

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OPDIVO 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 40 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 12 ml περιέχει 120 mg nivolumab.

Ένα φιαλίδιο των 24 ml περιέχει 240 mg nivolumab.

Το nivolumab παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml αυτού του πυκνού διαλύματος περιέχει 0,1 mmol (ή 2,5 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια. Το διάλυμα έχει pH περίπου 6,0 και ωσμωμοριακότητα περίπου 340 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μελάνωμα

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος σε ενηλίκους και σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab, αύξηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS) για το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab τεκμηριώνεται μόνο σε ασθενείς με χαμηλή έκφραση του PD-L1 στον όγκο (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα Σταδίου IIB ή IIC ή μελάνωμα με συμμετοχή των λεμφαδένων ή μεταστατική νόσο οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση (βλ. παράγραφο 5.1).

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας ενδείκνυται για την πρώτη γραμμής θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι δεν φέρουν μετάλλαξη ευαισθητοποίησης του EGFR ή μετάθεση ALK.

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα κατόπιν προηγούμενης χημειοθεραπείας σε ενήλικες.

Νεοεπικουρική θεραπεία του NSCLC

Το OPDIVO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη νεοεπικουρική θεραπεία του εξαιρέσιμου, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με υψηλό κίνδυνο υποτροπής σε ενήλικες ασθενείς των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (βλ. παράγραφο 5.1 για τα κριτήρια επιλογής).

Κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα (MPM)

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα.

Καρκίνωμα νεφρών (RCC)

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκινώματος νεφρών κατόπιν προηγούμενης θεραπείας σε ενήλικες.

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών (βλ. παράγραφο 5.1).

Το OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό κλασσικό λέμφωμα Hodgkin μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) και θεραπεία με brentuximab vedotin.

Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (SCCHN)

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων σε ενήλικες που εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με βάση πλατινούχο σκεύασμα ή μετά από αυτή (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου, μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού ουροθηλιακού καρκινώματος σε ενήλικες, μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιείχε πλατίνα.

Επικουρική θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων με μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (MIUC) με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από ριζική εκτομή του MIUC (βλ. παράγραφο 5.1).

Ορθοκολικός καρκίνος (CRC) με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR) ή υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H)

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών ή υψηλού βαθμού

μικροδορυφορική αστάθεια μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία συνδυασμού με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων (OSCC)

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο, προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$.

Το OPDIVO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνδυασμού με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο, προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$.

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων μετά από αποτυχία προηγούμενης χημειοθεραπείας συνδυασμού με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα.

Επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής (OC ή GEJC)

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενήλικων ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι έχουν υπολειμματική παθολογοανατομική νόσο μετά από προηγούμενη νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ) ή του οισοφάγου

Το OPDIVO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνδυασμού με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με HER2-αρνητικό, προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με συνδυασμένη θετική βαθμολογία (CPS) ≥ 5 .

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να εποπτεύεται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Έλεγχος του PD-L1

Εάν καθορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή των ασθενών για θεραπεία με OPDIVO βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μία επικυρωμένη εξέταση (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες ανάλογα με την ένδειξη και τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση και χρόνος έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση της μονοθεραπείας με nivolumab

Ένδειξη*	Συνιστώμενη δόση και χρόνος έγχυσης
Μελάνωμα (προχωρημένο ή επικουρική θεραπεία)	Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg): 240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών ή σε διάστημα 30 λεπτών (μελάνωμα υπό επικουρική θεραπεία, βλ. παράγραφο 5.1)
	Έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg): 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών
Καρκίνωμα νεφρών Μυοδιηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (MIUC) (επικουρική θεραπεία)	240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών
Καρκίνος του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής (επικουρική θεραπεία)	240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών για τις πρώτες 16 εβδομάδες, ακολούθως 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Κλασικό λέμφωμα Hodgkin Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων Ουροθηλιακό καρκίνωμα Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων	240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών

*Σύμφωνα με την ένδειξη για μονοθεραπεία στην παράγραφο 4.1.

Εάν οι ασθενείς με μελάνωμα, RCC, OC, GEJC ή MIUC (επικουρική θεραπεία) πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 240 mg κάθε 2 εβδομάδες στο σχήμα 480 mg κάθε 4 εβδομάδες, η πρώτη δόση 480 mg πρέπει να χορηγηθεί δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 240 mg. Αντιθέτως, εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 480 mg κάθε 4 εβδομάδες στο σχήμα 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, η πρώτη δόση 240 mg πρέπει να χορηγηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 480 mg.

Το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab

Μελάνωμα

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg nivolumab σε συνδυασμό με 3 mg/kg ipilimumab που χορηγούνται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μία δεύτερη φάση στην οποία χορηγείται ενδοφλεβίως μονοθεραπεία με nivolumab στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του nivolumab θα πρέπει να χορηγείται:

- 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή
- 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg/kg nivolumab σε συνδυασμό με 3 mg/kg ipilimumab που χορηγούνται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μία δεύτερη φάση κατά την οποία χορηγείται μονοθεραπεία με nivolumab ενδοφλεβίως στη δόση των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή στη

δόση των 6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του nivolumab θα πρέπει να χορηγείται:

- 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ή
- 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες δόσεις και χρόνοι έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab για το μελάνωμα

	Φάση συνδυασμού, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους χορήγησης	Φάση μονοθεραπείας
Nivolumab	Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω: 1 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών	Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg): 240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών Έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg): 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών
Ipilimumab	Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω: 3 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών	-

Κακόηθες μεσοθελίωμα του υπεζωκότα

Η συνιστώμενη δόση είναι 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με 1 mg/kg ipilimumab χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίζεται για έως 24 μήνες σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Καρκίωμα νεφρών και ορθοκολικός καρκίνος με dMMR ή MSI-H

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg/kg nivolumab σε συνδυασμό με 1 mg/kg ipilimumab που χορηγούνται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μία δεύτερη φάση κατά την οποία χορηγείται μονοθεραπεία με nivolumab ενδοφλεβίως στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή στη δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (RCC μόνο), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του nivolumab θα πρέπει να χορηγείται:

- 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή
- 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (RCC μόνο).

