).

^d Raport de risc ajustat în funcție de stratificare (nivolumab administrat pe cale subcutanată, raportat la nivolumab administrat pe cale intravenoasă), utilizând metoda Mantel-Haenszel.

^e Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în monoterapie comparativ cu everolimus (CA209025)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul RCC avansat cu componentă cu celule clare au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209025). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după 1 sau 2 regimuri terapeutice antiangiogenice anterioare și nu mai mult de 3 regimuri terapeutice sistemice anterioare. Pacienții era necesar să aibă un scor de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Score*) ≥ 70%. Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, tratament anterior cu inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 821 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 410) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau everolimus (n = 411) în doză de 10 mg zilnic, administrat oral. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 8 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 8 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Evaluările tumorale au continuat după oprirea tratamentului la pacienții ale căror motive de oprire au fost altele decât progresia. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii secundari de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP.

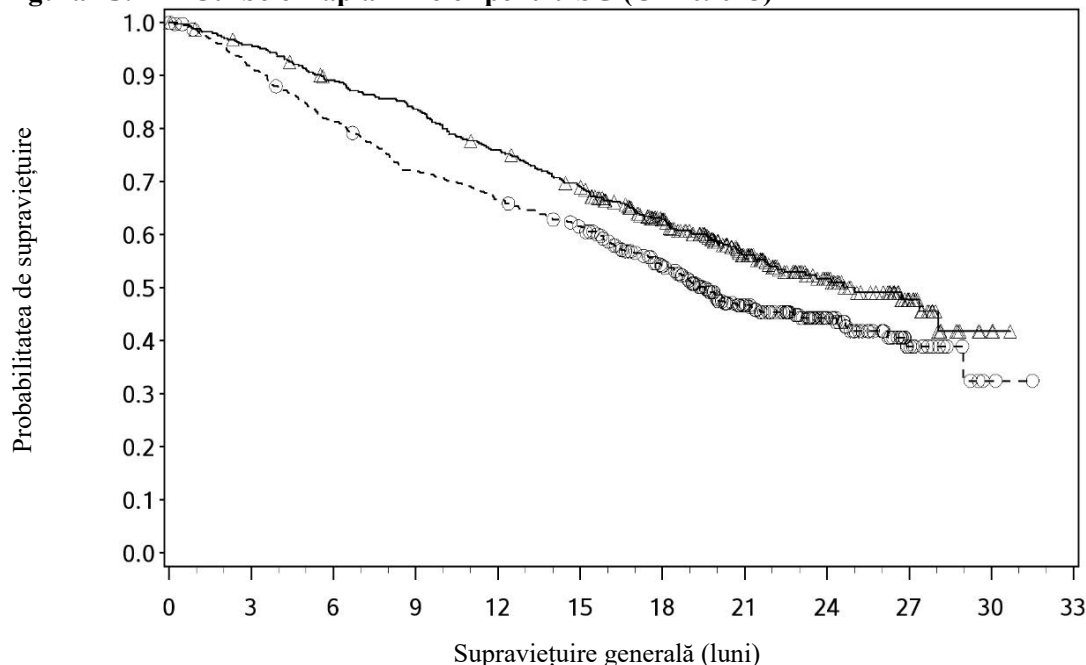
Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 18-88), 40% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (75%) și de rasă caucaziană (88%), au fost reprezentate toate grupurile de risc *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), și 34% și 66% pacienți au avut un scor KPS inițial de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Majoritatea pacienților (72%) au fost tratați cu o terapie antiangiogenică anterioară. Durata mediană de timp de la diagnosticarea inițială până la randomizare a fost de 2,6 ani atât în grupul de tratament cu nivolumab, cât și în grupul de tratament cu

everolimus. Durata mediană a tratamentului a fost de 5,5 luni (interval: 0-29,6⁺ luni) la pacienții tratați cu nivolumab și de 3,7 luni (interval: 6 zile-25,7⁺ luni) la pacienții tratați cu everolimus.

Nivolumab a fost continuat și după progresie la 44% dintre pacienți.

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 13.

Figura 13: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209025)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

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

---△--- Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 183/410), valoare mediană și ÎÎ 95%: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (evenimente: 215/411), valoare mediană și ÎÎ 95%: 19,55 (17,64, 23,06)

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați la nivolumab comparativ cu everolimus, în cazul analizei interimare predefinite, când au fost observate 398 evenimente (70% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală) (Tabelul 16 și Figura 13). S-a observat un beneficiu privind SG indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Rezultatele privind eficacitatea (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	183 (45%)	215 (52%)
Riscul relativ	0,73	
ÎÎ 98,52%	(0,57, 0,93)	
Valoarea p	0,0018	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
La 12 luni	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
Răspunsul obiectiv		
(ÎÎ 95%)	103 (25,1%) (21,0, 29,6)	22 (5,4%) (3,4, 8,0)
Raportul probabilităților (ÎÎ 95%)	5,98 (3,68, 9,72)	
Valoarea p	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Răspuns parțial (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Boală stabilă (BS)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Riscul relativ	0,88	
ÎÎ 95%	(0,75, 1,03)	
Valoarea p	0,1135	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

^{“+”} denotă o observație cenzurată.

NE = care nu poate fi estimat

Intervalul median până la apariția răspunsului obiectiv a fost de 3,5 luni (interval: 1,4-24,8 luni) de la începerea tratamentului cu nivolumab. Un număr de 49 pacienți responsivi (47,6%) au avut răspunsuri în curs de desfășurare cu o durată în intervalul 0,0-27,6⁺ luni.

Supraviețuirea generală ar putea fi însoțită de o îmbunătățire în timp a simptomelor asociate bolii și a QoL nespecifică afecțiunii conform evaluării efectuate utilizând chestionare valide și fiabile precum Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) și EuroQoL EQ-5D. Îmbunătățirea aparent semnificativă a simptomelor (la un punct de schimbare MID = 2 a scorului FKSI-DRS; $p < 0,001$) și intervalul de timp până la îmbunătățire (RR = 1,66 (1,33, 2,08); $p < 0,001$) au fost semnificativ mai bune la pacienții brațului cărui a s-a administrat nivolumab. Cu toate că în ambele brațe ale studiului s-a administrat terapie activă, datele privind QoL ar trebui interpretate în contextul unui studiu deschis și, prin urmare, luate în considerare cu precauție.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 3b/4 privind siguranța (CA209374)

Sunt disponibile date suplimentare privind siguranța și date descriptive privind eficacitatea din studiul CA209374, un studiu deschis de fază 3b/4 privind siguranța monoterapiei cu nivolumab (administrat în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni) pentru tratamentul pacienților cu RCC avansat sau metastazat (n = 142), inclusiv 44 pacienți cu histologie fără componentă cu celule clare.

La subiecții cu histologie fără componentă cu celule clare, după o perioadă minimă de monitorizare de aproximativ 16,7 luni, RRO și durata mediană a răspunsului au fost de 13,6% și, respectiv, 10,2 luni. Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul de expresie tumorală a PD-L1.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib (CA209214)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209214). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu carcinom renal avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, netratat anterior. Populația principală de eficacitate a inclus acei pacienți cu prognostic intermediar/nefavorabil care au prezentat cel puțin 1 sau mai mulți dintre cei 6 factori de risc pentru prognostic conform criteriilor stabilite de Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastazat (IMDC, *International Metastatic RCC Database Consortium*) (mai puțin de un an de la diagnosticarea inițială a carcinomului renal până la randomizare, scor de performanță Karnofsky < 80%, nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale, calcemie corectată mai mare de 10 mg/dl, nivelul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale și nivelul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale). Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu un scor de performanță Karnofsky < 70% și pacienții cu orice antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC și de regiunea geografică.

În total, 1096 pacienți au fost randomizați în cadrul acestui studiu, dintre care 847 pacienți au avut RCC cu prognostic intermediar/nefavorabil și li s-a administrat fie nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, sau sunitinib (n = 422) 50 mg zilnic, administrat oral pentru 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză, pentru fiecare ciclu de tratament. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 12 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 6 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrii rezultatului principal de eficacitate au fost SG, RRO și SFP, conform evaluării de către BICR, la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 21-85), 38% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 8% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73%) și de rasă caucaziană (87%), iar 31% și 69% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Durata mediană de timp de la diagnosticarea inițială până la randomizare a fost de 0,4 ani atât în grupul de tratament cu nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, cât și în grupul de tratament cu sunitinib. Durata mediană a tratamentului a fost de 7,9 luni (interval: 1 zi-21,4⁺ luni) la pacienții tratați cu terapie asociată nivolumab cu ipilimumab și de 7,8 luni (interval: 1 zi-20,2⁺ luni) la pacienții tratați cu

sunitinib. Terapia asociată nivolumab cu ipilimumab a fost continuată și după progresie la 29% dintre pacienți.

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil sunt prezentate în Tabelul 17 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni și cu o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni) și în Figura 14 (perioadă minimă de monitorizare de 60 luni).

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială.

Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analiza primară perioada minimă de monitorizare: 17,5 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	140 (33%)	188 (45%)
Riscul relativ ^a		0,63
ÎÎ 99,8%		(0,44, 0,89)
Valoarea p ^{b, c}		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
La 12 luni	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Riscul relativ ^a		0,82
ÎÎ 99,1%		(0,64, 1,05)
Valoarea p ^{b, h}		0,0331
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
(ÎÎ 95%)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^d		16,0 (9,8, 22,2)
Valoarea p ^{e, f}		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Răspuns parțial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Boală stabilă (BS)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analiza actualizată* perioada minimă de monitorizare: 60 luni		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	242 (57%)	282 (67%)
Riscul relativ ^a	0,68	
ÎÎ 95%	(0,58, 0,81)	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 24 luni	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
La 36 luni	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
La 48 luni	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
La 60 luni	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Riscul relativ ^a	0,73	
ÎÎ 95%	(0,61, 0,87)	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(ÎÎ 95%)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^{d,e}	16,2 (10,0, 22,5)	
Răspuns complet (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Răspuns parțial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Boală stabilă (BS)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Durata mediană a răspunsului^g		
Luni (interval)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

^b Pe baza unui test log-rank stratificat.

^c Valoarea p este comparată cu alfa 0,002 pentru a obține semnificație statistică.

^d Diferență ajustată în funcție de stratificare.

^e Pe baza testului DerSimonian-Laird stratificat.

^f Valoarea p este comparată cu alfa 0,001 pentru a obține semnificație statistică.

^g Calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

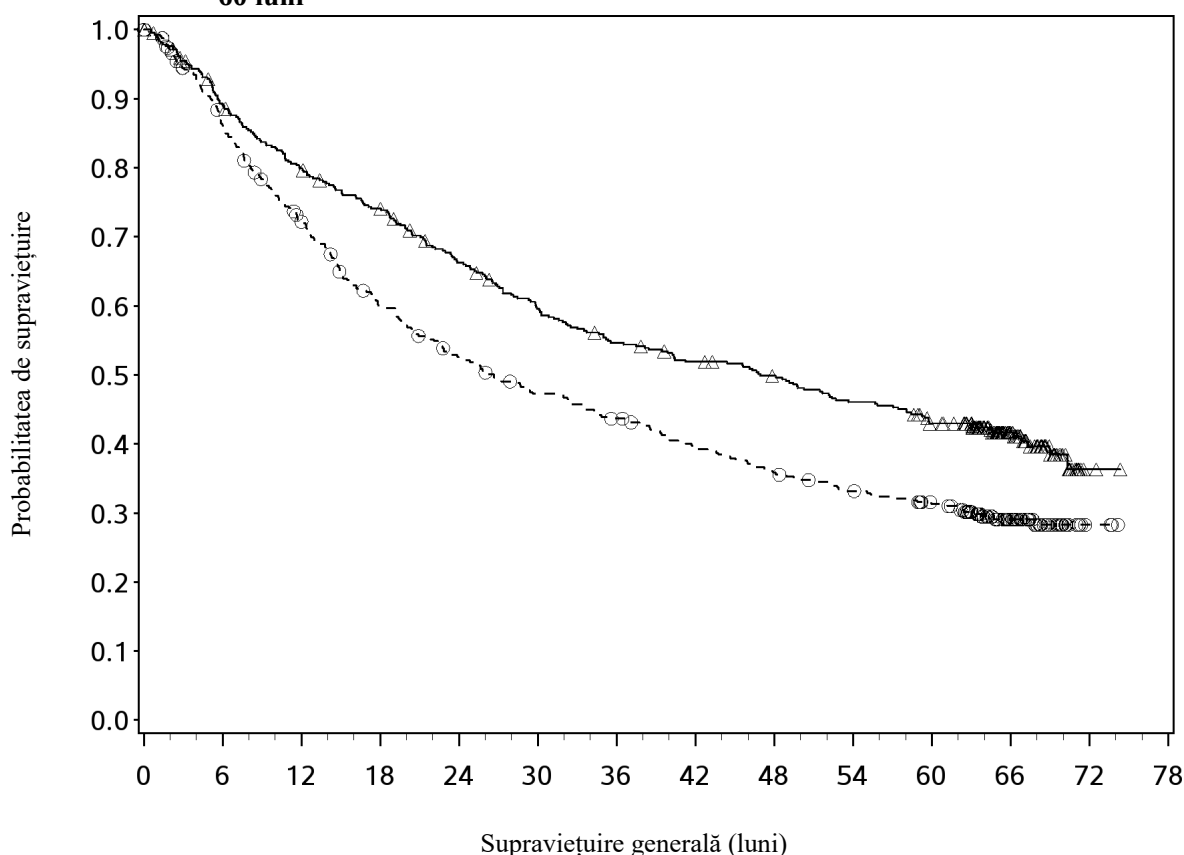
^h Valoarea p este comparată cu alfa 0,009 pentru a obține semnificație statistică.

“+” denotă o observație censurată.

NE = care nu poate fi estimat

* Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 26-Feb-2021.

Figura 14: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214) - Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

---△--- Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 242/425), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (evenimente: 282/422), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 26,64 (22,08, 33,54)

O analiză actualizată descriptivă a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 24 luni. La momentul acestei analize, riscul relativ a fost de 0,66 (ÎÎ 99,8%: 0,48-0,91), cu 166/425 evenimente în brațul de tratament cu terapie asociată și 209/422 evenimente în brațul de tratament cu sunitinib. La pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, beneficiul privind SG a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SG mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$ nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a fost de 19,61 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,52; ÎÎ 95%: 0,34, 0,78). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$, SG mediană a fost de 34,7 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și de 32,2 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,70; ÎÎ 95%: 0,54, 0,92).

În studiul CA209214 au fost, de asemenea, randomizați 249 pacienți cu prognostic favorabil conform criteriilor IMDC pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab (n = 125) sau sunitinib (n = 124). Acești pacienți nu au fost evaluați ca parte a populației principale de eficacitate. La o perioadă de monitorizare de minim 24 luni, SG la pacienții cu prognostic favorabil tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib a prezentat un risc relativ de 1,13 (ÎÎ 95%: 0,64, 1,99; p = 0,6710). La o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, RR pentru SG a fost de 0,94 (ÎÎ 95%: 0,65, 1,37).

Nu există date privind utilizarea nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul de primă linie al RCC la pacienții care prezintă doar o histologie fără componentă cu celule clare.

În studiul CA209214, pacienții cu vârsta ≥ 75 ani au reprezentat 8% dintre toți pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, iar terapia asociată nivolumab cu ipilimumab a avut un impact mai mic din punct de vedere numeric asupra SG (RR 0,97, ÎI 95%: 0,48-1,95) la acest subgrup comparativ cu populația generală, la o perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni. Având în vedere dimensiunea redusă a acestui subgrup, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul de primă linie al RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu RCC avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) $\geq 70\%$ și boală măsurabilă conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de prognostic IMDC. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau alte afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au utilizat anterior tratament cu un anticorp anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în pofida terapiei antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică.

În total, 651 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n = 323), cu administrare intravenoasă la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg administrat oral o dată pe zi, fie sunitinib (n = 328) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză. Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, cu administrarea de nivolumab până la 24 luni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Prima evaluare tumorală, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări tumorale ulterioare au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, și apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de către BICR. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 28-90), 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și de rasă caucaziană (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost de rasă asiatică, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Status*) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților în funcție de categoriile de prognostic IMDC a fost 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală a PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 $< 1\%$ sau nedeterminată, iar 24,9% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$. 11,5% dintre pacienți au avut tumori cu caracteristici sarcomatoide. Durata mediană a tratamentului a fost de 14,26 luni (interval: 0,2-27,3 luni) la pacienții tratați cu terapie asociată nivolumab cu cabozantinib și de 9,23 luni (interval: 0,8-27,6 luni) la pacienții tratați cu sunitinib.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP, SG și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu grupul de tratament cu sunitinib. Rezultatele privind eficacitatea din analiza primară (perioadă minimă de

monitorizare de 10,6 luni; perioadă mediană de monitorizare de 18,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riscul relativ ^a	0,51	
ÎÎ 95%	(0,41, 0,64)	
Valoarea p ^{b, c}	< 0,0001	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riscul relativ ^a	0,60	
ÎÎ 98,89%	(0,40, 0,89)	
Valoarea p ^{b, c, e}	0,0010	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rata (ÎÎ 95%)		
La 6 luni	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(ÎÎ 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferența între RRO (ÎÎ 95%) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
Valoarea p ^h	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Răspuns parțial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Boală stabilă (BS)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Durata mediană a răspunsului^d		
Luni (interval)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru asocierea de nivolumab și cabozantinib, comparativ cu sunitinib.

^b Test log-rank stratificat în funcție de scorul de prognostic de risc IMDC (0, 1-2, 3-6), expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminată) și de regiunea geografică (SUA/Canada/Europa de vest/Europa de nord, Restul lumii) conform datelor înregistrate în IRT.

^c Valori p bilaterale dintr-un test log-rank standard stratificat.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Nivelul pentru semnificație statistică este valoarea p $< 0,0111$.

^f ÎÎ bazat pe metoda Clopper și Pearson.

^g Diferență între rata de răspuns obiectiv (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) ajustată în funcție de stratificare, pe baza testului DerSimonian și Laird.

^h Valoare p bilaterală dintr-un test CMH.

NE = care nu poate fi estimat

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer (Tabelul 18).

Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

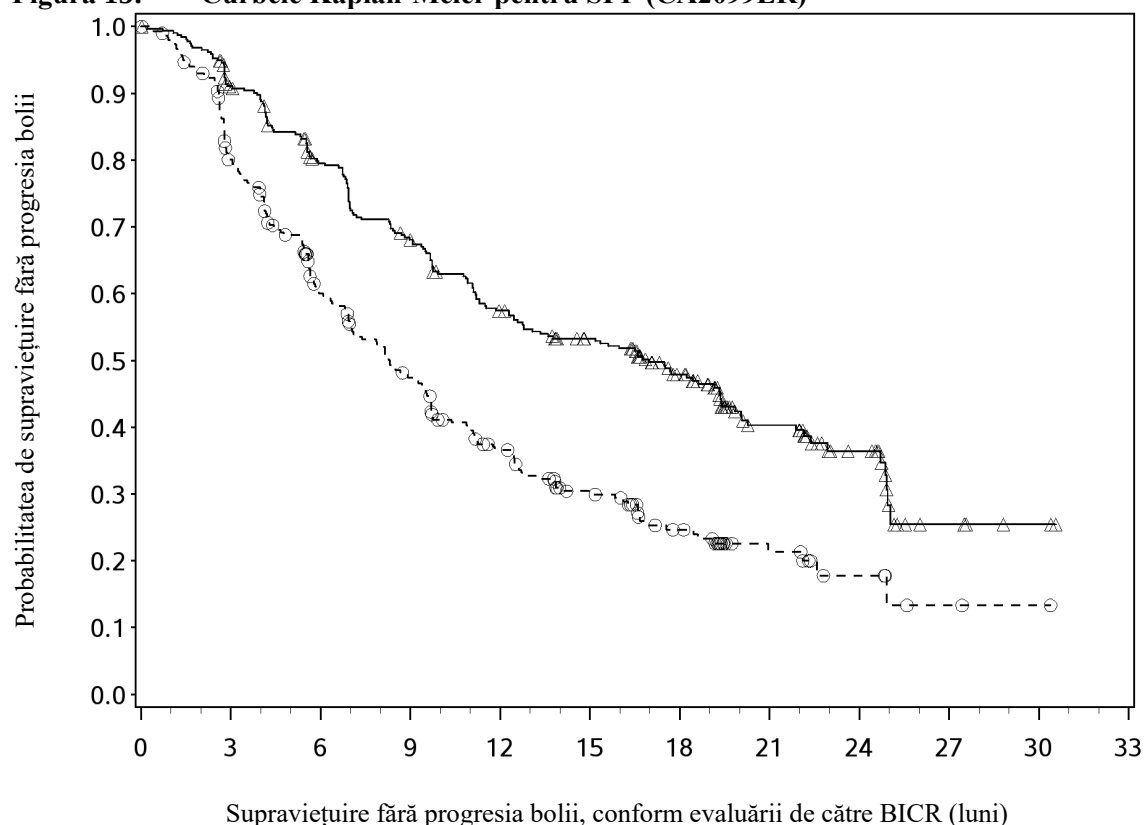
Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de categoria de prognostic IMDC. SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în

asociere cu cabozantinib și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎÎ 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎÎ 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic nefavorabil a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,36; ÎÎ 95%: 0,23, 0,58).