Πίνακας 3: Συνιστώμενες δόσεις και χρόνοι έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab για το RCC και τον CRC με dMMR ή MSI-H

	Φάση συνδυασμού, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους χορήγησης	Φάση μονοθεραπείας
Nivolumab	3 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών	240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών (RCC μόνο)
Ipilimumab	1 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών	-

Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg/kg nivolumab κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg nivolumab κάθε 3 εβδομάδες που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με 1 mg/kg ipilimumab που χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες. Η θεραπεία συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib

Καρκίνωμα νεφρών

Η συνιστώμενη δόση είναι nivolumab χορηγούμενο ενδοφλεβίως στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με 40 mg cabozantinib χορηγούμενα από στόματος κάθε ημέρα.

Πίνακας 4: Συνιστώμενες δόσεις και χρόνοι έγχυσης για την ενδοφλέβια χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με από στόματος χορήγηση cabozantinib για το RCC

	Φάση συνδυασμού
Nivolumab	240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών
Cabozantinib	40 mg μία φορά την ημέρα

OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Η συνιστώμενη δόση είναι 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με 1 mg/kg ipilimumab χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες, μαζί με πλατινούχο χημειοθεραπεία χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση των 2 κύκλων χημειοθεραπείας, η θεραπεία συνεχίζεται με 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με 1 mg/kg ipilimumab κάθε 6 εβδομάδες. Η θεραπεία συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

OPDIVO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Νεοεπικουρική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Η συνιστώμενη δόση είναι 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για 3 κύκλους (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση του nivolumab είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία με nivolumab συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου

Η συνιστώμενη δόση είναι 360 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες ή 240 mg nivolumab χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία με nivolumab συνιστάται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με OPDIVO, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με ipilimumab ή άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος

ή έως ότου δεν είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή (και έως τη μέγιστη διάρκεια της θεραπείας εφόσον καθορίζεται για μία ένδειξη).

Για την επικουρική θεραπεία, η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας με OPDIVO είναι 12 μήνες.

Για το OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib, η χορήγηση του OPDIVO θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η θεραπεία με cabozantinib θα πρέπει να συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧτΠ) για το cabozantinib.

Έχει παρατηρηθεί άτυπη ανταπόκριση (δηλ., αρχική παροδική αύξηση του μεγέθους του όγκου ή μικρές νέες εστίες εντός των πρώτων λίγων μηνών και εν συνεχεία συρρίκνωση του όγκου). Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας με nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab για κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχική ένδειξη εξέλιξης της νόσου έως ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

Δεν συνιστάται κλιμάκωση ή μείωση της δόσης για το OPDIVO ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες. Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση ή οριστική διακοπή των δόσεων με βάση την ασφάλεια και την ανοχή κάθε ασθενούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για οριστική διακοπή ή αναστολή των δόσεων περιγράφονται στον Πίνακα 5. Οι λεπτομερείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Κατά τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, ανατρέξτε στην ΠΧτΠ αυτών των άλλων θεραπευτικών παραγόντων συνδυασμού για τη δοσολογία.

Πίνακας 5: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της θεραπείας με OPDIVO ή με τους συνδυασμούς του OPDIVO

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα	Βαθμού 2 πνευμονίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα, βελτιωθούν οι μη φυσιολογικές απεικονίσεις από τον ακτινολογικό έλεγχο και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 3 ή 4 πνευμονίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα	Βαθμού 2 διάρροια ή κολίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Βαθμού 3 διάρροια ή κολίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	- Μονοθεραπεία με OPDIVO	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Βαθμού 4 διάρροια ή κολίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία	

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα ΣΗΜΕΙΩΣΗ: για ασθενείς με RCC που λαμβάνουν θεραπεία με OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε στις κατευθυντήριες οδηγίες δοσολογίας μετά από αυτόν τον πίνακα.	Βαθμού 2 αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ή της ολικής χολερυθρίνης	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου οι εργαστηριακές τιμές επιστρέψουν στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον χρειαστεί
	Βαθμού 3 ή 4 αύξηση της AST, της ALT, ή της ολικής χολερυθρίνης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	Βαθμού 2 ή 3 αύξηση της κρεατινίνης	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου η τιμή της κρεατινίνης επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 4 αύξηση της κρεατινίνης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρινολογικές	Συμπτωματικός Βαθμού 2 ή 3 υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, υποφυσίτιδα Βαθμού 2 ανεπάρκεια των επινεφριδίων Βαθμού 3 διαβήτης	Αναστείλετε τη χορήγηση των δόσεων έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (εφόσον χρειαστεί για συμπτώματα οξείας φλεγμονής). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί υπό την παρουσία θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ^β εφόσον δεν υπάρχουν συμπτώματα
	Βαθμού 4 υποθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υπερθυρεοειδισμός Βαθμού 4 υποφυσίτιδα Βαθμού 3 ή 4 ανεπάρκεια των επινεφριδίων Βαθμού 4 διαβήτης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος	Βαθμού 3 εξάνθημα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή
	Βαθμού 4 εξάνθημα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία
	Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα	Βαθμού 2 μυοκαρδίτιδα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων) έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα και ολοκληρωθεί η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ^γ
	Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση θεραπείας
	Βαθμού 3 (πρώτη εμφάνιση)	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης (των δόσεων)
Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3, εμμένουσες Βαθμού 2 ή 3 παρά την τροποποίηση της θεραπείας, αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών στα 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Σημείωση: Οι βαθμοί τοξικότητας βασίζονται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^α Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της δεύτερης φάσης της θεραπείας (μονοθεραπεία με nivolumab) μετά τη θεραπεία συνδυασμού, οριστική διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση εμφάνισης Βαθμού 3 διάρροιας ή κολίτιδας.