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SFP mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$ a fost de 13,08 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; ÎÎ 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$, SFP mediană a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎÎ 95%: 0,38, 0,65).

O analiză actualizată a SFP și a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16,0 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi Figurile 15 și 16). Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,52 (ÎÎ 95%: 0,43, 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎÎ 95%: 0,50, 0,87). Datele de eficacitate actualizate (SFP și SG), în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1, au confirmat rezultatele originale. O dată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Figura 15: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA2099ER)

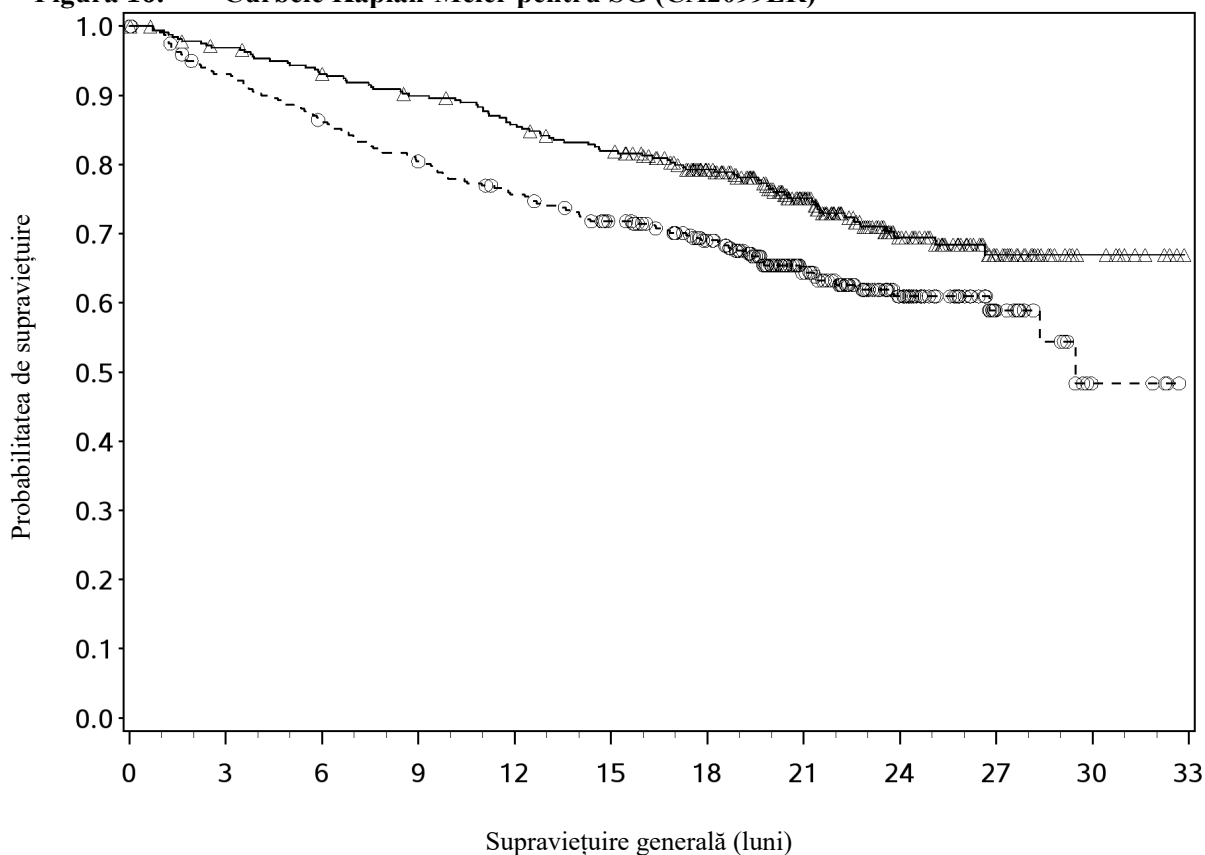


Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

- △---- Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 175/323), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)
- Sunitinib (evenimente: 206/328), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)

Figura 16: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099ER)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

---△--- Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 86/323), valoare mediană și IÎ 95%: NE

---○--- Sunitinib (evenimente: 116/328), valoare mediană și IÎ 95%: 29,47 (28,35, NE)

Cancer scuamos de cap și gât

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul SCCHN metastazat sau recurent au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209141). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu SCCHN (cavitate bucală, faringe, laringe) recurent sau metastazat, confirmat histologic, în stadiul III/IV, care nu se pretează la terapie locală cu scop curativ (intervenție chirurgicală sau radioterapie cu sau fără chimioterapie), și care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după o schemă terapeutică bazată pe săruri de platină și un scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Schema terapeutică anterioară pe bază de săruri de platină a fost administrată în context adjuvant, neo-adjuvant, primar, recurent sau metastazat. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul expresiei tumorale a PD-L1 sau al infecției cu papiloma virus uman (HPV). Pacienții cu boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie, carcinom de rinofaringe recurent sau metastazat, carcinom scuamos cu histologie primară necunoscută, de glande salivare sau cu histologie non-scuamoasă (de exemplu, melanom la nivelul mucoaselor) sau cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active au fost excluși din studiu. Pacienții care au fost tratați pentru metastaze cerebrale au fost eligibili în cazul în care au revenit la nivelul inițial din punct de vedere neurologic cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare și fie nu mai erau tratați cu corticosteroizi, fie erau tratați cu o doză stabilă sau în scădere echivalentă cu < 10 mg prednison zilnic.

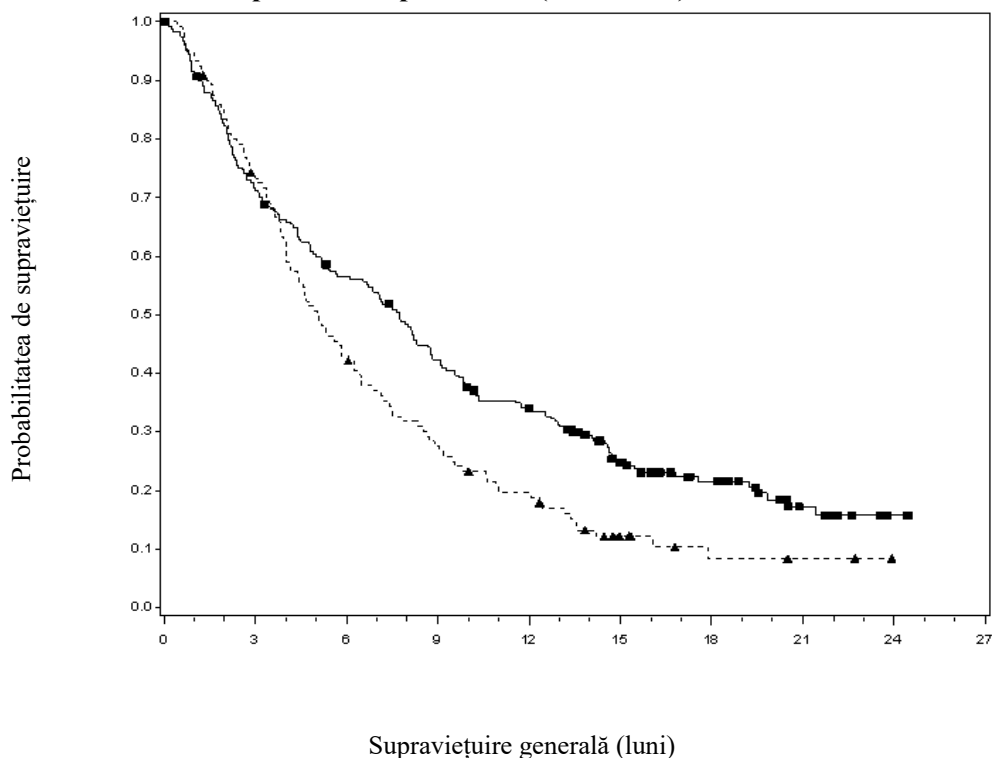
În total, 361 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza tratament fie cu nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrat intravenos pe durata a 60 minute la interval de 2 săptămâni, fie cu opțiunea investigatorului constând din cetuximab (n = 15) 400 mg/m² doză de încărcare, urmată de 250 mg/m² săptămânal sau metotrexat (n = 52) în doză între 40 și 60 mg/m² săptămânal sau docetaxel (n = 54) în doză între 30 și 40 mg/m² săptămânal. Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea în antecedente a terapiei cu cetuximab. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform Criteriilor RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate ulterior la interval de 6 săptămâni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă la pacienții tratați cu nivolumab dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat tratamentul cu medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și RRO. S-au efectuat analize suplimentare predefinite de subgrup pentru a evalua eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 la niveluri predefinite de 1%, 5% și 10%.

Probele tisulare tumorale prelevate anterior studiului au fost colectate sistematic înainte de randomizare pentru a efectua analize pre-planificate ale eficacității în funcție de expresia tumorală a PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 60 ani (interval: 28-83), 31% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 5% ≥ 75 ani, 83% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 83% au fost de rasă caucaziană. Valoarea inițială a scorului de performanță ECOG a fost 0 (20%) sau 1 (78%), 77% erau foști/actuali fumători, 90% au avut boală în stadiul IV, 66% au prezentat două sau mai multe leziuni, 45%, 34% și 20% au primit 1, 2 sau 3 sau, respectiv, mai multe linii anterioare de terapie sistemică, iar 25% au avut status pozitiv pentru HPV-16.

Având o perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni, studiul a demonstrat o creștere semnificativă statistic a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 17. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 19.

Figura 17: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209141)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Opțiunea investigatorului	121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 184/240), valoare mediană și ÎÎ 95%: 7,72 (5,68, 8,77)
 - - -▲- - - Opțiunea investigatorului (evenimente: 105/121), valoare mediană și ÎÎ 95%: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabelul 19: Rezultatele privind eficacitatea (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	opțiunea investigatorului (n = 121)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Riscul relativ ^a		0,71
(ÎÎ 95%)		(0,55, 0,90)
Valoarea p ^b		0,0048
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Rata (ÎÎ 95%) la 18 luni	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Riscul relativ		0,87
ÎÎ 95%		(0,69, 1,11)
Valoarea p		0,2597
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	opțiunea investigatorului (n = 121)
Răspunsul obiectiv confirmat^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(ÎÎ 95%)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i>) (ÎÎ 95%)	2,49 (1,07, 5,82)	
Răspuns complet (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Răspuns parțial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Boală stabilă (BS)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Durata mediană a răspunsului		
Luni (interval)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)
^a	Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.	
^b	Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de terapia prealabilă cu cetuximab; nivelul limită de eficacitate O'Brien-Fleming corespunzător este 0,0227.	
^c	În grupul de tratament cu nivolumab au existat doi pacienți care au obținut RC și șapte pacienți cu RP care au avut expresie tumorală a PD-L1 < 1%.	

Expresia PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost determinată la 67% dintre pacienții din grupul de tratament cu nivolumab și la 82% dintre pacienții din grupul de tratament cu opțiunea investigatorului. Valorile expresiei tumorale a PD-L1 au fost echilibrate între cele două brațe de tratament (nivolumab comparativ cu opțiunea investigatorului) pentru fiecare dintre nivelurile predefinite ale expresiei tumorale a PD-L1 $\geq 1\%$ (55% comparativ cu 62%), $\geq 5\%$ (34% comparativ cu 43%) sau $\geq 10\%$ (27% comparativ cu 34%).

În grupul de tratament cu nivolumab, pacienții cu expresie tumorală a PD-L1, indiferent de nivelurile predefinite, au demonstrat o probabilitate mai mare de creștere a supraviețuirii, comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Amploarea beneficiului privind SG a fost constantă pentru nivelurile de expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ sau $\geq 10\%$ (vezi Tabelul 20).

Tabelul 20: SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209141)

Expresia PD-L1	nivolumab	opțiunea investigatorului	
SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii			
	Număr de evenimente (număr de pacienți)		Riscul relativ nestratificat (ÎÎ 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

Într-o analiză exploratorie post-hoc, care a utilizat un test nevalidat, atât expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, cât și expresia PD-L1 la nivelul celulelor imunitare asociate tumorii (TAIC, *tumour-associated immune cell*) au fost analizate raportat la amploarea efectului terapeutic corespunzător nivolumab, comparativ cu opțiunea investigatorului. Această analiză a demonstrat că nu numai expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, dar și expresia PD-L1 la nivelul TAIC par că se asociază cu beneficiul oferit de nivolumab, raportat la opțiunea investigatorului (vezi Tabelul 21). Din cauza numărului mic de pacienți din subgrupuri și naturii exploratorii a analizei, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Tabelul 21: Eficacitate în funcție de expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale și al TAIC (CA209141)

	SG mediană ^a (luni)		SFP mediană ^a (luni)		RRO (%)	
	RR ^b (Î 95%)		RR ^b (Î 95%)		(Î 95%) ^c	
	nivolumab	opțiunea investigatorului	nivolumab	opțiunea investigatorului	nivolumab	opțiunea investigatorului
PD-L1 ≥ 1%, TAIC PD-L1+ în cantitate mare^d (61 nivolumab, 47 opțiunea investigatorului)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	
PD-L1 ≥ 1%, TAIC PD-L1+ rare^d (27 nivolumab, 14 opțiunea investigatorului)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	
PD-L1 < 1%, TAIC PD-L1+ în cantitate mare^d (43 nivolumab, 25 opțiunea investigatorului)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	
PD-L1 < 1%, TAIC PD-L1+ rare^d (27 nivolumab, 10 opțiunea investigatorului)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	

^a SG și SFP au fost estimate folosind metoda Kaplan-Meier.

^b Riscul relativ în fiecare subgrup derivat dintr-un model Cox al riscului proporțional în care tratamentul a fost singura covariabilă.

^c Intervalul de încredere pentru RRO calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

^d TAIC PD-L1+ în micromediul tumoral au fost evaluate calitativ și clasificate ca „numeroase”, „număr mediu” și „rare” în funcție de raportul anatomopatologic. Categoriile „numeroase” și „număr mediu” au fost combinate pentru a defini categoria „în cantitate mare”.

Pacienții cu cancer de orofaringe ca localizare primară evaluat de investigator au fost testați pentru depistarea HPV (determinare prin imunohistochimie [IHC] p16). Beneficiul privind SG a fost observat indiferent de statusul HPV (HPV-pozitiv: RR = 0,63; Î 95%: 0,38, 1,04, HPV-negativ: RR = 0,64; Î 95%: 0,40, 1,03 și status HPV necunoscut: RR = 0,78; Î 95%: 0,55, 1,10).

Rezultatele raportate de către pacient (PRO, *Patient-reported outcomes*) au fost evaluate folosind chestionarele EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 și EQ-5D cu 3 niveluri. Pe durata a 15 săptămâni de monitorizare, pacienții tratați cu nivolumab au prezentat PRO stabile, în timp ce cei repartizați pentru a utiliza opțiunea investigatorului au prezentat reduceri semnificative ale funcționalității (de exemplu, status fizic, îndeplinire a rolurilor sociale, status social) și stării de sănătate, dar și agravarea simptomatologiei (de exemplu, fatigabilitate, dispnee, pierderea apetitului alimentar, durere, probleme senzoriale, probleme de interacțiune socială). Datele privind PRO trebuie interpretate în contextul protocolului deschis al studiului și, prin urmare, este necesară precauție.

Carcinom urotelial

Tratamentul carcinomului urotelial avansat

Studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie (CA209901)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină, urmat de nivolumab în monoterapie, au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis (CA209901) la pacienții cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastazat, eligibili pentru cisplatină. Studiul a înrolat subiecți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu dovezi histologice sau citologice de carcinom cu celule tranziționale (CCT), în stadiu metastazat sau nerezecabil chirurgical, la nivelul uroteliului, implicând pelvisul renal, ureterele, vezica urinară sau uretra, care au fost eligibili pentru administrarea de cisplatină și gemcitabină. Au fost acceptabile variante histologice minore (în total < 50%) (CCT trebuia să fie histologia dominantă). A fost necesar ca toți subiecții să aibă o boală măsurabilă prin tomografie computerizată (CT) sau prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) conform criteriilor RECIST 1.1. Nu a fost permisă nicio terapie sistemică anti-cancer anterioară pentru carcinomul urotelial metastazat sau nerezecabil chirurgical. Chimioterapia neoadjuvantă anterioară sau chimioterapia adjuvantă anterioară pe bază de săruri de platină, după cistectomie radicală, au fost permise dacă recidiva bolii a avut loc la ≥ 12 luni de la finalizarea terapiei. Terapia intravezicală anterioară a fost permisă dacă a fost finalizată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului de studiu. Radioterapia (cu sau fără chimioterapie) cu intenție curativă a fost permisă dacă tratamentul a fost finalizat cu ≥ 12 luni înainte de înrolare. Radioterapia paliativă a fost permisă dacă a fost finalizată cu cel puțin 2 săptămâni înainte de terapie.

În total, 608 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină ($n = 304$), fie cisplatină și gemcitabină ($n = 304$). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat) și de prezența metastazelor hepatice (prezente comparativ cu absente). Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 32-86), 51% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 12% având vârsta ≥ 75 ani; 23% dintre pacienți au fost de rasă asiatică, 72% au fost de rasă caucaziană, 0,3% au fost de rasă neagră; 77% dintre pacienți au fost de sex masculin, 23% au fost de sex feminin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (53%) sau 1 (46%). Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare trei săptămâni, în asociere cu cisplatină și gemcitabină, timp de până la 6 cicluri, după care pacienților li s-a administrat nivolumab în monoterapie, în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru un total de până la 24 luni. Pacienților li s-a administrat gemcitabină în doză de 1000 mg/m², intravenos, pe durata a 30 minute, în zilele 1 și 8 ale ciclului de tratament de 3 săptămâni și cisplatină în doză de 70 mg/m², intravenos, pe durata a 30 până la 120 minute, în ziua 1 a ciclului de tratament de 3 săptămâni. În total, 92 pacienți (49 din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină și 43 din brațul de tratament cu cisplatină și gemcitabină) au trecut de la cisplatină la carboplatină după cel puțin un ciclu de cisplatină.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cisplatină și gemcitabină, comparativ cu administrarea numai de cisplatină și gemcitabină. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 22 și Figurile 18 și 19.

Tabelul 22: Rezultatele privind eficacitatea (CA209901)

	nivolumab și chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)	chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	172 (56,6)	193 (63,5)
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b	0,78 (0,63, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0171	

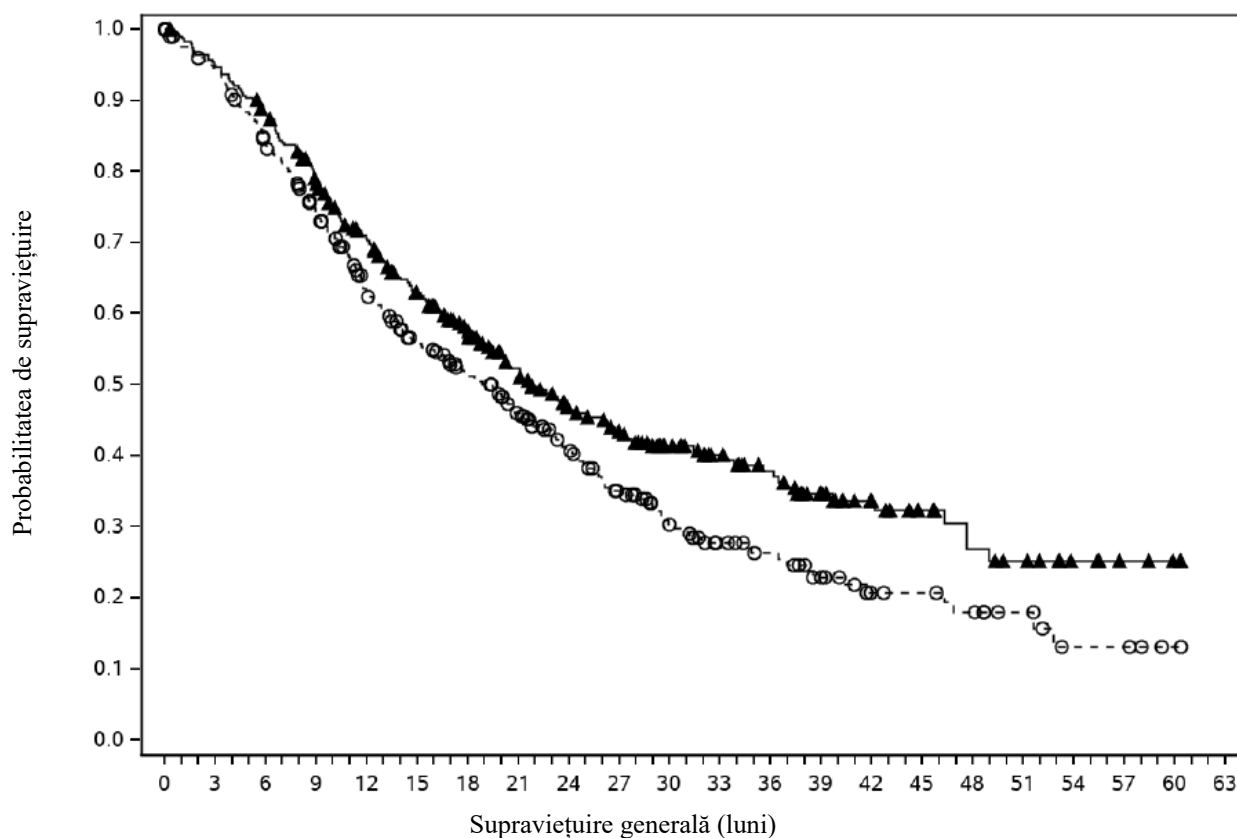
	nivolumab și chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)	chimioterapie cu cisplatină-gemcitabină (n = 304)
Supraviețuirea fără progresia bolii ^a		
Evenimente	211 (69,4)	191 (62,8)
Valoarea mediană (luni) (Î 95%)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
Valoarea p ^c	0,0012	
Rata de răspuns obiectiv		
Pacienți responsivi	175 (57,6)	131 (43,1)
(Î 95%)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

^a Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

^b Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Valoare p bilaterală dintr-un test log-rank stratificat.

Figura 18: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209901)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

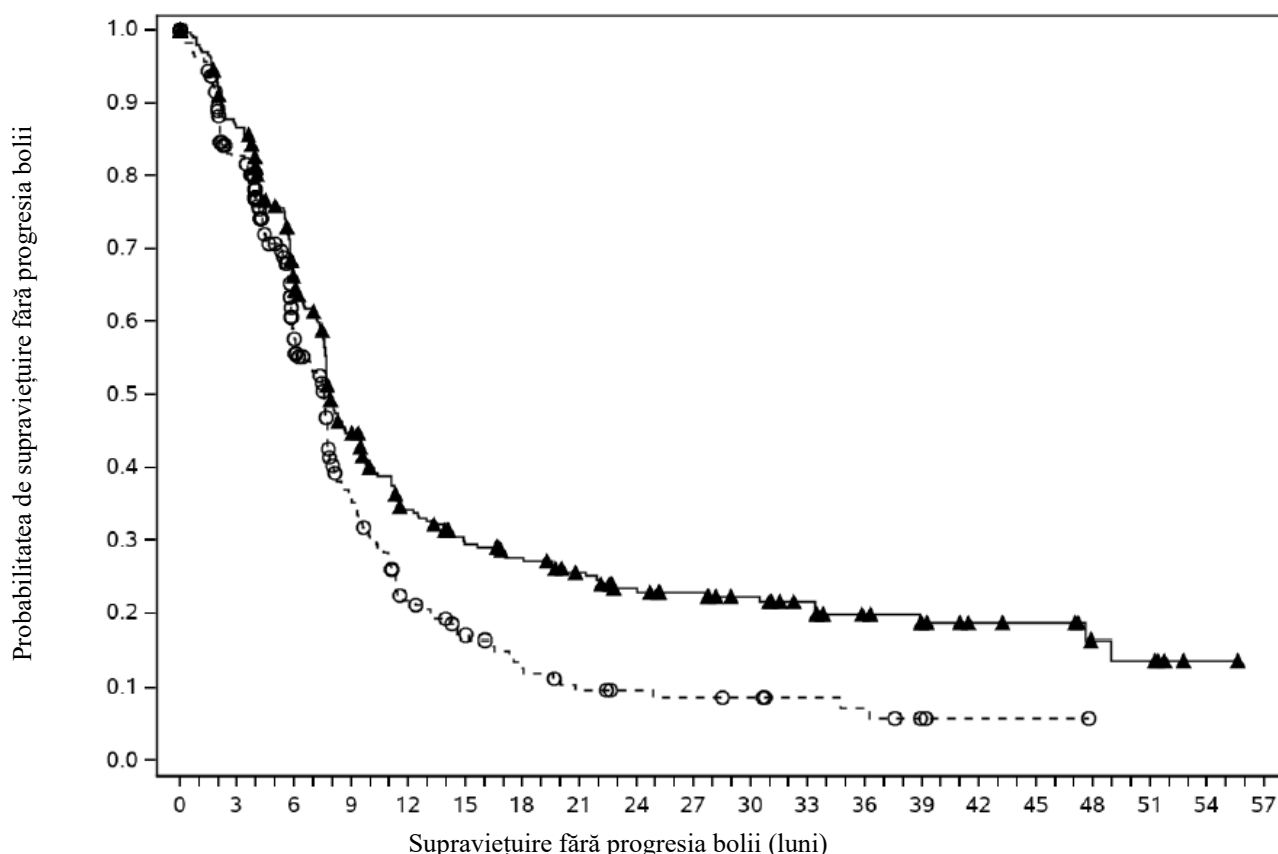
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 172/304), valoare mediană și Î 95%: 21,72 (18,63, 26,38)

---○--- Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 193/304), valoare mediană și Î 95%: 18,85 (14,72, 22,44)

Bazat pe data limită de analiză a datelor clinice: 09 mai 2023, perioadă minimă de monitorizare de 7,4 luni

Figura 19: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA209901)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- ▲--- Nivolumab + chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 211/304), valoare mediană și ÎÎ 95%: 7,92 (7,62, 9,49)
- Chimioterapie cu gemcitabină-cisplatină (evenimente: 191/304), valoare mediană și ÎÎ 95%: 7,56 (6,05, 7,75)

Bazat pe data limită de analiză a datelor clinice: 09 mai 2023, perioadă minimă de monitorizare de 7,4 luni

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer înainte de progresia bolii (Tabelul 22). Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer înainte de progresia bolii au fost constante.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 2 deschis (CA209275)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în doză de 3 mg/kg, administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu diagnostic de carcinom urotelial avansat local sau metastazat a fost evaluat în cadrul unui studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț (CA209275).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de săruri de platină pentru boală avansată sau metastazată sau care au prezentat progresia bolii în interval de 12 luni după tratamentul adjuvant sau neoadjuvant cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Pacienții aveau un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, cu boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie

sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții tratați cu mai mult de 2 scheme de chimioterapie anterior și care prezentau metastaze hepatice au fost excluși.

În total, 270 pacienți care au fost tratați cu nivolumab în doză de 3 mg/kg pe cale intravenoasă pe durata a 60 minute, o dată la 2 săptămâni și care au fost monitorizați pe o perioadă de minimum 8,3 luni au fost evaluabili pentru criteriul de eficacitate. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări tumorale s-au desfășurat la 8 săptămâni după inițierea tratamentului și au continuat ulterior la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 48, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Evaluările tumorale au fost continuate și după oprirea tratamentului la pacienții care au oprit tratamentul din alte motive decât progresia bolii. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic, nu a avut o progresie rapidă a bolii și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost RRO, conform evaluării de către BICR. Parametrii suplimentari de eficacitate au inclus durata răspunsului, SFP și SG.

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 66 ani (interval: 38-90), 55% dintre aceștia având vârsta ≥ 65 ani și 14% având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană (86%) și de sex masculin (78%). Scorul inițial de performanță ECOG era de 0 (54%) sau 1 (46%).

Tabelul 23: Rezultatele privind eficacitatea (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Răspunsul obiectiv confirmat	54 (20,0%)
(Î 95%)	(15,4, 25,3)
Răspuns complet (RC)	8 (3,0%)
Răspuns parțial (RP)	46 (17,0%)
Boală stabilă (BS)	60 (22,2%)
Durata mediană a răspunsului^b	
Luni (interval)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	1,9 (1,6, 7,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii	
Evenimente (%)	216 (80)
Valoare mediană (Î 95%) luni	2,0 (1,9, 2,6)
Rata (Î 95%) la 6 luni	26,1 (20,9, 31,5)
Supraviețuirea generală^c	
Evenimente (%)	154 (57)
Valoare mediană (Î 95%) luni	8,6 (6,05, 11,27)
Rata (Î 95%) la 12 luni	41,0 (34,8, 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	Nivelul expresiei PD-L1 la nivelul tumorii	
	< 1%	≥ 1%
Răspunsul obiectiv confirmat (ÎÎ 95%)		
	16% (10,3, 22,7) n = 146	25% (17,7, 33,6) n = 124
Durata mediană a răspunsului Luni (interval)		
	10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Nu a fost atins (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Supraviețuirea generală		
Valoare mediană (ÎÎ 95%) luni	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” denotă o observație cenzurată.

^a Perioadă mediană de monitorizare de 11,5 luni.

^b Datele sunt instabile din cauza duratei limitate a răspunsului

^c A inclus 4 decese asociate administrării medicamentului: 1 caz de pneumonită, 1 caz de insuficiență respiratorie acută, 1 caz de insuficiență respiratorie și 1 caz de insuficiență cardiovasculară.

NE: care nu poate fi estimat

Rezultatele analizelor post-hoc exploratorii indică faptul că, în cazul pacienților cu nivel scăzut al expresiei PD-L1 (de exemplu, < 1%) sau fără expresie PD-L1 la nivelul tumorii, alte caracteristici ale pacienților (cum sunt metastazele hepatice, metastazele viscerale, valoarea inițială a hemoglobinei < 10 g/dl și scorul de performanță ECOG = 1) pot influența rezultatul clinic.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu de fază 1/2 deschis (CA209032)

CA209032 a fost un studiu de fază 1/2 deschis, cu mai multe cohorte, care a inclus o cohortă de 78 pacienți (dintre care la 18 subiecți s-a administrat tratamentul alternativ planificat reprezentat de terapia asociată cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg) înrolați pe baza unor criterii similare de includere ca și în studiul CA209275, care au fost tratați cu nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru carcinom urotelial. După o perioadă de monitorizare de minimum 9 luni, RRO confirmată, evaluată de investigator, a fost de 24,4% (ÎÎ 95%: 15,3, 35,4). Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă (interval: 4,4-16,6⁺ luni). SG mediană a fost de 9,7 luni (ÎÎ 95%: 7,26, 16,16) și ratele estimate ale SG au fost de 69,2% (ÎÎ: 57,7, 78,2) la 6 luni și de 45,6% (ÎÎ: 34,2, 56,3) la 12 luni.

Tratament adjuvant al carcinomului urotelial

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în tratament adjuvant, comparativ cu placebo (CA209274)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209274). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) la care s-a efectuat rezecția radicală a carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu origine în vezica urinară sau în tractul urinar superior (pelvisul renal sau ureteră), și care prezintă risc crescut de recidivă. Criteriile de stadializare patologică a CUIM care definesc pacienții cu risc crescut au fost ypT2-ypT4a sau ypN⁺ pentru pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin, și pT3-pT4a sau pN⁺ pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin și care nu erau eligibili sau au refuzat chimioterapia adjuvantă cu cisplatin. Studiul a înrolat pacienți indiferent de statusul PD-L1, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1

(un scor de performanță ECOG egal cu 2 a fost permis pentru pacienții ineligibili pentru chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin). Expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă confirmată sau suspectată, pacienții cărora li s-a administrat tratament cu orice tip de chimioterapie, radioterapie, medicamente biologice pentru cancer, terapie intravezicală sau terapie investigațională în ultimele 28 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu.

În total, 709 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n = 353) la fiecare 2 săptămâni, sau placebo (n = 356) la fiecare 2 săptămâni, până la recidivă sau toxicitate inacceptabilă, pentru o durată maximă a tratamentului de 1 an. Dintre aceștia, 282 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$; 140 în brațul de tratament cu nivolumab și 142 în brațul cu administrare de placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul patologic ganglionar (N+, comparativ cu N0/x cu < 10 ganglioni excizați, comparativ cu N0 cu ≥ 10 ganglioni excizați), expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ /nedeterminată) și de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante cu cisplatin. Evaluările tumorale imagistice trebuiau efectuate la fiecare 12 săptămâni din data administrării primei doze până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni din săptămâna 96 până în săptămâna 160, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni până la recidivă non-urotelială sau oprirea tratamentului (oricare dintre acestea a survenit mai târziu), timp de maxim 5 ani. Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără semne de boală (SFB) la toți pacienții randomizați și SFB la pacienții randomizați cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. SFB a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive documentate, conform evaluării de către investigator (recidivă urotelială locală, recidivă non-urotelială locală sau recidivă la distanță) sau data survenirii morții (din orice cauză), oricare dintre acestea a avut loc prima. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 34 - 92 ani), 76% dintre pacienți au fost de sex masculin și 76% au fost de rasă caucaziană. Un procent de optzeci și doi la sută dintre pacienți au avut cancer de vezică cu invazie musculară (MIBC, *muscle invasive bladder cancer*), 18% au avut carcinom urotelial al tractului superior (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*) (pelvisul renal și ureteră), la 42% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant, 45% dintre pacienți au avut N+ la rezecția radicală, pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 (61%), 1 (37%) sau 2 (2%), iar 7% dintre pacienți au avut un nivel al hemoglobinei < 10 g/dl.

La analiza interimară primară predefinită, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (perioadă minimă de monitorizare de 6,3 luni și perioadă mediană de monitorizare de 22,1 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. SFB mediană, conform determinării de către investigator, nu a fost atinsă (ÎI 95%: 21,19, N.R.) pentru nivolumab comparativ cu 8,41 luni (ÎI 95%: 5,59, 21,19) pentru placebo, RR 0,55 (ÎI 98,72%: 0,35, 0,85), valoarea p = 0,0005. Analiza primară a SFB a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFB cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

Îmbunătățirea SFB a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a SFB, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni și perioadă mediană de monitorizare de 25,5 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab).

Rezultatele privind eficacitatea din această analiză actualizată descriptivă sunt prezentate în Tabelul 24 și Figura 20.

Tabelul 24: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274)

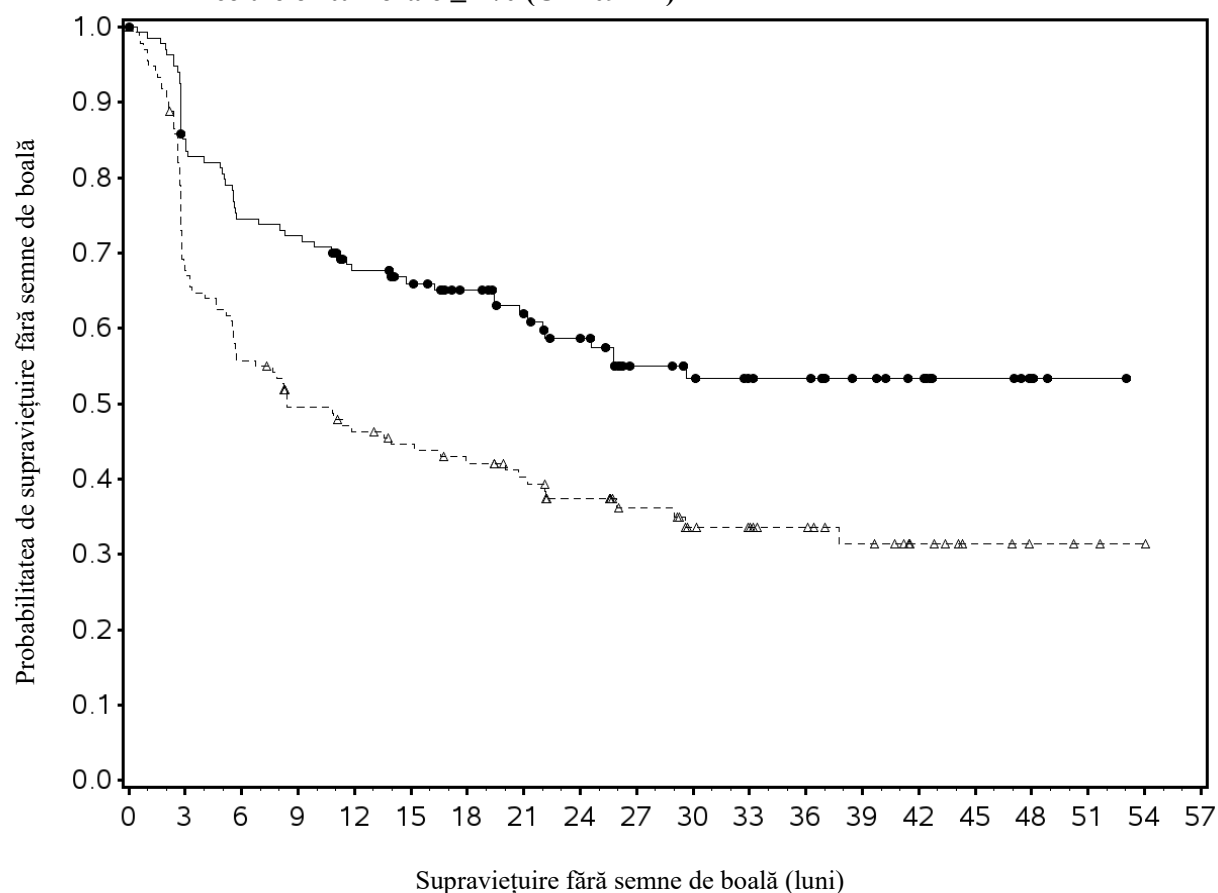
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Supraviețuirea fără semne de boală	Perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni	
Evenimente (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Riscul relativ (ÎÎ 95%) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Rata (ÎÎ 95%) la 6 luni	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: nu a fost atinsă, NE: care nu poate fi estimat.