^β Συστάσεις για τη χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παρέχονται στην παράγραφο 4.4.

^γ Η ασφάλεια της επαναφοράς της θεραπείας nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό είναι μη γνωστή.

Το OPDIVO ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για:

- Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 ή 3 που επιμένουν παρά την αντιμετώπιση

Στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται το OPDIVO πρέπει να δίδεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να παρέχεται ενημέρωση σχετικά με τους κινδύνους του OPDIVO (ανατρέξτε επίσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Κατά τη χορήγηση του OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab, εάν ανασταλεί η χορήγηση ενός από τους δύο παράγοντες, τότε θα πρέπει να ανασταλεί η χορήγηση και του άλλου παράγοντα. Αν ξαναρχίσει η χορήγηση των δόσεων μετά από καθυστέρηση, είτε η επανέναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό ή η μονοθεραπεία με OPDIVO μπορεί να γίνει με βάση την ατομική αξιολόγηση κάθε ασθενούς.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ανατρέξτε στην ΠΧτΠ των άλλων παραγόντων της θεραπείας συνδυασμού αναφορικά με τη δοσολογία. Εάν ανασταλεί η χορήγηση οποιουδήποτε παράγοντα, η χορήγηση των άλλων παραγόντων μπορεί να συνεχιστεί. Εάν ξαναρχίσει η χορήγηση των δόσεων μετά από καθυστέρηση, η επανέναρξη της θεραπείας συνδυασμού, ή της μονοθεραπείας με OPDIVO, ή της χημειοθεραπείας μεμονωμένα μπορεί να γίνει με βάση την ατομική αξιολόγηση κάθε ασθενούς.

OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib στο RCC

Όταν το OPDIVO χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με cabozantinib, οι παραπάνω τροποποιήσεις της θεραπείας στον Πίνακα 5 ισχύουν επίσης και για το OPDIVO. Επιπλέον, για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με RCC που λαμβάνουν θεραπεία με OPDIVO σε συνδυασμό με cabozantinib:

- Εάν ALT ή AST > 3 φορές το ULN αλλά ≤ 10 φορές το ULN χωρίς ταυτόχρονα ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ULN, η χορήγηση του OPDIVO και του cabozantinib θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες υποχωρήσουν σε Βαθμό 0-1. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναπρόκλησης με το ένα φάρμακο ή και με τα δύο φάρμακα μετά την υποχώρηση. Σε περίπτωση επαναπρόκλησης με cabozantinib, ανατρέξτε στην ΠΧτΠ του cabozantinib.
- Εάν ALT ή AST > 10 φορές το ULN ή > 3 φορές το ULN με ταυτόχρονα ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ULN, η χορήγηση του OPDIVO και του cabozantinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του OPDIVO σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί, εκτός των εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα του OPDIVO ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab περιγράφονται στις παραγράφους 4.2, 4.8, 5.1 και 5.2.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής (PK) στον πληθυσμό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τους πληθυσμούς αυτούς. Το OPDIVO πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ έως $3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN] και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή (ολική χολερυθρίνη $> 3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το OPDIVO προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Προορίζεται για χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών, ανάλογα με τη δόση (βλ. Πίνακες 1, 2, 3 και 4). Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται μέσω ενός εν σειρά, στείρου, μη πυρετογόνου φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης με μέγεθος πόρων 0,2-1,2 μm .

Το OPDIVO δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση ή ταχεία (bolus) ένεση.

Η συνολική δόση του OPDIVO που απαιτείται μπορεί να εγχυθεί απευθείας με τη μορφή διαλύματος συγκέντρωσης 10 mg/ml ή μπορεί να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) (βλ. παράγραφο 6.6).

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab και/ή χημειοθεραπεία, θα πρέπει να χορηγείται πρώτο και να ακολουθεί το ipilimumab (κατά περίπτωση) την ίδια ημέρα και στη συνέχεια η χημειοθεραπεία. Για κάθε έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστοί ασκοί έγχυσης και φίλτρα.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αξιολόγηση της κατάστασης ως προς το PD-L1