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru nivolumab comparativ cu placebo.

^b Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

Figura 20: Curbele Kaplan-Meier pentru SFB la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274)



Număr de subiecți la risc

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (evenimente: 85/142), valoare mediană și ÎÎ 95%: 8,41 (5,59, 20,04)

—●— Nivolumab (evenimente: 56/140), valoare mediană și ÎÎ 95%: N.A. (22,11, N.A.)

Perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni

Au fost efectuate la pacienți analize pe subgrup predefinite, exploratorii, descriptive, bazate pe tratamentul anterior cu cisplatin în context neoadjuvant.

La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 118$), RR pentru SFB a fost de 0,37 (Î 95%: 0,22, 0,64); SFB mediană nu a fost atinsă pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, a fost de 8,41 luni pentru brațul cu administrare de placebo. La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora nu li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 164$), RR pentru SFB a fost de 0,69 (Î 95%: 0,44, 1,08); SFB mediană a fost de 29,67 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, de 11,37 luni pentru brațul cu administrare de placebo.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H, netratați anterior, în context de boală metastazată

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al CRC nerezecabil sau metastazat cu status tumoral cunoscut ca fiind MSI-H sau dMMR, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis, cu mai multe brațe de tratament (CA2098HW). Brațele de tratament din cadrul studiului au inclus nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau chimioterapie conform opțiunii investigatorului. Statusul MSI-H sau dMMR al tumorii a fost stabilit în conformitate cu standardele de practică locale utilizând teste PCR, NGS sau IHC. S-a efectuat evaluarea centrală a statusului MSI-H utilizând un test PCR (Idylla MSI) și a statusului dMMR utilizând un test IHC (Omnis MMR) în mod retrospectiv la probele tumorale ale pacienților utilizate pentru stabilirea la nivel local a statusului MSI-H/dMMR. Pacienții cu status MSI-H/dMMR confirmat prin oricare dintre testele centrale au reprezentat populația principală de evaluare a eficacității. Pacienții care aveau metastaze cerebrale simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare sau pacienții care au fost tratați cu inhibitori ai punctelor de control, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii (colonul drept, comparativ cu colonul stâng). Pacienții randomizați în brațul cu chimioterapie au putut utiliza asocierea de nivolumab și ipilimumab după progresia evaluată de către BICR.

În total, 303 pacienți netratați anterior în context de boală metastazată, au fost randomizați în cadrul studiului, incluzând 202 pacienți care au utilizat nivolumab în asociere cu ipilimumab și 101 pacienți care au utilizat chimioterapie. Dintre aceștia, 255 aveau status MSI-H/dMMR confirmat central, 171 în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 84 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-au administrat nivolumab 240 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-au administrat: mFOLFOX6 (oxaliplatină, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus, urmat de fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de mFOLFOX6 la fiecare 2 săptămâni; sau FOLFIRI (irinotecan, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus și fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de FOLFIRI la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni până în săptămâna 146, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni.

Caracteristicile inițiale ale tuturor pacienților randomizați, netratați anterior pentru boală metastazată, au fost următoarele: vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 21-87), 46% având vârsta ≥ 65 ani și 18% ≥ 75 ani; 46% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 86% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (54%) și ≥ 1 (46%); localizarea tumorii a fost colonul

drept și, respectiv, colonul stâng la 68% și, respectiv, 32% dintre pacienți; iar 39 pacienți aveau sindrom Lynch confirmat, dintre cei 223 pacienți cu status cunoscut. Caracteristicile inițiale ale pacienților netratați anterior pentru boală metastazată, cu MSI-H/dMMR confirmat central, au fost constante în raport cu toți pacienții randomizați netratați anterior. Dintre cei 101 pacienți randomizați în brațul cu chimioterapie, la 88 s-a administrat chimioterapie conform protocolului, inclusiv regimuri conținând oxaliplatină (58%) și regimuri conținând irinotecan (42%). În plus, la 66 pacienți li s-a administrat o terapie țintită, fie bevacizumab (64%), fie cetuximab (11%).

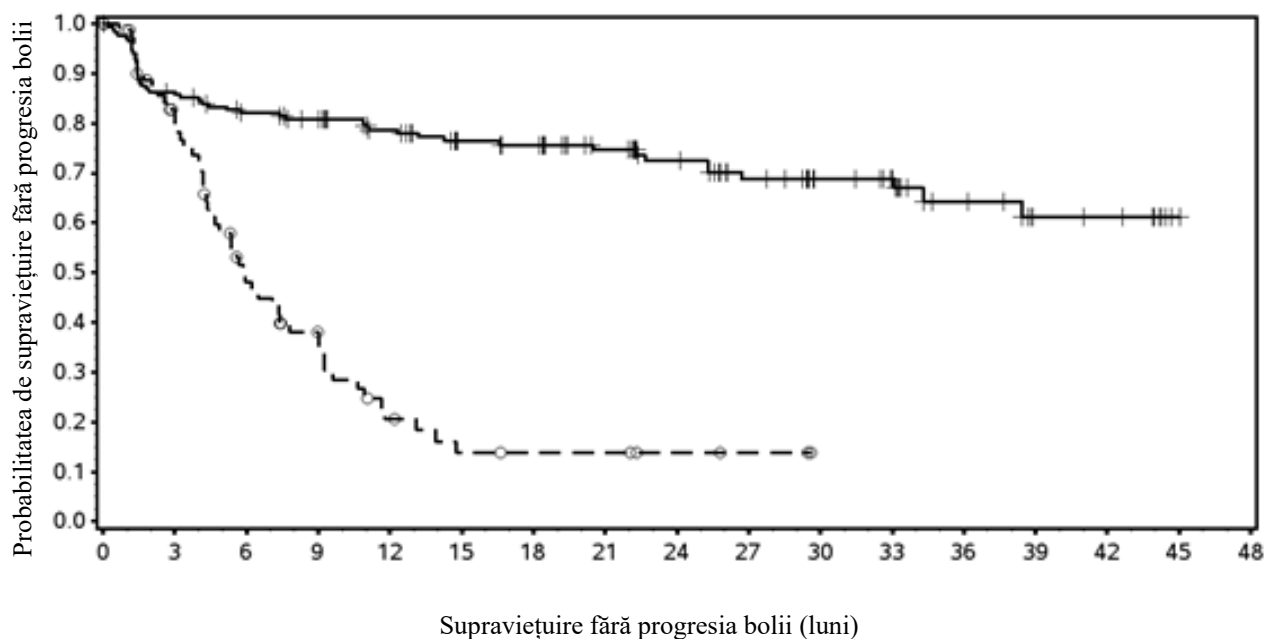
Un criteriu principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului a fost reprezentat de SFP evaluată de către BICR conform RECIST 1.1. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus RRO evaluată de către BICR, SG și durata răspunsului.

Studiul a îndeplinit criteriul final principal, la momentul analizei interimare planificate, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de către BICR, la pacienții cu MSI-H/dMMR confirmat central, în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu brațul cu chimioterapie. Rezultatele SFP evaluată de către BICR sunt prezentate în Tabelul 25 și Figura 21. La momentul acestei analize interimare, celelalte criterii finale, inclusiv datele din brațul cu nivolumab în monoterapie, nu au fost testate din cauza ierarhiei de testare.

Tabelul 25: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	chimioterapie (n = 84)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	48 (28%)	52 (62%)
Riscul relativ	0,21	
IÎ 95%	(0,14, 0,32)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Valoarea mediană (IÎ 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,4, nu a fost atinsă)	5,9 (4,4, 7,8)
^a	Perioadă mediană de monitorizare de 31,5 luni (interval: 6,1-48,4 luni).	
^b	Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral	

Figura 21: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP în tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chimioterapie

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 48/171), valoare mediană și ÎÎ 95%: N.A. (38,44, N.A.)

--- O --- Chimioterapie (evenimente: 52/84), valoare mediană și ÎÎ 95%: 5,85 (4,37, 7,79)

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab în CRC dMMR sau MSI-H, la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul CRC metastazat dMMR sau MSI-H au fost evaluate într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (CA209142).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu status dMMR sau MSI-H determinat local, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după terapie anterioară cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară. Pacienții cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia. Pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale active, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 119 pacienți au fost tratați cu nivolumab 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorale, conform RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni ulterior. Criteriul principal de evaluare a fost RRO conform evaluării de către investigator. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO conform evaluării de către BICR și rata de control al bolii. Analiza RRO a inclus durata răspunsului și intervalul de timp până la obținerea răspunsului. Criteriile exploratorii de evaluare au inclus SFP și SG.

Vârsta mediană a fost de 58 ani (interval: 21-88), 32% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani, 59% dintre pacienți au fost de sex masculin și 92% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45%) sau 1 (55%), 25% dintre pacienți au avut mutații BRAF, 37% au avut mutații KRAS, iar 12% au fost cu status mutațional necunoscut. Dintre cei 119 pacienți tratați, 109 au primit chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în context de boală metastazată, iar 9 în context adjuvant. Dintre cei 119 pacienți tratați, 118 (99%) au primit fluorouracil, 111 (93%) au primit oxaliplatină, 87 (73%) au primit irinotecan, înainte de înrolarea în studiu, ca parte a terapiilor anterioare; 82 (69%) au primit tratament anterior cu fluoropirimidine, oxaliplatină și irinotecan. Douăzeci și trei la sută, 36%, 24% și 16% au primit 1, 2, 3 sau, respectiv, 4 sau mai multe terapii anterioare, iar 29% dintre pacienți au primit un inhibitor EGFR.

Rezultatele privind eficacitatea (perioadă minimă de monitorizare de 46,9 luni; perioadă mediană de monitorizare de 51,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26: Rezultatele privind eficacitatea (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Răspunsul obiectiv confirmat, n (%)	77 (64,7)
(Î 95%)	(55,4, 73,2)
Răspuns complet (RC), n (%)	15 (12,6)
Răspuns parțial (RP), n (%)	62 (52,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	25 (21,0)
Durata răspunsului	
Valoare mediană (interval) luni	NR (1,4, 58,0+)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	2,8 (1,1, 37,1)

* conform evaluării de către investigator

“+” denotă o observație cenzurată.

NR = nu a fost atinsă

RRO conform evaluării de către BICR a fost de 61,3% (Î 95%: 52,0, 70,1), incluzând o rată de RC de 20,2% (Î 95%: 13,4, 28,5), o rată de RP de 41,2% (Î 95%: 32,2, 50,6) și boală stabilă raportată la 22,7% dintre pacienți. Evaluările de către BICR au fost în general constante cu evaluarea de către investigator. Au fost observate răspunsuri confirmate indiferent de statusul mutației BRAF sau KRAS și de nivelurile expresiei tumorale a PD-L1.

Dintre cei 119 pacienți, 11 (9,2%) pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. RRO conform evaluării de către investigator la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost de 45,5% (Î 95%: 16,7, 76,6).

Carcinom scuamos esofagian

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți tratați anterior (ONO-4538-24/ CA209473)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în monoterapie pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian (OSCC) avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (ONO-4538-24/CA209473). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 20 ani sau peste) care au fost refractari sau care nu au tolerat cel puțin o schemă terapeutică pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, iar pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1. Pacienții care au fost refractari sau care nu au tolerat terapie cu taxani, cei care au avut metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cei care au avut boală autoimună activă, cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și pacienții cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, artera aortă sau tractul respirator) au fost excluși din studiu.

În total, 419 pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 2 săptămâni (n = 210), sau chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului: fie docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenos, la fiecare 3 săptămâni, sau paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenos, o dată pe săptămână timp de 6 săptămâni urmate de 1 săptămână de pauză. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea geografică (Japonia comparativ cu restul lumii), numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2) și de expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminată). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, sau până la toxicitate inacceptabilă. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni timp de 1 an și apoi la fiecare 12 săptămâni. Continuarea tratamentului după progresia inițială evaluată de către investigator a fost permisă la pacienții cărora li se administra nivolumab care nu prezentau progresie rapidă, cu beneficiu clinic conform evaluării de către investigator, care au tolerat tratamentul, cu scor de performanță stabil și pentru care continuarea tratamentului după progresie nu ar fi întârziat o intervenție iminentă necesară pentru a preveni complicații grave asociate cu progresia bolii (de exemplu, metastaze cerebrale). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SG. Criteriile secundare cheie de evaluare a eficacității au fost RRO și SFP, conform evaluării de către investigator. Suplimentar s-au efectuat analize de subgrup predefinite pentru a evalua eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 la un nivel predefinit de 1%. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 33-87), 53% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani, 10% având vârsta ≥ 75 ani, 87% dintre pacienți au fost de sex masculin, 96% dintre pacienți au fost de rasă asiatică, iar 4% au fost de rasă caucaziană. Valoarea inițială a indicelui de performanță ECOG a fost 0 (50%) sau 1 (50%).

Având o perioadă minimă de monitorizare de 17,6 luni, studiul a demonstrat o creștere statistic semnificativă a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 27 și Figura 22.

Un procent mai mare de pacienți a prezentat deces în primele 2,5 luni în brațul de tratament cu nivolumab (32/210, 15,2%) comparativ cu brațul cu chimioterapie (15/209, 7,2%). Nu au putut fi identificați factori specifici asociați cu decesele timpurii.

Tabelul 27: Rezultatele privind eficacitatea (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	opțiunea investigatorului (n = 209)
Supraviețuirea generală^a		
Evenimente	160 (76%)	173 (83%)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b	0,77 (0,62, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0189	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Rata de răspuns obiectiv^{d, e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(ÎI 95%)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Răspuns complet	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Răspuns parțial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Boală stabilă	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Durata mediană a răspunsului (ÎI 95%) (luni)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Supraviețuirea fără progresia bolii^a		
Evenimente	187 (89%)	176 (84%)
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b	1,1 (0,9, 1,3)	

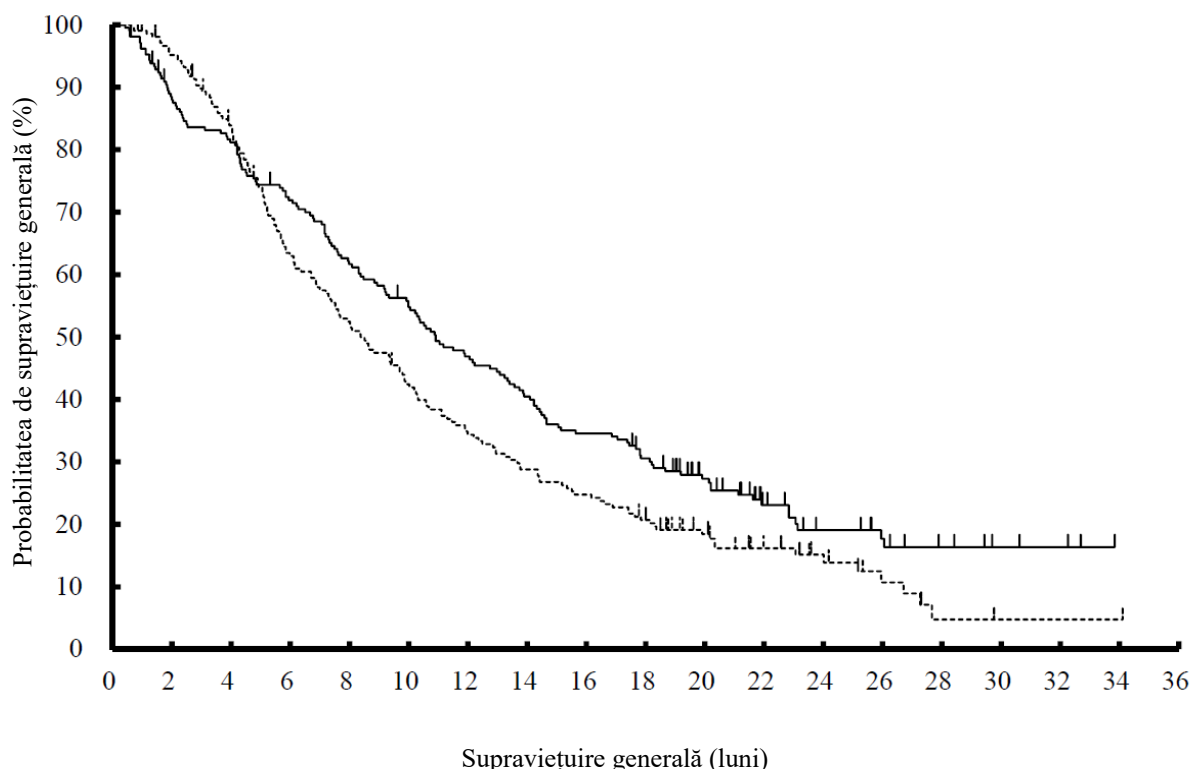
^a Pe baza analizei populației în intenție de tratament (ITT, *intention to treat*).

^b Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

^c Pe baza unui test log-rank stratificat.

- ^d Pe baza analizei setului de pacienți care au putut fi evaluați pentru răspuns (RES, *response evaluable set*), n = 171 în grupul tratat cu nivolumab și n = 158 în grupul tratat cu opțiunea investigatorului.
- ^e Nesemnificativ, valoarea p 0,6323.

Figura 22: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (ONO-4538-24/CA209473)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Opțiunea investigatorului

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - Opțiunea investigatorului

Dintre cei 419 pacienți, 48% au avut expresie tumorală a PD-L1 $\geq 1\%$. Restul de 52% dintre pacienți au avut expresie tumorală a PD-L1 $< 1\%$. Riscul relativ (RR) pentru SG a fost de 0,69 (ÎI 95%: 0,51, 0,94), cu o supraviețuire mediană de 10,9 și 8,1 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, pentru brațul de tratament cu chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului, la subgrupul cu expresie tumorală PD-L1 pozitivă. La subgrupul de pacienți cu OSCC cu expresie tumorală PD-L1 negativă, RR pentru SG a fost de 0,84 (ÎI 95%: 0,62, 1,14), cu o supraviețuire mediană de 10,9 și 9,3 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, pentru brațul de tratament cu chimioterapie.

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, și cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie, ca primă linie de tratament (CA209648)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au fost evaluate într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA209648). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu OSCC avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, netratat anterior. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienții trebuiau să prezinte carcinom scuamos sau carcinom adenoscuamos de esofag, care nu se pretează la chimioradiație și/sau

intervenție chirurgicală. A fost permisă terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau definitivă anterioară, cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie, dacă s-a administrat ca parte a regimului cu scop curativ înainte de înrolarea în studiu. Pacienții care aveau scor inițial de performanță ≥ 2 , cei care aveau metastaze cerebrale care au fost simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare, sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia de est, comparativ cu restul Asiei, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și de numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2).

În total, 970 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab ($n = 325$), nivolumab în asociere cu chimioterapie ($n = 321$) sau chimioterapie ($n = 324$). Dintre aceștia, 473 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 157 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, iar pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în ziua 1 și ziua 15, fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-a administrat fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. La pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie la care s-a oprit fie administrarea fluorouracil și/sau administrarea cisplatin, s-a permis continuarea administrării altor componente ale regimului de tratament.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 26-85), 8,2% având vârsta ≥ 75 ani, 81,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,1% au fost de rasă asiatică, iar 23,3% au fost de rasă caucaziană. Pacienții au avut carcinom scuamos (98,9%) sau carcinom adenoscuamos (1,1%) la nivelul esofagului, cu confirmare histologică. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45,2%) sau 1 (54,8%).

Nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,9 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 28.