Κατά την αξιολόγηση της κατάστασης ως προς το PD-L1 στον όγκο, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται μία επαρκώς επικυρωμένη και αξιόπιστη μεθοδολογία.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Όταν το nivolumab χορηγείται σε συνδυασμό, ανατρέξτε στην ΠΧτΠ των άλλων παραγόντων της θεραπείας συνδυασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε μεγαλύτερη συχνότητα όταν το nivolumab χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με nivolumab. Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν εμφανιστεί με παρόμοιες συχνότητες όταν το OPDIVO χορηγήθηκε σε συνδυασμό με cabozantinib σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab. Επομένως, οι παρακάτω οδηγίες για σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες ισχύουν για το OPDIVO ως συστατικό του συνδυασμού, εκτός από τις περιπτώσεις που επισημαίνονται ειδικά. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βελτιώθηκαν ή απέδραμαν με την κατάλληλη αντιμετώπιση, συμπεριλαμβανομένων της έναρξης κορτικοστεροειδών και των τροποποιήσεων της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που προσβάλλουν περισσότερα από ένα οργανικά συστήματα μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Με τη θεραπεία συνδυασμού έχουν επίσης αναφερθεί καρδιακές και πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς για καρδιακές και πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και για κλινικά σημεία, συμπτώματα και μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που υποδεικνύουν διαταραχή των ηλεκτρολυτών και αφυδάτωση πριν τη θεραπεία και σε περιοδική βάση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση εμφάνισης απειλητικών για τη ζωή ή υποτροπιάζουσών σοβαρών καρδιακών και πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (τουλάχιστον για διάστημα 5 μηνών μετά την τελευταία δόση) δεδομένου ότι ανεπιθύμητες ενέργειες με το nivolumab ή το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab ενδέχεται να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Εάν για την αντιμετώπιση μίας ανεπιθύμητης ενέργειας χρησιμοποιηθεί ανοσοκαταστολή με κορτικοστεροειδή, με την εμφάνιση βελτίωσης θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σταδιακή μείωση της δόσης μέσα σε διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός. Η σταδιακή μείωση με ταχείς ρυθμούς μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση ή επανεμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας. Εάν, παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, υπάρχει επιδείνωση ή απουσία βελτίωσης, μπορεί να προστεθεί μη κορτικοστεροειδική ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab δεν πρέπει να ξεκινά εκ νέου ενόσω ο ασθενής λαμβάνει ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών ή άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να γίνεται προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη ευκαιριακών λοιμώξεων.

Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Κατά τη μονοθεραπεία με nivolumab ή τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας όπως ακτινογραφικές μεταβολές (π.χ., εστιακές περιοχές θολερότητας δίκην θαμβής υάλου, πυκνωτικά διηθήματα), δύσπνοια και υποξία. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση πνευμονίτιδας Βαθμού 3 ή 4, το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση (συμπτωματικής) πνευμονίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 2 έως 4 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Κατά τη μονοθεραπεία με nivolumab ή τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή διάρροια ή κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση διάρροιας και πρόσθετων συμπτωμάτων κολίτιδας, όπως κοιλιακό άλγος και παρουσία βλέννης ή αίματος στα κόπρανα. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)/επανενεργοποίηση κυτταρομεγαλοϊού έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ανθεκτική σε κορτικοστεροειδή, σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα. Οι λοιμώδεις και οι λοιπές αιτίες της διάρροιας θα πρέπει να αποκλείονται, συνεπώς θα πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και επιπρόσθετες εξετάσεις. Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση ανθεκτικής σε κορτικοστεροειδή, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας, θα πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη ενός εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή η αντικατάσταση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 4, το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Η μονοθεραπεία με nivolumab πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 3, και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση της μονοθεραπείας με nivolumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η μονοθεραπεία με nivolumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Για διάρροια ή κολίτιδα Βαθμού 3 που παρατηρείται με το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας και έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται. Σε περίπτωση εμμένουσας διάρροιας ή κολίτιδας, πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Κατά τη μονοθεραπεία με nivolumab ή τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έχει παρατηρηθεί σοβαρή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας όπως αυξήσεις των τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης. Οι λοιμώδεις αιτιολογίες και οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3 ή 4, το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης των τρανσαμινασών ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται. Οι εμμένουσες αυξήσεις αυτών των εργαστηριακών τιμών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Κατά τη μονοθεραπεία με nivolumab ή τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρή νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Οι αιτιολογίες που σχετίζονται με τη νόσο θα πρέπει να αποκλείονται.

Σε περίπτωση αυξήσεων της κρεατινίνης ορού Βαθμού 4, το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Σε περίπτωση αύξησης της κρεατινίνης ορού Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά χορήγηση κορτικοστεροειδών σε δόση 0,5 έως 1 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση επιδείνωσης ή μη βελτίωσης παρά την έναρξη κορτικοστεροειδών, η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξάνεται σε 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης και το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρिनοπάθειες

Κατά τη μονοθεραπεία με nivolumab ή τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρिनοπάθειες, περιλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού, της επινεφριδικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας), της υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του υποϋποφυσισμού), του σακχαρώδους διαβήτη και της διαβητικής κετοξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενδοκρिनοπαθειών και για υπεργλυκαιμία και αλλαγές στη θυρεοειδική λειτουργία (στην έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση). Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κόπωση, κεφαλαλγία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, κοιλιακό άλγος, ασυνήθεις εντερικές συνήθειες και υπόταση ή μη ειδικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να παραπέμπουν σε άλλα αίτια, όπως εγκεφαλικές μεταστάσεις ή υποκείμενη νόσο. Εκτός αν έχει προσδιοριστεί άλλη αιτιολογία, τα σημεία ή συμπτώματα ενδοκρिनοπάθειας θα πρέπει να θεωρούνται ως σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό.

Σε περίπτωση συμπτωματικού υποθυρεοειδισμού, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία υποκατάστασης των θυρεοειδικών ορμονών, όπως απαιτείται. Σε περίπτωση συμπτωματικού υπερθυρεοειδισμού, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιθυρεοειδικά φάρμακα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει, επίσης, να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή του θυρεοειδούς. Με την εμφάνιση βελτίωσης, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Η παρακολούθηση της θυρεοειδικής λειτουργίας θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση. Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού.

Σε περίπτωση συμπτωματικής ανεπάρκειας των επινεφριδίων Βαθμού 2, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά φυσιολογική υποκατάσταση των κορτικοστεροειδών, όπως απαιτείται. Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση σοβαρής (Βαθμού 3) ή απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Η παρακολούθηση της λειτουργίας των επινεφριδίων και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση κορτικοστεροειδών.

Σε περίπτωση συμπτωματικής υποφυσίτιδας Βαθμού 2 ή 3, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά ορμονική υποκατάσταση, όπως απαιτείται. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης σε περίπτωση που πιθανολογείται οξεία φλεγμονή της υπόφυσης. Μόλις σημειωθεί βελτίωση, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών, εφόσον χρειαστεί. Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή (Βαθμού 4) υποφυσίτιδας. Η παρακολούθηση της λειτουργίας της υπόφυσης και των επιπέδων των ορμονών θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σε περίπτωση συμπτωματικού διαβήτη, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και πρέπει να ξεκινά υποκατάσταση ινσουλίνης, όπως απαιτείται. Η παρακολούθηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα θα πρέπει να συνεχιστεί προκειμένου να διασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η κατάλληλη υποκατάσταση ινσουλίνης. Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση απειλητικού για τη ζωή διαβήτη.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος

Κατά τη θεραπεία με το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και, λιγότερο συχνά με το nivolumab ως μονοθεραπεία έχει παρατηρηθεί σοβαρό εξάνθημα (βλέπε παράγραφο 4.8). Η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 3 και να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος Βαθμού 4. Το σοβαρό εξάνθημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση υψηλής δόσης κορτικοστεροειδών σε δόση 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ισοδυνάμων μεθυλπρεδνιζολόνης.

Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα ή σημεία SJS ή TEN, η θεραπεία με το nivolumab ή με το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παραπέμπεται σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή TEN με τη χρήση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, συνιστάται η οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του nivolumab σε έναν ασθενή ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

Άλλες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε λιγότερο από το 1% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με nivolumab ή με συνδυασμό nivolumab και ipilimumab σε κλινικές μελέτες με όλες τις δόσεις και τύπους όγκων: παγκρεατίτιδα, ραγοειδίτιδα, απομυελίνωση, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και απαγωγού νεύρου), σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθένεια gravis, μυασθενικό σύνδρομο, άσηπτη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, γαστρίτιδα, σαρκοείδωση, δωδεκαδακτυλίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, ραβδομυόλυση και μυελίτιδα. Μετεγκκριτικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada, υποπαραθυρεοειδισμού και μη λοιμώδους κυστίτιδας (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8).

Για τις πιθανολογούμενες, σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να πραγματοποιείται επαρκής αξιολόγηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται και να χορηγούνται κορτικοστεροειδή. Μόλις σημειωθεί βελτίωση, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου ύστερα από σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών. Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επανεμφάνισης οποιασδήποτε σοβαρής, σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας, καθώς και σε περίπτωση εμφάνισης οποιασδήποτε σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητης ενέργειας που είναι απειλητική για τη ζωή.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοτοξικότητας (μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα και ραβδομυόλυση) με το nivolumab ή με το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σημεία και συμπτώματα μυοτοξικότητας, θα πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και να παραπέμπεται σε ειδικό για αξιολόγηση και θεραπεία χωρίς καθυστέρηση. Με βάση τη βαρύτητα της μυοτοξικότητας, η χορήγηση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2) και να ξεκινάει κατάλληλη θεραπεία.

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας. Οι ασθενείς με καρδιακά ή καρδιοπνευμονικά συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μυοκαρδίτιδα. Εάν υπάρχει υποψία μυοκαρδίτιδας, θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η χορήγηση μιας υψηλής δόσης στεροειδών (πρεδνιζόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1 έως 2 mg/kg/ημέρα) και η καρδιολογική αξιολόγηση με διαγνωστική επεξεργασία σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Όταν επιβεβαιωθεί η διάγνωση μυοκαρδίτιδας, η θεραπεία με το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να αναστέλλεται ή να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με nivolumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με nivolumab έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

Έχει παρατηρηθεί η εμφάνιση αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης (HLH) κατά τη χορήγηση nivolumab ως μονοδύναμης θεραπείας και τη χορήγηση nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις όταν το nivolumab χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και θα πρέπει να αρχίσει η θεραπεία για HLH.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρής ή

απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια αντίδραση στην έγχυση μπορούν να λάβουν nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab υπό στενή παρακολούθηση και υπό προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για την προφύλαξη έναντι αντιδράσεων στην έγχυση.

Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο

Προχωρημένο μελάνωμα

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, αυτοάνοση νόσο και οι ασθενείς που είχαν λάβει συστηματικά ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν από τις κεντρικές κλινικές μελέτες του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Οι ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα /μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα αποκλείστηκαν από τις κεντρικές κλινικές μελέτες του μελανώματος. Επιπλέον, από την μελέτη CA209037 αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είχαν εμφανίσει ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4 που σχετιζόταν με anti-CTLA-4 θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Στη μελέτη CA209172 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας 2 και μεταστάσεις στην αραχνοειδή μήνιγγα, οφθαλμικό μελάνωμα/μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα και αυτοάνοση νόσο που είχαν αντιμετωπιστεί, καθώς και ασθενείς που είχαν εμφανίσει ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3-4 που σχετιζόταν με προηγούμενη anti-CTLA-4 θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Ελλείψει δεδομένων, στους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη και στους ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab, αύξηση της PFS για το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab τεκμηριώνεται μόνο σε ασθενείς με χαμηλή έκφραση PD-L1 στον όγκο. Η βελτίωση της OS ήταν παρόμοια ανάμεσα στο συνδυασμό nivolumab και ipilimumab και τη μονοθεραπεία με nivolumab σε ασθενείς με υψηλή έκφραση του PD-L1 στον όγκο (PD-L1 $\geq 1\%$). Πριν από την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, συνιστάται οι γιατροί να αξιολογούν προσεκτικά τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή και του όγκου, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη και την τοξικότητα που έχουν παρατηρηθεί για το συνδυασμό σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Χρήση του nivolumab σε ασθενείς με μελάνωμα και ταχέως εξελισσόμενη νόσο