Tabelul 28: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + chimioterapie (n = 158)	chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Riscul relativ (Î 99,5%) ^b	0,54 (0,37, 0,80)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e		
Evenimente	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Riscul relativ (Î 98,5%) ^b	0,65 (0,46, 0,92)	
Valoarea p ^c	0,0023	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rata (Î 95%) la 12 luni ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e		
(Î 95%)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Răspuns complet	26 (16,5)	8 (5,1)
Răspuns parțial	58 (36,7)	23 (14,6)
Durata răspunsului^e		
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil și cisplatin.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

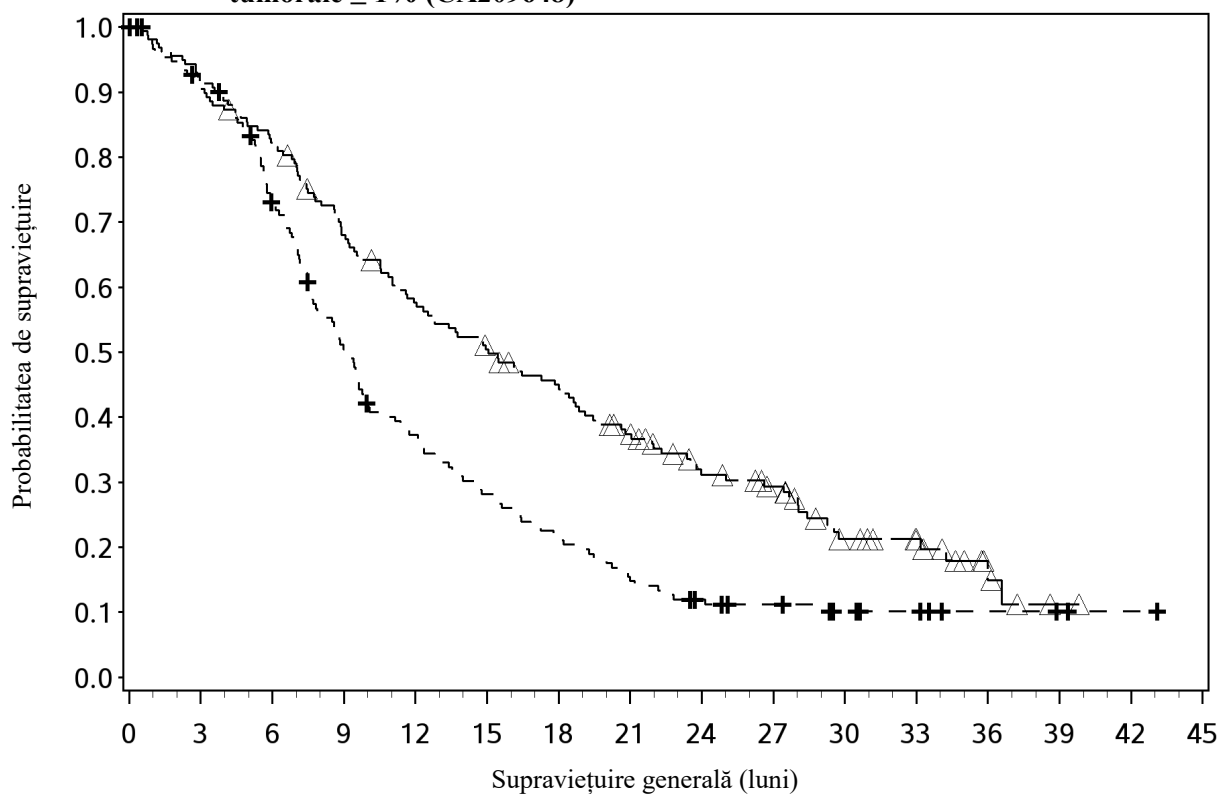
^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Conform evaluării de către BICR.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 15,05 luni (Î 95%: 11,93, 18,63) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 9,07 luni (Î 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,59; Î 95%: 0,46, 0,76). SFP mediană a fost de 6,93 luni (Î 95%: 5,68, 8,35) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 4,44 luni (Î 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,66; Î 95%: 0,50, 0,87). RRO a fost de 53,2% (Î 95%: 45,1, 61,1) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 19,7% (Î 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG și pentru SFP, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figurile 23 și 24.

Figura 23: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Chimioterapie

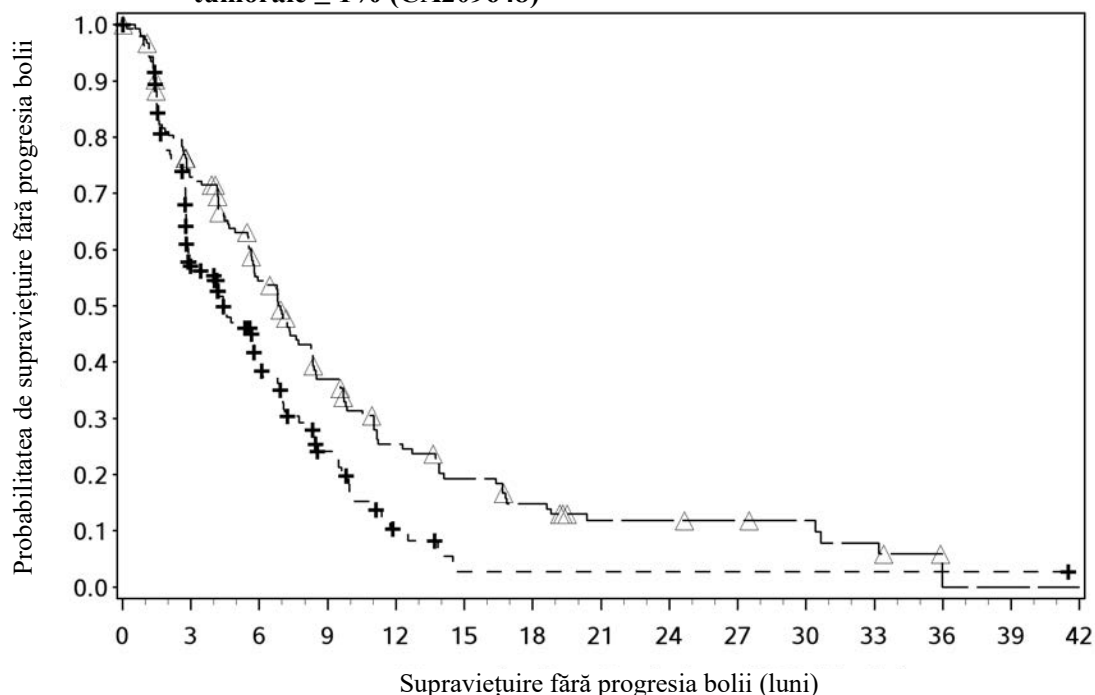
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 118/158), valoare mediană și ÎÎ 95%: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și ÎÎ 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Figura 24: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Chimioterapie

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 123/158), valoare mediană și Î 95%: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 101/157), valoare mediană și Î 95%: 4,44 (2,89, 5,82)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209577). Studiul a înrolat pacienți adulți cărora li s-a efectuat CRT, urmată de rezecția chirurgicală completă a carcinomului, în decurs de 16 săptămâni înainte de randomizare, și care au prezentat boală patologică reziduală confirmată de către investigator, în stadiu cel puțin ypN1 sau ypT1. Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cei cărora nu li s-a efectuat CRT concomitentă înainte de intervenția chirurgicală, cei cu boală în stadiul IV rezecabilă, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1.

În total, 794 pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg ($n = 532$) sau placebo ($n = 262$). Pacienților li s-a administrat nivolumab intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, urmat de o doză de 480 mg perfuzată pe durata a 30 minute, la fiecare 4 săptămâni, începând din săptămâna 17. Pacienților li s-a administrat placebo pe durata a 30 minute, folosind același program de dozaj ca pentru nivolumab. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat sau care nu poate fi evaluat), statusul patologic al ganglionilor limfatici (pozitiv $\geq$ ypN1 comparativ cu negativ ypN0) și de histologie (scuamos comparativ cu adenocarcinom). Tratamentul a continuat până la recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă, sau până la 1 an de durată totală de tratament. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără semne de boală (SFB), conform evaluării

de către investigator, definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau la distanță față de localizarea tumorii primare rezecate) sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Pacienții pe tratament au efectuat investigații imagistice pentru depistarea recidivei tumorii la fiecare 12 săptămâni timp de 2 ani și cel puțin o scanare imagistică la fiecare 6 până la 12 luni în anul 3 până la 5.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 26-86), 36% având vârsta ≥ 65 ani și 5% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (82%) și de sex masculin (85%). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (58%) sau 1 (42%).

La analiza interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 6,2 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 24,4 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFB în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. SFB mediană, conform determinării de către investigator, a fost de 22,41 luni (ÎI 95%: 16,62, 34,00) pentru nivolumab comparativ cu 11,04 luni (ÎI 95%: 8,34, 14,32) pentru placebo, RR 0,69 (ÎI 96,4%: 0,56, 0,86), valoarea $p < 0,0003$. Analiza primară a SFB a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFB cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante. Îmbunătățirea SFB a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a SFB, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 32,2 luni. Rezultatele privind eficacitatea din această analiză secundară descriptivă sunt prezentate în Tabelul 29 și Figura 25.

Tabelul 29: Rezultatele privind eficacitatea (CA209577)

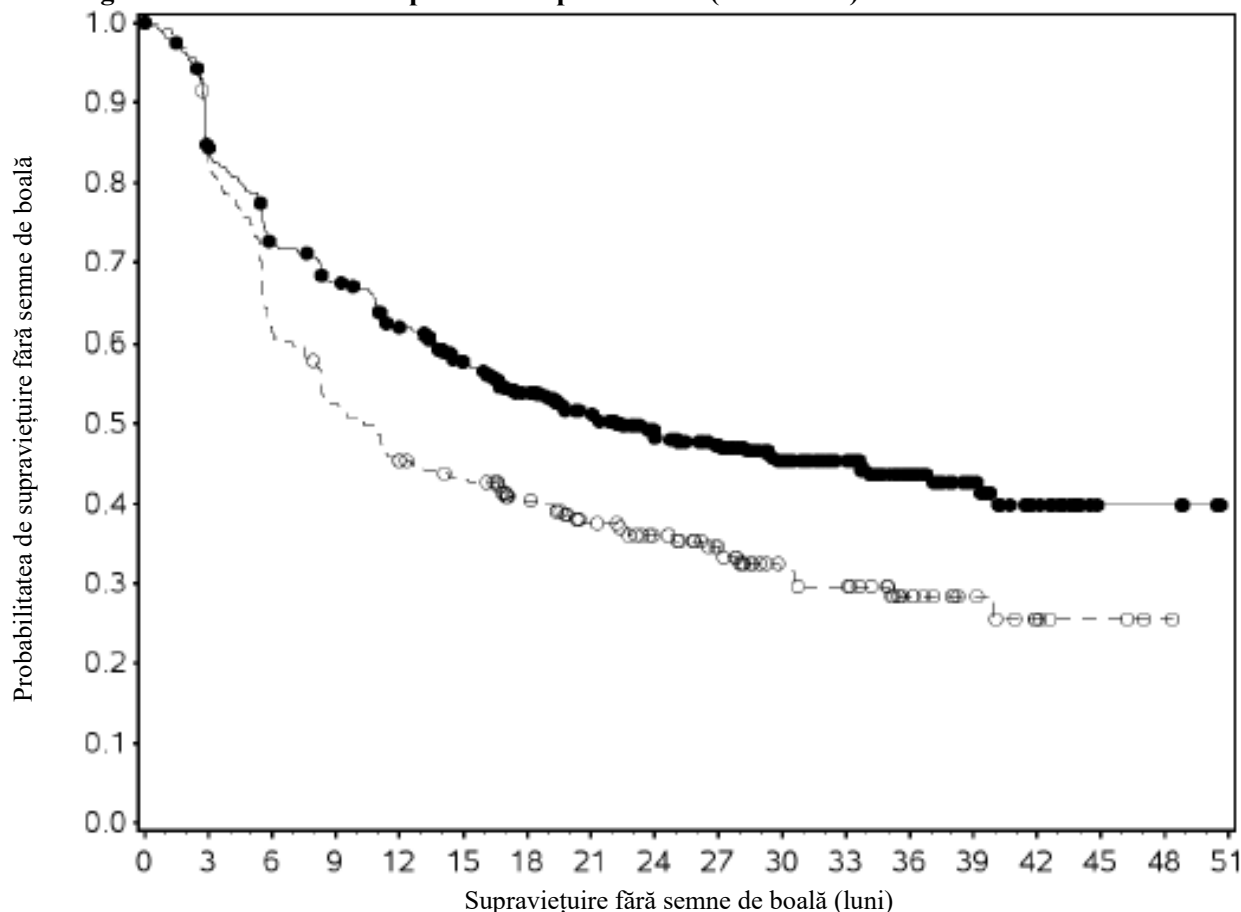
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Supraviețuirea fără semne de boală^a, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni^c		
Evenimente (%)	268 (50)	171 (65)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rata (ÎI 95%) la 6 luni	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rata (ÎI 95%) la 24 luni	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Bazat pe toți pacienții randomizați.

^b Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale cox.

^c Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021.

Figura 25: Curbele Kaplan-Meier pentru SFB (CA209577)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—●— Nivolumab (evenimente: 268/532), valoare mediană și Î 95%: 22,41 (16,95, 33,64)

- -○- - Placebo (evenimente: 171/262), valoare mediană și Î 95%: 10,35 (8,31, 13,93)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021, perioadă minimă de monitorizare de 14 luni

S-a observat un beneficiu privind SFB indiferent de histologie și expresia PD-L1.

Adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian

Forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă

Siguranța și eficacitatea administrării dozei de nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau a dozei de 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie (doza și programul de dozaj selectate pentru nivolumab depinzând de regimul de chimioterapie utilizat, vezi mai jos) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209649). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică (GEJ) sau esofagian, avansat sau metastazat, netratat anterior, cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior (inclusiv cu inhibitori HER2) și cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul PD-L1 al celulelor tumorale, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. A fost efectuată o redeterminare retrospectivă a scorului pentru statusul tumoral al PD-L1 al pacienților utilizând CPS, pe probele tumorale marcate pentru testare PD-L1 folosite la randomizare. Pacienții cu tumori HER2-pozitive confirmate, cei care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate sau cei care au avut boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce

necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiu. În total, 643 pacienți cu status HER2-nedeterminat (40,3% din populația de studiu) au fost incluși în studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia, comparativ cu SUA, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și regimul de chimioterapie. Chimioterapia a constat în FOLFOX (fluorouracil, leucovorină și oxaliplatină) sau CapeOX (capecitabină și oxaliplatină).

În total, 1581 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie, sau chimioterapie. Dintre aceștia, 955 pacienți au avut CPS PD-L1 ≥ 5 ; 473 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 482 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat fie nivolumab 240 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu FOLFOX (oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m², administrate intravenos în ziua 1, și fluorouracil 1200 mg/m², administrat intravenos în perfuzie continuă pe durata a 24 ore, zilnic sau, conform standardului local, în zilele 1 și 2), la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 360 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu CapeOX (oxaliplatină 130 mg/m², administrată intravenos în ziua 1, și capecitabină 1000 mg/m², administrată oral de două ori pe zi în zilele 1-14), la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni numai pentru nivolumab. La pacienții randomizați în grupul cu administrare de nivolumab în asociere cu chimioterapie care au necesitat oprirea administrării chimioterapiei, a fost permisă administrarea de nivolumab în monoterapie, în doze de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, 360 mg la fiecare 3 săptămâni sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, până la 24 luni de la inițierea tratamentului. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 , vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 18-90), 11% având vârsta ≥ 75 ani, 71% dintre pacienți au fost de sex masculin, 25% au fost de rasă asiatică și 69% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (42%) sau 1 (58%). Localizările tumorilor au fost distribuite între localizare gastrică (70%), la nivelul GEJ (18%) și esofagiană (12%).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG analizate la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 pe baza testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au fost SG la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 1 și la toți pacienții randomizați; parametrii suplimentari au inclus RRO (conform evaluării de către BICR) la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 și la toți pacienții randomizați. La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu CPS PD-L1 ≥ 5 . SG mediană a fost de 14,4 luni (ÎI 95%: 13,1, 16,2) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 11,1 luni (ÎI 95%: 10,0, 12,1) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,71; ÎI 98,4%: 0,59, 0,86; valoarea p < 0,0001). SFP mediană a fost de 7,69 luni (ÎI 95%: 7,03, 9,17) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 6,05 luni (ÎI 95%: 5,55, 6,90) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,68; ÎI 98%: 0,56, 0,81; valoarea p < 0,0001). RRO a fost de 60% (ÎI 95%: 55, 65) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 45% (ÎI 95%: 40, 50) pentru tratamentul cu chimioterapie.

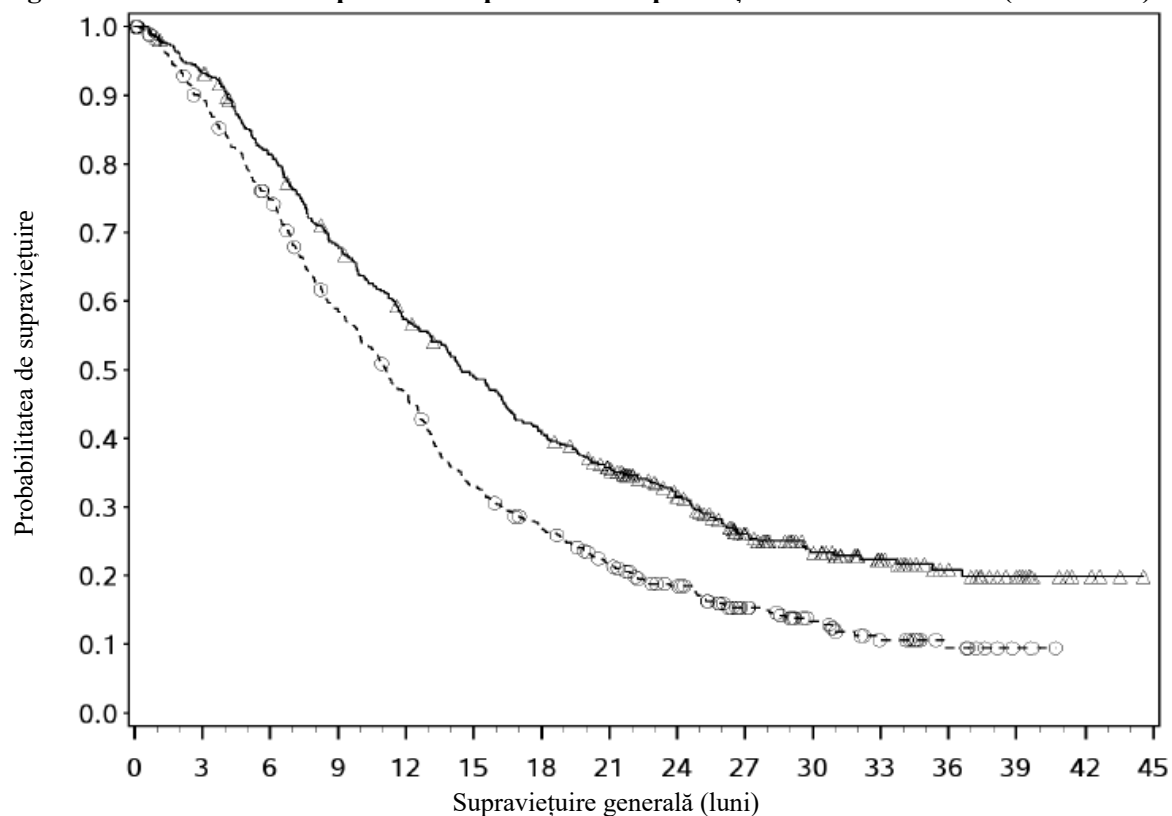
La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 30 și Figurile 26 și 27.

Tabelul 30: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + chimioterapie (n = 473)	chimioterapie (n = 482)
Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni ^a		
Supraviețuirea generală		
Evenimente	344 (73%)	397 (82%)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Rata (Î 95%) la 12 luni	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Supraviețuirea fără progresia bolii^d		
Evenimente	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Rata (Î 95%) la 12 luni	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
Rata de răspuns obiectiv, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(Î 95%)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Răspuns complet	12,2%	6,7%
Răspuns parțial	47,9%	38,5%
Durata răspunsului^{d,e}		
Valoarea mediană (Î 95%) (luni) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 04-Ian-2021.^b Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale long Cox.^c Estimare Kaplan-Meier.^d Confirmată de către BICR.^e Pe baza pacienților cu boală măsurabilă la momentul inițial.