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του nivolumab προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επικουρική θεραπεία των ασθενών με μελάνωμα με τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1):

- ασθενείς με προηγούμενη αυτοάνοση νόσο και οποιαδήποτε πάθηση για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (≥ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου ημερησίως) ή άλλη ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή,
- ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για το μελάνωμα (εκτός από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από νευροχειρουργική εξαίρεση εστιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προηγούμενη επικουρική θεραπεία με ιντερφερόνη που είχε ολοκληρωθεί σε διάστημα ≥ 6 μηνών πριν από την τυχαιοποίηση),
- ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντίσωμα anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ή anti CTLA-4 (συμπεριλαμβανομένου του ipilimumab ή οποιουδήποτε άλλου αντισώματος ή φαρμάκου που στοχεύει ειδικά τα μονοπάτια συνδιέγερσης ή ελέγχου των T-κυττάρων),
- συμμετέχοντες κάτω από την ηλικία των 18 ετών.

Ελλείπει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Πρώτης γραμμής θεραπεία του NSCLC

Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής, ενεργή (μη αντιμετωπισθείσα) εγκεφαλική μετάσταση, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, ή οι οποίοι είχαν μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR ή μεταθέσεις ALK αποκλείστηκαν από την κύρια μελέτη στην πρώτη γραμμής θεραπεία του NSCLC (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 75 ετών) είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή μετά από προσεκτική εξέταση της δυνητικής σχέσης οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Θεραπεία του NSCLC μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας (Performance Status, PS) ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ή αυτοάνοση νόσο, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια καθώς και ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη αποκλείστηκαν από τις κεντρικές κλινικές μελέτες του NSCLC (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Στη μελέτη CA209171 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας 2 (βλ., παράγραφο 5.1). Ελλείπει δεδομένων, στους ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και στους ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει συστηματική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά πριν από την ένταξη στη μελέτη, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του nivolumab προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά και/ή επιθετική νόσο. Στον NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 3 μηνών με το nivolumab σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν οι χειρότεροι προγνωστικοί παράγοντες και/ή η πιο επιθετική νόσος σε συνδυασμό με χαμηλή ή καθόλου έκφραση του PD-L1 στον όγκο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Νεοεπιχειρητική θεραπεία του NSCLC

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής, μη χειρουργήσιμη ή μεταστατική νόσο, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία για εξαιρεσίμη νόσο ή οι οποίοι είχαν γνωστές μεταλλάξεις του EGFR ή μεταθέσεις ALK αποκλείστηκαν από την κύρια μελέτη στη νεοεπιχειρητική θεραπεία του εξαιρεσίμου NSCLC (βλ. παράγραφο 5.1). Ελλείπει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα

Οι ασθενείς με αρχέγονο μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, του περικαρδίου, των όρχεων ή του ελτροειδούς χιτώνα των όρχεων (tunica vaginalis), διάμεση πνευμονοπάθεια, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής και εγκεφαλική μετάσταση (εκτός εάν είχε εξαιρεθεί χειρουργικά ή αντιμετωπιστεί με στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και δεν είχε εμφανίσει εξέλιξη εντός 3 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη) αποκλείστηκαν από τη βασική μελέτη στη θεραπεία πρώτης γραμμής του MPM (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείπει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Καρκίνωμα νεφρών

Nivolumab ή nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab

Οι ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό συνυπαρχουσών μεταστάσεων στον εγκέφαλο, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του nivolumab ή του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib

Οι ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή εγκεφαλική μετάσταση, αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Κατά τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, έχουν αναφερθεί υψηλότερες συχνότητες αύξησης των επιπέδων των ALT και AST Βαθμού 3 και 4 σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab σε ασθενείς με προχωρημένο RCC (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη και περιοδικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες ιατρικής αντιμετώπισης και για τα δύο φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.2 και ανατρέξτε στην ΠΧτΠ του cabozantinib).

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοσο νόσημα και συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του cHL (βλ. παράγραφο 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin

Περισσότερα οξείας αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και σχετιζόμενης με τη μεταμόσχευση θνητότητας (TRM) έχουν παρατηρηθεί κατά την παρακολούθηση ασθενών με cHL που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά από προηγούμενη έκθεση στο nivolumab. Θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCT και του πιθανώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε επιμέρους περίπτωση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με nivolumab μετά από αλλογενή HSCT, έχουν αναφερθεί μετεγκριτικά περιπτώσεις ταχείας έναρξης και σοβαρής GVHD, ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες. Η θεραπεία με nivolumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής GVHD και θανάτου σε ασθενείς που είχαν πριν υποβληθεί σε αλλογενή HSCT, ιδιαίτερα σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό GVHD. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από τη θεραπεία με nivolumab έναντι του πιθανού κινδύνου (βλέπε ενότητα 4.8).

Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχοειδή μήνιγγα, ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιατρικές παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται συστηματική ανοσοκαταστολή ή καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα ή των σιελογόνων αδένων ως εστία του πρωτοπαθούς όγκου αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη του SCCHN (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε ατομική βάση.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του nivolumab προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά και/ή επιθετική νόσο. Στον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός

θανάτων εντός διαστήματος 3 μηνών με το nivolumab σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν με πρώιμους θανάτους ήταν η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, η ταχέως εξελισσόμενη νόσος κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με βάση πλατινύχο σκεύασμα και η υψηλή νεοπλασματική επιβάρυνση.