Figura 26: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Chimioterapie

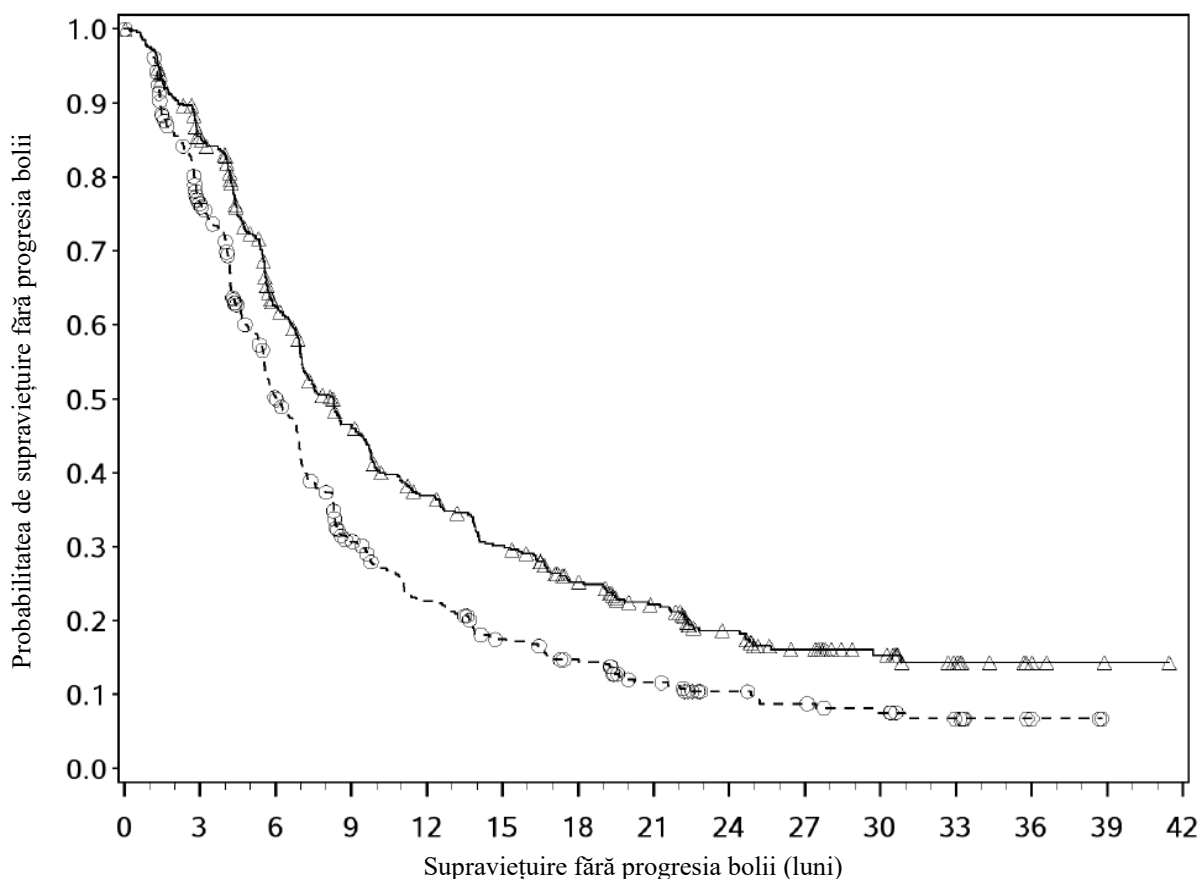
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 344/473), valoare mediană și Î 95%: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și Î 95%: 11,10 (10,02, 12,09)

Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni

Figura 27: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chimioterapie

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 342/473), valoare mediană și Î 95%: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și Î 95%: 6,05 (5,55, 6,90)

Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni

Copii și adolescenți

Forma farmaceutică pentru administrare subcutanată

Nu au fost efectuate studii specifice cu OPDIVO soluție injectabilă la pacienții copii și adolescenți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu OPDIVO soluție injectabilă pentru administrare subcutanată la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor maligne (cu excepția neoplasmelor de la nivelul sistemului nervos central, neoplasmelor hematopoietice și ale țesutului limfoid, altele decât limfomul Hodgkin) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și cei mai tineri (< 65 ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la cei care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru OC sau GEJC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic (FC) al nivolumab soluție injectabilă a fost evaluat utilizând o abordare de FC populațională. FC a fost investigată pentru o doză de 1200 mg administrată sub formă de doze multiple la fiecare 4 săptămâni.

Concentrația serică medie în timp, pe parcursul a 28 zile ($C_{medie\ 28}$) pentru nivolumab, a arătat non-inferioritatea pentru nivolumab administrat pe cale subcutanată (77,4 mcg/ml) comparativ cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă (36,9 mcg/ml), cu un raport al mediilor geometrice de 2,098 (ÎI 90%: 2,001, 2,200). Concentrația serică minimă la starea de echilibru (C_{minss}) pentru nivolumab, a arătat non-inferioritatea pentru nivolumab administrat pe cale subcutanată (122,2 mcg/ml) comparativ cu nivolumab administrat pe cale intravenoasă (68,9 mcg/ml), cu un raport al mediilor geometrice de 1,774 (ÎI 90%: 1,633, 1,927).

Absorbție

Valorile medii ale constantei ratei de absorbție (K_a) și ale biodisponibilității (B_d) pentru nivolumab soluție injectabilă, sunt astfel: 0,0123 per 1 oră (sau 0,295 per 1 zi) și, respectiv, 78,8%. Concentrațiile maxime s-au obținut în aproximativ 6 zile.

Distribuție

Media geometrică (CV%) a volumului de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de 6,32 l (21,3%).

Eliminare

Clearance-ul (Cl) la om pentru nivolumab soluție injectabilă scade în timp, cu o reducere maximală medie față de valorile inițiale (CV%) de 24,6% (15,8%), rezultând o valoare a mediei geometrice (CV%) a clearance-ului la starea de echilibru (Cl_{ss}) de 7,18 ml/h (52,3%) la pacienții cu RCC; scăderea Cl_{ss} nu este considerată a fi relevantă din punct de vedere clinic.

Media geometrică (CV%) a timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) prin eliminare este de 26,5 zile (32,1%).

Grupe speciale de pacienți

Următorii factori nu au avut niciun efect important din punct de vedere clinic asupra biodisponibilității pentru nivolumab soluție injectabilă: sexul și scorul de performanță. Următorii factori nu au avut niciun efect important din punct de vedere clinic asupra clearance-ului pentru nivolumab soluție injectabilă: greutatea corporală (35 până la 153 kg), sexul, RFG (24 până la 124 ml/min/1,73 m²) sau scorul de performanță.

Insuficiență renală

În analizele de FC populațională pentru nivolumab administrat pe cale intravenoasă, efectul insuficienței renale asupra Cl nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară ($RFG < 90$ și ≥ 60 ml/min/1,73 m²; $n = 379$), moderată ($RFG < 60$ și ≥ 30 ml/min/1,73 m²; $n = 179$) sau severă ($RFG < 30$ și ≥ 15 ml/min/1,73 m²; $n = 2$) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ($RFG \geq 90$ ml/min/1,73 m²; $n = 342$). Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește Cl nivolumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

În analizele de FC populațională pentru nivolumab administrat pe cale intravenoasă, efectul insuficienței hepatice asupra Cl nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $1,0 \times$ până la $1,5 \times$ LSVN sau $AST > LSVN$ definită folosind criteriile Institutului Național pentru Cancer [National Cancer Institute] pentru evaluarea disfuncției hepatice; $n = 92$) comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și $AST \leq LSVN$; $n = 804$). Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește Cl nivolumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Nivolumab nu a fost

investigat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) sau severă (bilirubina totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat în modele gestaționale murine că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de pierdere fetală. Efectele nivolumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost evaluate la maimuțe tratate cu nivolumab de două ori pe săptămână de la începutul organogenezei în primul trimestru până la naștere, la niveluri de expunere de 8 sau 35 de ori mai mari decât cele observate pentru doza clinică de 3 mg/kg de nivolumab (pe baza ASC). S-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor fetale și mortalitate neonatală crescută începând cu al treilea trimestru.

Restul puilor născuți din femele tratate cu nivolumab au supraviețuit până la avortul programat, fără semne clinice, afectarea dezvoltării normale, efecte asupra greutateii organelor sau modificări patologice voluminoase și microscopice asociate tratamentului. Rezultatele asociate indicilor de creștere, dar și parametrilor teratogeni, neurocomportamentali, imunologici și clinici pe durata perioadei postnatale de 6 luni au fost comparabile cu grupul de control. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, expunerea fetală la nivolumab poate crește riscul de apariție a tulburărilor mediate imun sau de modificare a răspunsului imun și tulburări mediate imun au fost raportate la șoarecii cu inactivarea genei care codifică pentru PD-1.

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității.

Forma farmaceutică pentru administrare subcutanată

Hialuronidaza este prezentă în majoritatea țesuturilor din organismul uman. Datele non-clinice pentru hialuronidaza umană recombinantă nu evidențiază riscuri speciale pentru om, pe baza studiilor convenționale de evaluare a toxicității după doze repetate, care au inclus criterii farmacologice finale privind siguranța. Studiile toxicologice asupra funcției de reproducere efectuate cu rHuPH20 au evidențiat efecte toxice embriofetale la șoareci, la expunere sistemică ridicată, dar nu au indicat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

Histidină

Clorhidrat de histidină monohidrat

Sucroză

Acid pentetic

Polisorbat 80 (E433)

Metionină

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

Păstrarea în seringă

Din punct de vedere microbiologic, odată transferat din flacon în seringă, medicamentul trebuie administrat imediat, deoarece medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici. Dacă nu poate fi administrat imediat, medicamentul OPDIVO soluție injectabilă transferat în seringă poate fi păstrat la frigider la temperaturi de 2°C până la 8°C, protejat de lumină, timp de până la 7 zile și/sau la temperatura camerei de 20°C până la 25°C și în condițiile de iluminare a camerei, timp de până la 8 ore. A se arunca dacă timpul de păstrare depășește aceste limite. Este necesară respectarea tehnicilor de asepsie în timpul pregătirii seringii pentru injecție.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după pregătirea seringii, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și sigiliu din aluminiu cu un capac detașabil din plastic de culoare portocalie, conținând 5 ml de soluție injectabilă.

Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Pregătirea seringii

OPDIVO soluție injectabilă este pentru o singură utilizare și este gata pregătit pentru utilizare.

OPDIVO soluție injectabilă NU trebuie diluat sau amestecat cu alte medicamente.

OPDIVO soluție injectabilă este compatibil cu polipropilenă, polycarbonat, polietilenă, poliuretan, policlorură de vinil, etilen propilenă fluorurată și oțel inoxidabil.

OPDIVO soluție injectabilă trebuie să fie un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben. A se inspecta vizual soluția înainte de utilizare și a se arunca dacă prezintă modificări de culoare sau conține alte particule străine decât câteva particule alb-translucide.

A nu se agita flaconul.

Pentru extragerea medicamentului din flacon sunt necesare o seringă și un ac de transfer. OPDIVO soluție injectabilă poate fi administrat subcutanat utilizând un ac pentru injecție hipodermică de calibru 23G-25G sau un set pentru administrare subcutanată (de exemplu, cu aripioare/de tip fluturaș).

Dacă urmează să fie administrată o doză de 600 mg, se lasă 1 flacon să ajungă la temperatura camerei, apoi se extrag în seringă 5 ml de OPDIVO soluție injectabilă.

Dacă urmează să fie administrată o doză de 1200 mg, se lasă 2 flacoane să ajungă la temperatura camerei, apoi se extrag în seringă 10 ml de OPDIVO soluție injectabilă.

Acul pentru injecție hipodermică trebuie atașat la seringă imediat înainte de administrare, pentru a se evita înfundarea acestuia.

Se recomandă administrarea imediată a dozei pregătite.

Dacă este necesară păstrarea (vezi pct. 6.3), a se aplica un capac pe vârful seringii înainte de păstrare.

Dacă se păstrează la frigider, se lasă soluția să ajungă la temperatura ambiantă înainte de administrare.

Eliminarea

A se arunca orice cantitate neutilizată de soluție rămasă în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1014/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Iunie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care OPDIVO este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/apartinătorii care se așteaptă să prescrie și să utilizeze OPDIVO au acces la/li se pune la dispoziție cardul de atenționare pentru pacient.

- **Cardul de atenționare pentru pacient** trebuie să conțină următoarele informații esențiale:
- Faptul că tratamentul cu OPDIVO poate crește riscul de:
 - o Pneumonită mediată imun
 - o Colită mediată imun
 - o Hepatită mediată imun
 - o Nefrită și disfuncție renală mediate imun
 - o Endocrinopatii mediate imun
 - o Reacții adverse cutanate mediate imun
 - o Alte RA mediate imun
- Semne sau simptome ale problemelor referitoare la siguranță și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
- Detaliile de contact ale prescriptorului OPDIVO
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
1. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a elucida în continuare contribuția ipilimumab la eficacitatea și toxicitatea terapiei asociate nivolumab cu ipilimumab, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu clinic randomizat care compară eficacitatea și siguranța utilizării asocierii nivolumab și ipilimumab cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții adulți cu carcinom renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, netratați anterior, și care cuprinde un spectru adecvat de niveluri de expresie a PD-L1. Acest studiu trebuie efectuat conform unui protocol aprobat.	Până la 28 Februarie 2026
2. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab ca tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți, DAPP trebuie să depună datele privind SG din cea de-a doua analiză interimară și analiza finală privind SG pentru studiul de fază III CA209577.	Până la 30 Iunie 2025
3. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab ca tratament neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, la adulți, DAPP trebuie să depună datele privind SG din analiza finală privind SG pentru studiul de fază 3 CA209816.	Până la 30 Iunie 2025
4. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab ca tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară, la adulți, DAPP trebuie să depună datele privind SG din cea de-a doua analiză interimară și analiza finală privind SG pentru studiul de fază 3 CA209274, pentru populația PD-L1 $\geq 1\%$.	Până la 31 Decembrie 2027

5. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab ca tratament adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau stadiul IIC, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, DAPP trebuie să depună datele privind SG din prima analiză interimară privind SG pentru studiul de fază III CA20976K.	Până la 31 martie 2029
6. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea pe termen lung a OPDIVO în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de OPDIVO în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 $\geq 1\%$, DAPP trebuie să depună rezultatele analizei finale privind SG din studiul CA20977T, un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb.	Până la 30 iunie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
nivolumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.
Fiecare flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.
Fiecare flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.
Fiecare flacon a 12 ml conține nivolumab 120 mg.
Fiecare flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbitat 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1014/001 flacon a 40 mg
EU/1/15/1014/002 flacon a 100 mg
EU/1/15/1014/003 flacon a 240 mg
EU/1/15/1014/004 flacon a 120 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OPDIVO 600 mg soluție injectabilă
Nivolumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține nivolumab 600 mg în 5 ml de soluție.
Fiecare ml de soluție injectabilă conține nivolumab 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, acid pentetic, polisorbit 80, metionină, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

600 mg/5 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare subcutanată.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1014/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OPDIVO 10 mg/ml concentrat steril
nivolumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.
Fiecare flacon a 12 ml conține nivolumab 120 mg.
Fiecare flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbitat 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat steril

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare i.v.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1014/003 flacon a 240 mg

EU/1/15/1014/004 flacon a 120 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

OPDIVO 10 mg/ml concentrat steril
nivolumab
Administrare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

OPDIVO 600 mg soluție injectabilă
Nivolumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

600 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nivolumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cu dumneavoastră cardul de atenționare pentru pacient pe parcursul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO
3. Cum să utilizați OPDIVO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează OPDIVO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează

OPDIVO este un medicament utilizat în tratamentul:

- melanomului avansat (un tip de cancer de piele) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste
- melanomului după rezecție completă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (tratamentul după intervenția chirurgicală este denumit tratament adjuvant)
- cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat (un tip de cancer pulmonar) la adulți
- cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici (un tip de cancer pulmonar) înainte de rezecție la adulți (tratamentul înainte de intervenția chirurgicală este denumit tratament neoadjuvant)
- cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici (un tip de cancer pulmonar) înainte de rezecție și după rezecție la adulți (tratamentul înainte de intervenția chirurgicală este denumit tratament neoadjuvant; tratamentul după intervenția chirurgicală este denumit tratament adjuvant)
- mezoteliomului pleural malign (un tip de cancer care afectează învelișul plămânului) la adulți
- carcinomului renal avansat (cancer de rinichi avansat) la adulți
- formei clasice a limfomului Hodgkin, care a revenit sau nu a răspuns la tratamentele anterioare, inclusiv un transplant autolog de celule stem (un transplant cu celule proprii care se ocupă de producția de componente ale sângelui) la adulți
- formelor avansate de cancer de cap și gât la adulți
- carcinomului urotelial avansat (cancer de vezică și tract urinar) la adulți
- carcinomului urotelial după rezecție completă la adulți
- cancerului colorectal (cancer de colon sau rect) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) sau de joncțiune eso-gastrică, cu boală patologică reziduală după chimioradiație urmată de intervenție chirurgicală, la adulți
- adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian (cancer de stomac sau esofag) avansat, la adulți
- carcinom hepatocelular (cancer hepatic) nerezecabil sau avansat, la adulți.

Conține substanța activă nivolumab, care este un anticorp monoclonal, adică un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se lega de o substanță țintă specifică din organism.

Nivolumab se leagă de o proteină țintă denumită receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) care poate opri activitatea celulelor T (un tip de celule albe din sânge care sunt parte a sistemului imunitar, mecanism natural de apărare al organismului). Prin legarea de PD-1, nivolumab blochează acțiunea acestuia și previne oprirea activității celulelor T. Aceasta ajută la creșterea activității lor împotriva celulelor melanomului, celulelor canceroase din plămân, rinichi, țesutul limfoid, de la nivelul capului și gâtului, vezicii urinare, colonului, rectului, stomacului, esofagului sau joncțiunii eso-gastrice.

OPDIVO poate fi administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer. Este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO

Nu trebuie să vi se administreze OPDIVO

- dacă sunteți **alergic** la nivolumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați OPDIVO, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece ar putea determina:

- **Probleme ale inimii dumneavoastră**, cum sunt o modificare a ritmului sau frecvenței bătailor inimii sau un ritm anormal al bătailor inimii.
- **Probleme ale plămânilor dumneavoastră** cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).
- **Diaree** (scaune apoase, nelegate sau moi) sau orice simptome care indică o **inflamație a intestinelor** (colită), cum sunt durere de stomac și prezența de mucus sau sânge în scaun.
- **Inflamație a ficatului (hepatită)**. Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului, colorarea în galben a albului ochiului sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a abdomenului sau oboseală.
- **Inflamație sau probleme la nivelul rinichilor dumneavoastră**. Semnele și simptomele pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea volumului de urină.
- **Probleme ale glandelor dumneavoastră producătoare de hormoni** (inclusiv glanda pituitară, tiroidă, paratiroidă și glandele suprarenale) care pot afecta funcționarea acestora. Semnele și simptomele care indică faptul că aceste glande nu funcționează corect pot include fatigabilitate (oboseală extremă), modificări ale greutateii corporale sau durere de cap, scăderea concentrațiilor plasmatice ale calciului și tulburări de vedere.
- **Diabet zaharat**, inclusiv o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, determinată de prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică). Simptomele pot include senzație de foame sau de sete mai mare față de cea obișnuită, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate, senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare a mirosului urinei sau transpirației, greață sau stare de rău, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă.
- **Inflamație a pielii** care poate duce la reacție severă la nivelul pielii (cunoscută ca necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson). Semnele și simptomele reacției adverse severe la nivelul pielii pot include erupții trecătoare pe piele, mâncărime și descumare a pielii (posibil letală).
- **Inflamație a mușchilor** cum este miocardita (inflamație a mușchiului inimii), miozita (inflamație a mușchilor) și rabdomioliza (rigiditate a mușchilor și articulațiilor, spasm muscular). Semnele și simptomele pot include durere musculară, rigiditate, slăbiciune, durere în piept sau oboseală severă.

- **Rejetul transplantului de organ solid.**
- **Maladia grefă contra gazdă.**
- **Limfohistiocitoză hemofagocitară.** O boală rară în care sistemul nostru imunitar produce prea multe celule, care în mod obișnuit combat infecțiile, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vânătași care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.** Este posibil ca medicul dumneavoastră

- să vă recomande alte medicamente pentru a preveni apariția complicațiilor și pentru a vă ameliora simptomele,
- să nu vă administreze următoarea doză de OPDIVO,
- sau să oprească definitiv tratamentul cu OPDIVO.

Trebuie să știți faptul că aceste semne și simptome apar **uneori cu întârziere** și că pot apărea la câteva săptămâni sau luni după ultima doză administrată. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, pe durata tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra OPDIVO dacă:

- aveți o **boală autoimună** (o boală în care organismul își atacă celulele proprii);
- aveți **melanom la nivelul ochiului**;
- vi s-a administrat anterior tratament cu ipilimumab, un alt medicament utilizat pentru tratarea melanomului, și ați avut **reacții adverse grave** din cauza acestuia;
- vi s-a spus că prezentați **extinderea la nivelul creierului a cancerului** pe care îl aveți;
- ați mai avut în trecut **inflamație a plămânilor**;
- ați luat **medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar**.

OPDIVO acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Riscul dumneavoastră cu privire la aceste reacții adverse poate fi mai crescut dacă aveți deja o boală autoimună (o boală în care organismul își atacă celulele proprii). Puteți avea, de asemenea, exacerbări frecvente ale bolii autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare ca intensitate.

Complicații ale transplantului de celule stem care utilizează celule stem de la donator (alogen) după tratamentul cu OPDIVO. Aceste complicații pot fi severe și pot conduce la deces. Medicul vă va monitoriza pentru apariția semnelor de complicații în cazul în care aveți un transplant alogen de celule stem.

Copii și adolescenți

OPDIVO nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom.

OPDIVO împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra OPDIVO, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul OPDIVO. Cu toate acestea, după ce primiți tratament cu OPDIVO, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă dea corticosteroizi pentru a diminua orice reacții adverse care pot apărea pe durata tratamentului, iar aceasta nu va influența în niciun fel efectul medicamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. **Nu luați orice alte medicamente** în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați, **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu utilizați OPDIVO dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele tratamentului cu OPDIVO la gravide, însă este posibil ca substanța activă, nivolumab, să aibă efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.

- Trebuie să utilizați **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu OPDIVO și timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză de OPDIVO, dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării OPDIVO **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu se știe dacă OPDIVO trece în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru un sugar alăptat.

Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta pe durata tratamentului cu OPDIVO sau după încheierea acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

OPDIVO sau OPDIVO în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; cu toate acestea, fiți precauți când efectuați aceste activități până vă asigurați că OPDIVO nu vă afectează negativ.

OPDIVO conține sodiu

Spuneți medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (cu un conținut redus de sare) înainte de a vi se administra OPDIVO. Acest medicament conține 2,5 mg sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare ml de concentrat. OPDIVO conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din maximumul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

Veți găsi informațiile esențiale din acest prospect și pe cardul de atenționare pentru pacient care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card de atenționare pentru pacient și să îl arătați partenerului/partenerei dumneavoastră sau persoanelor care vă acordă îngrijire.

3. Cum să utilizați OPDIVO

Ce doză de OPDIVO se administrează

Atunci când OPDIVO este administrat singur, doza recomandată este fie de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de indicație.

Atunci când OPDIVO este administrat singur, pentru tratamentul cancerului de piele la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, doza recomandată este fie de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza recomandată este fie de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni sau de 6 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 4 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, doza recomandată de OPDIVO este de 1 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO (faza administrării în monoterapie) este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, sau de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni sau de 6 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 4 săptămâni, pentru adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de colon sau rect avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală sau de 240 mg pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul urmat. Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie), în funcție de tratamentul urmat.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală la fiecare 2 săptămâni sau de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului hepatic nerezecabil sau avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 1 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru până la 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul urmat. Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie), în funcție de tratamentul urmat.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni înainte de rezecție și de 480 mg la fiecare 4 săptămâni după intervenția chirurgicală.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg la fiecare 2 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg nivolumab la fiecare 3 săptămâni, timp de până la 6 cicluri, urmat de nivolumab în monoterapie administrat intravenos, în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, OPDIVO se administrează în asociere cu ipilimumab, doza recomandată de OPDIVO fiind de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg, administrată la fiecare 4 săptămâni.

În funcție de doza dumneavoastră, cantitatea necesară de OPDIVO va fi diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile înainte de utilizare. Este posibil să se utilizeze mai mult de un flacon de OPDIVO pentru obținerea dozei necesare.

Cum se administrează OPDIVO

Vi se va administra tratamentul cu OPDIVO într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

OPDIVO vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă (intravenos) pe durata a 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată. Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze OPDIVO atât timp cât veți avea beneficii ale tratamentului sau până când nu îl mai tolerați.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele, al cancerului de rinichi avansat, al cancerului de colon sau rect avansat sau al cancerului hepatic nerezecabil sau avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru până la 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul urmat. Ulterior, va fi administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 2 sau 3 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat după intervenția chirurgicală, ca tratament adjuvant al cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 4 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 2 sau 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni sau la fiecare 2 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute la fiecare 2, 3 sau 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu cabozantinib, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute sau de 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Dacă omiteți o doză de OPDIVO

Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru administrarea OPDIVO. Dacă nu vă prezentați la o programare, întrebați medicul dumneavoastră când să programeze administrarea dozei următoare.

Dacă încetați să utilizați OPDIVO

Oprirea tratamentului poate opri manifestarea efectului medicamentului. Nu opriți tratamentul cu OPDIVO, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer, vi se va administra mai întâi OPDIVO urmat de celălalt medicament.

Vă rugăm să citiți prospectul acestor alte medicamente pentru a înțelege modul în care se utilizează aceste medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Fiți atenți la simptomele importante care indică prezența unei inflamații. OPDIVO acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Inflamația poate cauza o afectare gravă a organismului dumneavoastră și unele afecțiuni inflamatorii pot pune viața în pericol și necesită tratament sau oprirea utilizării OPDIVO.

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în monoterapie**:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului respirator superior
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Scăderea poftei de mâncare, creșterea concentrațiilor de zahăr din sânge (hiperglicemie)
- Durere de cap
- Scurtare a respirației (dispnee), tuse
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături, greață, durere de stomac, constipație
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi
- Durere la nivelul mușchilor, oaselor (durere musculo-scheletică) și articulațiilor (artralgie)
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții grave la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită
- Reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului, reacție alergică (inclusiv reacție alergică ce pune în pericol viața)
- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate provoca oboseală sau creștere în greutate), activitate prea intensă a glandei tiroide (care poate cauza accelerarea bătăilor inimii, transpirație și scădere în greutate), creștere în dimensiuni a glandei tiroide
- Deshidratare, scăderea greutății corporale, scăderea concentrațiilor de zahăr din sânge (hipoglicemie)
- Inflamație a nervilor (care cauzează amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), amețeală
- Vedere încetoșată, uscăciune a ochilor

- Ritm rapid al bătăilor inimii, ritm anormal al bătăilor inimii
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor
- Inflamație a intestinelor (colită), ulceratii la nivelul gurii și afte (stomatită), uscăciune a gurii
- Modificare a culorii pielii în pete (vitiligo), uscăciune a pielii, înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului
- Inflamație a articulațiilor (artrită)
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- Durere, durere în piept, edem (umflare)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Creșteri ale valorilor unor celule albe din sânge
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), funcție insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, diabet zaharat
- Creșteri ale nivelurilor de acid în sânge (acidoză metabolică)
- Afectare a nervilor cauzând amorțeli și slăbiciune (polineuropatie), inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună)
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire)
- Inflamație a mușchiului inimii, inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice), modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii
- Prezența de lichid în plămâni
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), inflamație a stomacului (gastrită)
- Inflamație a ficatului (hepatită), blocare a căilor biliare (colestază)
- O boală a pielii care se manifestă prin plăci de piele îngroșată și roșie, adesea acoperite de scuame de culoare albă (psoriazis), o problemă la nivelul pielii feței care se manifestă prin înroșirea neobișnuită a nasului și obrazilor (rozacee), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf), urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărime)
- Inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- O inflamație neinfecțioasă trecătoare și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- O boală care cauzează inflamația sau creșterea în volum a unui ganglion limfatic (limfadenită Kikuchi)
- Prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică), scăderea funcției glandei paratiroide
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); dispariția învelișului protector din jurul nervilor (demielinizare); o problemă medicală în care mușchii devin slabi și obosec ușor (sindrom miastenic), inflamație a creierului
- O inflamație a nervului optic care poate cauza pierderea totală sau parțială a vederii (nevrită optică)
- Afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge
- Ulcer al intestinului subțire
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)
- Boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide pentru organism, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), durere la nivelul mușchilor, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul

mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, spasm muscular (rabdmioliză)

- Inflamație a rinichilor, inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Rejetul transplantului de organ solid
- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- Durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită/mielită transversă)
- Modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros sau alte afecțiuni lichenoide)

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în asociere cu alte medicamente anti-cancer** (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de combinația de medicamente anti-cancer primită):

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului respirator superior
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate determina oboseală sau creștere în greutate), activitate excesivă a glandei tiroide (care poate determina o frecvență cardiacă rapidă, transpirații și scădere în greutate)
- Scăderea poftei de mâncare, scăderea greutății corporale, scăderea nivelurilor de albumină din sânge, creșterea (hiperglicemie) sau scăderea (hipoglicemie) concentrațiilor de zahăr din sânge
- Inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), durere de cap, amețală, modificare a simțului gustului
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Dificultăți de respirație (dispnee), tuse, sunet anormal al vocii (disfonie)
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), constipație, vărsături, greață, durere de stomac, ulcerații la nivelul gurii și afte (stomatită), indigestie (dispepsie)
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi, durere la nivelul palmelor sau al tălpilor însoțită de erupții sau înroșire la nivelul pielii palmelor sau tălpilor, senzație de furnicături și sensibilitate, care evoluează până la înroșire simetrică, umflare și durere, în principal la nivelul palmei și al tăpii (sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară)
- Durere de articulații (artralgie), durere la nivelul mușchilor și oaselor (durere musculo-scheletică), spasm muscular
- Exces de proteine în urină
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră, edem (umflare)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții grave la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită, inflamația ochiului (conjunctivită)
- Creșteri ale valorilor unor celule albe din sânge, scăderea valorii neutrofilelor cu febră
- Reacție alergică, reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), activitate insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, umflarea glandei tiroide, diabet zaharat
- Deshidratare, scăderea nivelurilor de fosfat din sânge
- Senzații precum amorțeală și furnicături (parestezie)
- Perceperea unui sunet persistent în urechi, în absența unui sunet din exterior (tinitus)
- Vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- Ritm rapid al bătăilor inimii, ritm anormal al bătăilor inimii, afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge
- Formarea unui cheag de sânge într-un vas de sânge (tromboză)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor, cheaguri de sânge, sângerări nazale
- Inflamație a intestinelor (colită), inflamație a pancreasului (pancreatită), uscăciune a gurii, inflamație a stomacului (gastrită), durere la nivelul gurii, hemoroizi
- Inflamație a ficatului
- Modificare a culorii pielii în pete (inclusiv vitiligo), înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului, modificare a culorii părului, urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărimi), decolorare sau înnegrire anormală a pielii (hiperpigmentarea pielii), uscăciune a pielii
- Inflamația articulațiilor (artrită), slăbiciune musculară, durere la nivelul mușchilor
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- Durere, durere în piept, frisoane
- Stare generală de rău (indispoziție)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică)
- Niveluri crescute de acid în sânge
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré); leziuni ale nervilor care provoacă amorțeală și slăbiciune (polineuropatie); lipsa de control asupra piciorului (paralizia nervului peronier); inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună); slăbiciune musculară și oboseală fără atrofie (miastenia gravis sau sindrom miastenic)
- Inflamație a creierului
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire)
- Modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, ritm lent al bătăilor inimii, inflamație a mușchiului inimii
- Perforație intestinală, inflamație a duodenului, senzație de arsură sau de durere la nivelul limbii (glosodinie)
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (sindrom Stevens-Johnson), o boală a pielii cu zone de piele îngroșată și roșie, adesea cu scuame argintii (psoriazis), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (alte afecțiuni lichenoide)

- Sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică), deteriorare a osului de la nivelul maxilarului, comunicare anormală între două părți ale corpului, cum ar fi între un organ sau un vas de sânge și o altă structură (fistulă)
- Inflamație a rinichilor, inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Inflamația neinfecțioasă trecătoare și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)
- Scăderea funcției glandei paratiroide
- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- O inflamație a nervului optic care poate cauza pierderea totală sau parțială a vederii (nevrită optică)
- Inflamație a nervilor
- Durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită/mielită transversă)
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroză epidermică toxică), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros)
- Boală cronică a articulațiilor (spondiloartropatie), boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide pentru organism, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), spasm muscular (rabdmioliză)
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Rejetul transplantului de organ solid
- Inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.

Modificări ale rezultatelor analizelor

OPDIVO administrat singur (în monoterapie) sau în asociere poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului (creșterea concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gamma-glutamyltransferaza sau fosfataza alcalină, concentrații crescute în sânge ale produsului de degradare denumit bilirubină)
- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei în sânge)

- Creșterea concentrației enzimei care descompune grăsimile și a enzimei care descompune amidonul
- Valori crescute sau scăzute de calciu sau potasiu
- Valori crescute sau scăzute de magneziu sau sodiu în sânge
- Valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană
- Creștere a concentrațiilor de trigliceride din sânge
- Creștere a concentrațiilor de colesterol din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresăți-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează OPDIVO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține OPDIVO

- Substanța activă este nivolumab.

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 10 mg de nivolumab.

Fiecare flacon conține fie 40 mg (în 4 ml), 100 mg (în 10 ml), 120 mg (în 12 ml) sau 240 mg (în 24 ml) de nivolumab.

- Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2 "OPDIVO conține sodiu"), manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată OPDIVO și conținutul ambalajului

OPDIVO concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal, care poate conține câteva particule ușoare.

Este disponibil în ambalaje care conțin fie 1 flacon a 4 ml, 1 flacon a 10 ml, 1 flacon a 12 ml sau 1 flacon a 24 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricantul

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pregătirea și administrarea OPDIVO

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Calcularea dozei

Pentru a administra doza completă la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat.

Nivolumab în monoterapie

Doza prescrisă pentru adulți este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicația terapeutică, indiferent de greutatea corporală.

Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant) la adolescenți. Doza prescrisă pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg este de 240 mg sau 480 mg. Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza prescrisă este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată.

- **Doza totală de nivolumab** exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- **Volumul de OPDIVO concentrat** pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală de nivolumab exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația OPDIVO concentrat este de 10 mg/ml).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată (vezi mai sus).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului colorectal avansat

Doza prescrisă pentru pacient poate fi bazată pe greutatea corporală (3 mg/kg) sau poate fi de 240 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului esofagian avansat

Doza prescrisă pentru pacient poate fi bazată pe greutatea corporală (3 mg/kg) sau este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului hepatic nerezecabil sau avansat

Doza prescrisă pentru pacient este în funcție de greutatea corporală (1 mg/kg).

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat

Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg sau 240 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Pregătirea soluției perfuzabile

Pregătirea soluției perfuzabile se face **prin respectarea tehnicilor aseptice**.

OPDIVO poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:

- **fără diluare**, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată;
- sau
- **după diluare** conform instrucțiunilor următoare:
 - concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml
 - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului.
- Concentratul OPDIVO poate fi diluat cu:
 - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
 - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

PASUL 1

- Inspectați concentratul OPDIVO pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul OPDIVO este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare, sau conține alte particule decât câteva particule alb-translucide.
- Extrageți volumul necesar de concentrat OPDIVO folosind o seringă sterilă adecvată.

PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care

conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

- Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

Administrarea

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.

Perfuzia cu OPDIVO se administrează **intravenos pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză și de indicație.**

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă OPDIVO este compatibilă cu:

- Recipiente din PVC
- Recipiente din poliolefină
- Recipiente din sticlă
- Seturi pentru perfuzie din PVC
- Filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Condițiile de păstrare și perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

OPDIVO trebuie **păstrat la frigider** (2°C-8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. OPDIVO nu trebuie congelat.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Nu utilizați OPDIVO după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Perfuzia cu OPDIVO

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării	
	Păstrare la 2°C până la 8°C, protejat de lumină	Păstrare la temperatura camerei (≤ 25°C) și în condițiile de iluminare a camerei
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	7 zile	8 ore (din totalul de 7 zile de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 7 zile la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 7 zile de păstrare) la

temperatura camerei ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Este necesară respectarea tehnicilor de asepsie în timpul pregătirii soluției perfuzabile.

Eliminarea

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

OPDIVO 600 mg soluție injectabilă nivolumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cu dumneavoastră cardul de atenționare pentru pacient pe parcursul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO
3. Cum să utilizați OPDIVO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează OPDIVO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează

OPDIVO este un medicament utilizat în tratamentul:

- melanomului avansat (un tip de cancer de piele) la adulți
- melanomului după rezecție completă la adulți (tratamentul după intervenția chirurgicală este denumit tratament adjuvant)
- cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat (un tip de cancer pulmonar) la adulți
- carcinomului renal avansat (cancer de rinichi avansat) la adulți
- formelor avansate de cancer de cap și gât la adulți
- carcinomului urotelial avansat (cancer de vezică și tract urinar) la adulți
- carcinomului urotelial după rezecție completă la adulți
- cancerului colorectal (cancer de colon sau rect) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) sau de joncțiune eso-gastrică, cu boală patologică reziduală după chimioradiație urmată de intervenție chirurgicală, la adulți
- adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian (cancer de stomac sau esofag) avansat, la adulți.

Conține substanța activă nivolumab, care este un anticorp monoclonal, adică un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se lega de o substanță țintă specifică din organism.

Nivolumab se leagă de o proteină țintă denumită receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) care poate opri activitatea celulelor T (un tip de celule albe din sânge care sunt parte a sistemului imunitar, mecanism natural de apărare al organismului). Prin legarea de PD-1, nivolumab blochează acțiunea acestuia și previne oprirea activității celulelor T. Aceasta ajută la creșterea activității lor împotriva celulelor melanomului, celulelor canceroase din plămân, rinichi, de la nivelul capului și gâtului, vezicii urinare, colonului, rectului, stomacului, esofagului sau joncțiunii eso-gastrice.

OPDIVO poate fi administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer. Este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO

Nu trebuie să vi se administreze OPDIVO

- dacă sunteți **alergic** la nivolumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați OPDIVO, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece ar putea determina:

- **Probleme ale inimii dumneavoastră**, cum sunt o modificare a ritmului sau frecvenței bătăilor inimii sau un ritm anormal al bătăilor inimii.
- **Probleme ale plămânilor dumneavoastră** cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).
- **Diaree** (scaune apoase, nelegate sau moi) sau orice simptome care indică o **inflamație a intestinelor** (colită), cum sunt durere de stomac și prezența de mucus sau sânge în scaun.
- **Inflamație a ficatului (hepatită)**. Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului, colorarea în galben a albului ochiului sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a abdomenului sau oboseală.
- **Inflamație sau probleme la nivelul rinichilor dumneavoastră**. Semnele și simptomele pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea volumului de urină.
- **Probleme ale glandelor dumneavoastră producătoare de hormoni** (inclusiv glanda pituitară, tiroidă, paratiroidă și glandele suprarenale) care pot afecta funcționarea acestora. Semnele și simptomele care indică faptul că aceste glande nu funcționează corect pot include fatigabilitate (oboseală extremă), modificări ale greutateii corporale sau durere de cap, scăderea concentrațiilor plasmatice ale calciului și tulburări de vedere.
- **Diabet zaharat**, inclusiv o problemă gravă, care uneori poate pune viața în pericol, determinată de prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică). Simptomele pot include senzație de foame sau de sete mai mare față de cea obișnuită, nevoie de a urina mai des, scădere în greutate, senzație de oboseală sau dificultate de a gândi clar, respirație cu miros dulceag sau fructat, gust metalic sau dulceag în gură sau modificare a mirosului urinei sau transpirației, greață sau stare de rău, durere de stomac și respirație profundă sau rapidă.
- **Inflamație a pielii** care poate duce la reacție severă la nivelul pielii (cunoscută ca necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson). Semnele și simptomele reacției adverse severe la nivelul pielii pot include erupții trecătoare pe piele, mâncărime și descumare a pielii (posibil letală).
- **Inflamație a mușchilor** cum este miocardita (inflamație a mușchiului inimii), miozita (inflamație a mușchilor) și rabdomioliza (rigiditate a mușchilor și articulațiilor, spasm muscular). Semnele și simptomele pot include durere musculară, rigiditate, slăbiciune, durere în piept sau oboseală severă.
- **Rejetul transplantului de organ solid.**
- **Maladia grefă contra gazdă.**
- **Limfohistiocitoză hemofagocitară**. O boală rară în care sistemul nostru imunitar produce prea multe celule, care în mod obișnuit combat infecțiile, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vânătași care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.** Este posibil ca medicul dumneavoastră

- să vă recomande alte medicamente pentru a preveni apariția complicațiilor și pentru a vă ameliora simptomele,
- să nu vă administreze următoarea doză de OPDIVO,
- sau să oprească definitiv tratamentul cu OPDIVO.

Trebuie să știți faptul că aceste semne și simptome apar **uneori cu întârziere** și că pot apărea la câteva săptămâni sau luni după ultima doză administrată. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, pe durata tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra OPDIVO dacă:

- aveți o **boală autoimună** (o boală în care organismul își atacă celulele proprii);
- aveți **melanom la nivelul ochiului**;
- vi s-a administrat anterior tratament cu ipilimumab, un alt medicament utilizat pentru tratarea melanomului, și ați avut **reacții adverse grave** din cauza acestuia;
- vi s-a spus că prezentați **extinderea la nivelul creierului a cancerului** pe care îl aveți;
- ați mai avut în trecut **inflamație a plămânilor**;
- ați luat **medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar**.

OPDIVO acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar. Poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Riscul dumneavoastră cu privire la aceste reacții adverse poate fi mai crescut dacă aveți deja o boală autoimună (o boală în care organismul își atacă celulele proprii). Puteți avea, de asemenea, exacerbari frecvente ale bolii autoimune, care, în majoritatea cazurilor, sunt ușoare ca intensitate.

Complicații ale transplantului de celule stem care utilizează celule stem de la donator (alogen) după tratamentul cu OPDIVO. Aceste complicații pot fi severe și pot conduce la deces. Medicul vă va monitoriza pentru apariția semnelor de complicații în cazul în care aveți un transplant alogen de celule stem.

Copii și adolescenți

OPDIVO soluție injectabilă nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

OPDIVO împreună cu alte medicamente

Înainte de a vi se administra OPDIVO, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul OPDIVO. Cu toate acestea, după ce primiți tratament cu OPDIVO, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă dea corticosteroizi pentru a diminua orice reacții adverse care pot apărea pe durata tratamentului, iar aceasta nu va influența în niciun fel efectul medicamentului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. **Nu luați orice alte medicamente** în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați, **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu utilizați OPDIVO dacă sunteți gravidă decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele tratamentului cu OPDIVO la gravide, însă este posibil ca substanța activă, nivolumab, să aibă efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.

- Trebuie să utilizați **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu OPDIVO și timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză de OPDIVO, dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării OPDIVO **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu se știe dacă OPDIVO trece în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru un sugar alăptat. **Întrebați-l pe medicul dumneavoastră** dacă puteți alăpta pe durata tratamentului cu OPDIVO sau după încheierea acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

OPDIVO sau OPDIVO în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; cu toate acestea, fiți precauți când efectuați aceste activități până vă asigurați că OPDIVO nu vă afectează negativ.

OPDIVO conține polisorbate 80 (E433)

Acest medicament conține 2,5 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon a 5 ml, ceea ce este echivalent cu 5 mg/10 ml. Polisorbati pot determina reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

Veți găsi informațiile esențiale din acest prospect și pe cardul de atenționare pentru pacient care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card de atenționare pentru pacient și să îl arătați partenerului/partenerii dumneavoastră sau persoanelor care vă acordă îngrijire.

3. Cum să utilizați OPDIVO

Ce doză de OPDIVO se administrează

Atunci când OPDIVO este administrat singur sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată), doza recomandată este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de perfuzie într-o venă, este de 1 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de injecție sub piele, este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de perfuzie într-o venă, este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de injecție sub piele, este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de colon sau rect avansat, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de perfuzie într-o venă, este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală sau de 240 mg pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere), în funcție de tratamentul urmat. Ulterior, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de injecție sub piele, este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie), în funcție de tratamentul urmat.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată sub formă de injecție sub piele.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 600 mg la fiecare 2 săptămâni, administrată sub formă de injecție sub piele.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de perfuzie într-o venă, este de 360 mg nivolumab la fiecare 3 săptămâni, timp de până la 6 cicluri (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO, administrată sub formă de injecție sub piele, este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 600 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg, administrată la fiecare 4 săptămâni, sub formă de injecție sub piele.

Cum se administrează OPDIVO

Vi se va administra tratamentul cu OPDIVO sub supravegherea unui medic cu experiență. Este posibil să se utilizeze mai mult de un flacon de OPDIVO pentru obținerea dozei necesare.

OPDIVO se administrează sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, pe durata a 3 până la 5 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată. Tratamentul cu OPDIVO va continua atât timp cât veți avea beneficii ale tratamentului sau până când nu îl mai tolerați.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele, al cancerului de rinichi avansat sau al cancerului de colon sau rect avansat, vi se va administra o perfuzie cu durată de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, va fi administrat sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, cu durată de 3 până la 5 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării în monoterapie).

Atunci când OPDIVO este administrat sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat, injecția va fi administrată pe durată a 3 până la 5 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian avansat, injecția va fi administrată pe durată a 3 până la 5 minute, la fiecare 2 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial, injecția va fi administrată pe durată a 3 până la 5 minute, la fiecare 2 sau 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Atunci când OPDIVO este administrat sub formă de injecție sub pielea de la nivelul abdomenului sau a coapsei, în asociere cu cabozantinib, injecția va fi administrată pe durată a 3 până la 5 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

Dacă omiteți o doză de OPDIVO

Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru administrarea OPDIVO. Dacă nu vă prezentați la o programare, întrebați medicul dumneavoastră când să programeze administrarea dozei următoare.

Dacă încetați să utilizați OPDIVO

Oprirea tratamentului poate opri manifestarea efectului medicamentului. Nu opriți tratamentul cu OPDIVO, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer, vi se va administra mai întâi OPDIVO urmat de celălalt medicament.

Vă rugăm să citiți prospectul acestor alte medicamente pentru a înțelege modul în care se utilizează aceste medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

Fiți atenți la simptomele importante care indică prezența unei inflamații. OPDIVO acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Inflamația poate cauza o afectare gravă a organismului dumneavoastră și unele afecțiuni inflamatorii pot pune viața în pericol și necesită tratament sau oprirea utilizării OPDIVO.

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în monoterapie:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului respirator superior
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Scăderea poftei de mâncare, creșterea concentrațiilor de zahăr din sânge (hiperglicemie)
- Durere de cap
- Scurtare a respirației (dispnee), tuse
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături, greață, durere de stomac, constipație
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi
- Durere la nivelul mușchilor, oaselor (durere musculo-scheletică) și articulațiilor (artralgie)
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții grave la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită
- Reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului, reacție alergică (inclusiv reacție alergică ce pune în pericol viața)
- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate provoca oboseală sau creștere în greutate), activitate prea intensă a glandei tiroide (care poate cauza accelerarea bătăilor inimii, transpirație și scădere în greutate), creștere în dimensiuni a glandei tiroide
- Deshidratare, scăderea greutății corporale, scăderea concentrațiilor de zahăr din sânge (hipoglicemie)
- Inflamație a nervilor (care cauzează amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), amețeală
- Vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- Ritm rapid al bătăilor inimii, ritm anormal al bătăilor inimii
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor
- Inflamație a intestinelor (colită), ulcerații la nivelul gurii și afte (stomatită), uscăciune a gurii
- Modificare a culorii pielii în pete (vitiligo), uscăciune a pielii, înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului
- Inflamație a articulațiilor (artrită)
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- Durere, durere în piept, edem (umflare)
- Reacție la locul de injectare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Creșteri ale valorilor unor celule albe din sânge
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)

- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), funcție insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, diabet zaharat
- Creșteri ale nivelurilor de acid în sânge (acidoză metabolică)
- Afectare a nervilor cauzând amorțeli și slăbiciune (polineuropatie), inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună)
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire)
- Inflamație a mușchiului inimii, inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiune pericardice), modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii
- Prezența de lichid în plămâni
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), inflamație a stomacului (gastrită)
- Inflamație a ficatului (hepatită), blocare a căilor biliare (colestază)
- O boală a pielii care se manifestă prin plăci de piele îngroșată și roșie, adesea acoperite de scuame de culoare albă (psoriazis), o problemă la nivelul pielii feței care se manifestă prin înroșirea neobișnuită a nasului și obrajilor (rozacee), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf), urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărime)
- Inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- O inflamație neinfecțioasă trecătoare și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- O boală care cauzează inflamația sau creșterea în volum a unui ganglion limfatic (limfadenită Kikuchi)
- Prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică), scăderea funcției glandei paratiroide
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); dispariția învelișului protector din jurul nervilor (demielinizare); o problemă medicală în care mușchii devin slabi și oboresc ușor (sindrom miastenic), inflamație a creierului
- O inflamație a nervului optic care poate cauza pierderea totală sau parțială a vederii (nevrită optică)
- Afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge
- Ulcer al intestinului subțire
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)
- Boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide pentru organism, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), durere la nivelul mușchilor, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, spasm muscular (rabdmioliză)
- Inflamație a rinichilor, inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Rejetul transplantului de organ solid

- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- Durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită/mielită transversă)
- Modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros sau alte afecțiuni lichenoide)

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în asociere cu alte medicamente anti-cancer** (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de combinația de medicamente anti-cancer primită):

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului respirator superior
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate determina oboseală sau creștere în greutate), activitate excesivă a glandei tiroide (care poate determina o frecvență cardiacă rapidă, transpirații și scădere în greutate)
- Scăderea poftei de mâncare, scăderea greutății corporale, scăderea nivelurilor de albumină din sânge, creșterea (hiperglicemie) sau scăderea (hipoglicemie) concentrațiilor de zahăr din sânge
- Inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), durere de cap, amețală, modificare a simțului gustului
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Dificultăți de respirație (dispnee), tuse, sunet anormal al vocii (disfonie)
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), constipație, vărsături, greață, durere de stomac, ulceratii la nivelul gurii și afte (stomatită), indigestie (dispepsie)
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi, durere la nivelul palmelor sau al tălpilor însoțită de erupții sau înroșire la nivelul pielii palmelor sau tălpilor, senzație de furnicături și sensibilitate, care evoluează până la înroșire simetrică, umflare și durere, în principal la nivelul palmei și al tălpii (sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară)
- Durere de articulații (artralgie), durere la nivelul mușchilor și oaselor (durere musculo-scheletică), spasm muscular
- Exces de proteine în urină
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră, edem (umflare)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții grave la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită, inflamația ochiului (conjunctivită)
- Creșteri ale valorilor unor celule albe din sânge, scăderea valorii neutrofilelor cu febră
- Reacție alergică, reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), activitate insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, umflarea glandei tiroide, diabet zaharat
- Deshidratare, scăderea nivelurilor de fosfat din sânge
- Senzații precum amorțeală și furnicături (parestezie)
- Perceperea unui sunet persistent în urechi, în absența unui sunet din exterior (tinitus)
- Vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- Ritm rapid al bătăilor inimii, ritm anormal al bătăilor inimii, afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge
- Formarea unui cheag de sânge într-un vas de sânge (tromboză)

- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor, cheaguri de sânge, sângerări nazale
- Inflamație a intestinelor (colită), inflamație a pancreasului (pancreatită), uscăciune a gurii, inflamație a stomacului (gastrită), durere la nivelul gurii, hemoroizi
- Inflamație a ficatului
- Modificare a culorii pielii în pete (inclusiv vitiligo), înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului, modificare a culorii părului, urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărimi), decolorare sau înnegrire anormală a pielii (hiperpigmentarea pielii), uscăciune a pielii
- Inflamația articulațiilor (artrită), slăbiciune musculară, durere la nivelul mușchilor
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- Durere, durere în piept, frisoane
- Stare generală de rău (indispoziție)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică)
- Niveluri crescute de acid în sânge
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré); leziuni ale nervilor care provoacă amorțeală și slăbiciune (polineuropatie); lipsa de control asupra piciorului (paralizia nervului peronier); inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună); slăbiciune musculară și oboseală fără atrofie (miastenia gravis sau sindrom miastenic), inflamație a creierului
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire)
- Modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, ritm lent al bătăilor inimii, inflamație a mușchiului inimii
- Perforație intestinală, inflamație a duodenului, senzație de arsură sau de durere la nivelul limbii (glosodinie)
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (sindrom Stevens-Johnson), o boală a pielii cu zone de piele îngroșată și roșie, adesea cu scuame argintii (psoriazis), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (alte afecțiuni lichenoide)
- Sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică), deteriorare a osului de la nivelul maxilarului, comunicare anormală între două părți ale corpului, cum ar fi între un organ sau un vas de sânge și o altă structură (fistulă)
- Inflamație a rinichilor, inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Inflamația neinfecțioasă trecătoare și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)
- Scăderea funcției glandei paratiroide
- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)

- O inflamație a nervului optic care poate cauza pierderea totală sau parțială a vederii (nevrită optică)
- Inflamație a nervilor
- Durere, amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor; probleme ale vezicii urinare sau ale intestinului, inclusiv nevoia de a urina mai frecvent, incontinență urinară, dificultăți la urinare și constipație (mielită/mielită transversă)
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroză epidermică toxică), modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros)
- Boală cronică a articulațiilor (spondiloartropatie), boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide pentru organism, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), spasm muscular (rabdmioliză)
- Lipsa sau reducerea enzimelor digestive produse de pancreas (insuficiență pancreatică exocrină)
- Boală celiacă (caracterizată prin simptome precum dureri de stomac, diaree și balonare după consumul de alimente care conțin gluten)

Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Rejetul transplantului de organ solid
- Inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.

Modificări ale rezultatelor analizelor

OPDIVO administrat singur (în monoterapie) sau în asociere poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului (creșterea concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gamma-glutamilttransferaza sau fosfataza alcalină, concentrații crescute în sânge ale produsului de degradare denumit bilirubină)
- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei în sânge)
- Creșterea concentrației enzimei care descompune grăsimile și a enzimei care descompune amidonul
- Valori crescute sau scăzute de calciu sau potasiu
- Valori crescute sau scăzute de magneziu sau sodiu în sânge
- Valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană
- Creștere a concentrațiilor de trigliceride din sânge
- Creștere a concentrațiilor de colesterol din sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează OPDIVO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție injectabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține OPDIVO

- Substanța activă este nivolumab.

Fiecare ml de soluție injectabilă conține 120 mg de nivolumab.

Fiecare flacon conține 600 mg (în 5 ml) de nivolumab.

- Celelalte componente sunt hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, acid pentetic, polisorbitat 80 (E433), metionină și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „OPDIVO conține polisorbitat 80 (E433)”).

Cum arată OPDIVO și conținutul ambalajului

OPDIVO soluție injectabilă este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal, care poate conține câteva particule ușoare.

Este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon din sticlă a 5 ml de soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Fabricantul

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru a preveni erorile de medicație, este important să fie verificate etichetele flacoanelor pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică adecvată (pentru administrare intravenoasă sau subcutanată), conform prescripției.

Pregătirea și administrarea OPDIVO

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

Calcularea dozei

Pentru a administra doza completă la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO.

Nivolumab în monoterapie

Doza prescrisă pentru pacient este de 600 mg sau 1200 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului esofagian avansat

Doza prescrisă pentru pacient este de 600 mg sau 1200 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian

Doza prescrisă pentru pacient este de 600 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 600 mg sau 1200 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Pregătirea injecției

- Inspectați flaconul de OPDIVO soluție injectabilă pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. OPDIVO soluție injectabilă este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare, sau conține alte particule decât câteva particule alb-translucide.
- Lăsați flaconul sau flacoanele (în funcție de doza prescrisă) să ajungă la temperatura camerei.
- Extrageți volumul necesar de OPDIVO soluție injectabilă folosind o seringă sterilă adecvată și un ac de transfer.

Administrarea

OPDIVO soluție injectabilă nu trebuie administrat pe cale intravenoasă.

OPDIVO soluție injectabilă se administrează pe cale subcutanată utilizând un ac hipodermic de calibru 23G-25G sau un set pentru administrare subcutanată (de exemplu, cu aripioare/de tip fluturaș), **pe durata a 3 până la 5 minute**, în țesutul subcutanat de la nivelul abdomenului sau al coapsei.

A se alterna locurile de injectare pentru injecțiile succesive. A nu se injecta în zone în care pielea este sensibilă, roșie sau învinețită sau în zone în care există cicatrici sau alunițe. Dacă administrarea este întreruptă, se continuă administrarea în același loc sau într-un loc alternativ.

A nu se administra alte medicamente subcutanate în același loc utilizat pentru OPDIVO soluție injectabilă.

OPDIVO soluție injectabilă este compatibil cu:

- Polipropilenă
- Policarbonat
- Polietilenă
- Poliuretan
- Policlorură de vinil
- Etilen propilenă fluorurată
- Oțel inoxidabil

Condițiile de păstrare și perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

OPDIVO trebuie **păstrat la frigider** (2°C-8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. OPDIVO nu trebuie congelat.

Nu utilizați OPDIVO după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrarea în seringă

Din punct de vedere microbiologic, odată transferat din flacon în seringă, medicamentul trebuie administrat imediat, deoarece medicamentul nu conține niciun conservant antimicrobian sau agenți bacteriostatici. Dacă nu poate fi administrat imediat, medicamentul OPDIVO soluție injectabilă transferat în seringă poate fi păstrat la frigider la temperaturi de 2°C până la 8°C, protejat de lumină, timp de până la 7 zile și/sau la temperatura camerei de 20°C până la 25°C și în condițiile de iluminare a camerei, timp de până la 8 ore. A se arunca dacă timpul de păstrare depășește aceste limite. Este necesară respectarea tehnicilor de asepsie în timpul pregătirii seringii pentru injecție.

Eliminarea

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție injectabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.