Ουροθηλιακό καρκίνωμα

Θεραπεία του προχωρημένου ουροθηλιακού καρκινώματος

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχοειδή μήνιγγα, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται συστηματική ανοσοκαταστολή αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες του ουροθηλιακού καρκινώματος (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Επικουρική θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 (εκτός από τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας 2 που δεν έχουν λάβει νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη και δεν θεωρούνται κατάλληλοι για λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας με σισπλατίνη), ενδείξεις νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται συστηματική ανοσοκαταστολή αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη της επικουρικής θεραπείας του ουροθηλιακού καρκινώματος (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Ορθοκολικός καρκίνος με dMMR ή MSI-H

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχοειδή μήνιγγα, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη του μεταστατικού CRC με dMMR ή MSI-H (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων

Πρώτης γραμμής θεραπεία του OSCC

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , οποιοδήποτε ιστορικό συνυπαρχουσών εγκεφαλικών μεταστάσεων, ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής ή οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή συριγγίου λόγω εμφανούς διήθησης του όγκου σε όργανα παρακείμενα στον όγκο του οισοφάγου αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη του OSCC (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ή χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Στη μελέτη της θεραπείας πρώτης γραμμής του OSCC, παρατηρήθηκε υψηλότερος αριθμός θανάτων εντός 4 μηνών με το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά και/ή επιθετική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

Θεραπεία του OSCC μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής

Η πλειοψηφία των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων στο καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων προέρχεται από ασθενείς ασιατικής καταγωγής (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , εγκεφαλικές μεταστάσεις που ήταν συμπτωματικές ή έρχονταν θεραπείας, εμφανή διήθηση του όγκου σε όργανα παρακείμενα στον οισοφάγο (π.χ., στην αορτή ή στην αναπνευστική οδό), ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, ή ιατρικές παθήσεις που έρχονταν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη στο OSCC (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται

με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης του nivolumab πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με OSCC. Εντός 2,5 μηνών μετά την τυχαιοποίηση παρατηρήθηκε υψηλότερος αριθμός θανάτων με το nivolumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένοι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους (βλ. παράγραφο 5.1).

Επικουρική θεραπεία για καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , οι οποίοι δεν έλαβαν συγχρηματοδοτούμενη χημειοακτινοθεραπεία (CRT) πριν από τη χειρουργική επέμβαση, με εξαιρέσιμη νόσο σταδίου IV, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη για τον καρκίνο του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου

Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ECOG ≥ 2 , μη αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενεργή, γνωστή ή πιθανολογούμενη αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη για το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της GEJ ή του οισοφάγου (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1). Ελλείψει δεδομένων, το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους πληθυσμούς κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του δυνητικού οφέλους/κινδύνου σε ατομική βάση.

Οι ασθενείς με γνωστή HER2-θετική κατάσταση αποκλείστηκαν από τη μελέτη CA209649. Στη μελέτη επιτράπη να ενταχθούν ασθενείς με απροσδιόριστη κατάσταση, οι οποίοι αντιπροσώπευαν το 40,3% των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη περιεκτικότητα σε νάτριο

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 0,1 mmol (ή 2,5 mg) νατρίου. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 4 ml, 25 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 ml, 30 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 12 ml ή 60 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 24 ml, που ισοδυναμούν με το 0,5%, 1,25%, 1,5% ή 3%, αντίστοιχα, της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Όλοι οι ιατροί που συνταγογραφούν το OPDIVO πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις πληροφορίες για τον ιατρό και τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης. Ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να συζητά με τον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους της θεραπείας με το OPDIVO. Στον ασθενή θα παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς με κάθε συνταγή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα για το οποίο δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή άλλα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, η αναστολή ή η επαγωγή αυτών των ενζύμων από συγχρηματοδοτούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του nivolumab.

Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συστηματική ανοσοκαταστολή

Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών στην αρχή, πριν από την έναρξη του nivolumab, πρέπει να αποφεύγεται καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο να επηρεάσουν τη

φαρμακοδυναμική δράση. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά μετά από την έναρξη του nivolumab για την αντιμετώπιση σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η συστηματική ανοσοκαταστολή μετά από την έναρξη θεραπείας με nivolumab δεν φαίνεται να αποκλείει την ανταπόκριση στο nivolumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του nivolumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει εμβρυϊκή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG4 διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα και το nivolumab είναι μια IgG4. Επομένως, το nivolumab έχει τη δυνατότητα να περάσει από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Δεν συνιστάται η χρήση του nivolumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Αποτελεσματική αντισύλληψη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του nivolumab.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το nivolumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων, απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με nivolumab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης του nivolumab στη γονιμότητα. Επομένως, είναι άγνωστη η επίδραση του nivolumab στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η κόπωση (βλέπε παράγραφο 4.8), θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων έως ότου βεβαιωθούν ότι το nivolumab δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το nivolumab ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων του nivolumab χορηγούμενου ως μονοθεραπεία σε όλους τους τύπους όγκων (n = 4.646) με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης που κυμαινόταν από 2,3 έως 28 μήνες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν κόπωση (44%), μυοσκελετικός πόνος (28%), διάρροια (26%), εξάνθημα (24%), βήχας (22%), ναυτία (22%), κνησμός (19%), μειωμένη όρεξη (17%), αρθραλγία (17%), δυσκοιλιότητα (16%), δύσπνοια (16%), κοιλιακό άλγος (15%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15%), πυρεξία (13%), κεφαλαλγία (13%), αναιμία (13%) και έμετος (12%). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης (Βαθμού 1 ή 2). Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 ήταν 44%, ενώ το 0,3% των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών αποδόθηκε στο φάρμακο της μελέτης. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 63 μήνες στον NSCLC δεν επισημάνθηκαν νέα στοιχεία ως προς την ασφάλεια.

Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων για τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab (n = 4.646) παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με βάση την κατηγορία συστήματος οργάνων και τη συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα μετεγκριτικά δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μονοθεραπεία με nivolumab

Μονοθεραπεία με nivolumab	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	πνευμονία ^α , βρογχίτιδα
Σπάνιες	άσηπτη μηνιγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Σπάνιες	ιστιοκυτταρική νεκρωτική λεμφαδενίτιδα (λεμφαδενίτιδα Kikuchi)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	λεμφοπενία ^β , αναιμία ^{β,θ} , λευκοπενία ^β , ουδετεροπενία ^{α,β} , θρομβοπενία ^β
Όχι συχνές	ηωσινοφιλία
Μη γνωστές	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών), υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης)
Όχι συχνές	σαρκοειδωση
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου ^{στ}
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές	υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
Όχι συχνές	ανεπάρκεια των επινεφριδίων ^ι , υποϋποφυσισμός, υποφυσίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης
Σπάνιες	διαβητική κετοξέωση, υποπαραθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία ^β
Συχνές	αφυδάτωση, μειωμένο σωματικό βάρος, υπογλυκαιμία ^β
Όχι συχνές	μεταβολική οξέωση
Μη γνωστές	σύνδρομο λύσης όγκου ^ς
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	περιφερική νευροπάθεια, ζάλη
Όχι συχνές	πολυνευροπάθεια, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού νεύρου και του απαγωγού νεύρου)
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré, απομυελίνωση, μυασθενικό σύνδρομο, εγκεφαλίτιδα ^{α,ια}
Μη γνωστές	μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	θαμπή όραση, ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα
Μη γνωστές	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada ^{στ}

Μονοθεραπεία με nivolumab	
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	ταχυκαρδία, κολλική μαρμαρυγή
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα ^α , περικαρδιακές διαταραχές ^η , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής αρρυθμίας)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	υπέρταση
Σπάνιες	αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	δύσπνοια ^α , βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα ^α , υπεζωκοτική συλλογή
Όχι συχνές	δήθηση πνεύμονα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα ^α , στοματίτιδα, ξηροστομία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα
Σπάνιες	δωδεκαδακτυλικό έλκος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^γ , κνησμός
Συχνές	λεύκη, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία
Όχι συχνές	ψωρίαση, ροδόχρους ακμή, πολύμορφο ερύθημα, κνίδωση
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^{α,δ} , σύνδρομο Stevens-Johnson ^α
Μη γνωστές	σκληρυντικός λειχήνας ^ε , άλλες διαταραχές τύπου λειχήνα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^ε , αρθραλγία
Συχνές	αρθρίτιδα
Όχι συχνές	ρευματική πολυμυαλγία
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren, μυοπάθεια, μυοσίτιδα (συμπεριλαμβανομένης πολυμυοσίτιδας) ^α , ραβδομύωση ^{α,δ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής βλάβης) ^α
Σπάνιες	διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, μη λοιμώδης κυστίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία
Συχνές	άλγος, θωρακικό άλγος, οίδημα ^β
Παρακλινικές εξετάσεις^β	
Πολύ συχνές	αυξημένη AST, υπονατρίαμια, υπολευκοματιναιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένη ALT, αυξημένη λιπάση, υπερκαλιαιμία, αυξημένη αμυλάση, υπασβεστιαμία, υπομαγνησιαμία, υποκαλιαμία, υπερασβεστιαμία
Συχνές	αυξημένη ολική χολερυθρίνη, υπερνατρίαμια, υπερμαγνησιαμία

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στο nivolumab αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν συνεισφορές της υποκείμενης νόσου.

^α Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά σε κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.

^β Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν την αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση των εργαστηριακών μετρήσεων από την έναρξη της μελέτης. Ανατρέξτε παρακάτω στην παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές».

^γ Το εξάνθημα αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το ιλαροειδές εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το φυλκταινώδες εξάνθημα, το κυστικό εξάνθημα αποφολιωτικό εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, την πομφολυγώδη

- δερματίτιδα, την αποφολιδωτική δερματίτιδα, την δερματίτιδα που μοιάζει με ψωρίαση, το φαρμακευτικό εξάνθημα και το πεμφιγοειδές.
- ^δ Αναφέρθηκε επίσης σε μελέτες εκτός του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων. Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση σε ολόκληρο το πρόγραμμα.
- ^ε Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει οσφυαλγία, οστικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, μεσοπλευρία μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα και άλγος σπονδυλικής στήλης.
- ^{στ} Μετεγκριτικό συμβάν (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
- ^ζ Έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά.
- ^η Οι περικαρδιακές διαταραχές αποτελούν ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακό επιποματισμό και σύνδρομο Dressler.
- ^θ Η αναιμία αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων αιτιολογιών, την αιμολυτική αναιμία και την αυτοάνοση αναιμία, τη μειωμένη αιμοσφαιρίνη, τη σιδηροπενική αναιμία και τον μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων.
- ^ι Περιλαμβάνει επινεφριδιακή ανεπάρκεια, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθή ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων.
- ^{ια} Περιλαμβάνει εγκεφαλίτιδα και μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα.
- ^{ιβ} Το οίδημα αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει γενικευμένο οίδημα, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση και διόγκωση.

Το nivolumab σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.2)

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Κατά τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό, ανατρέξτε στην ΠΧΤΠ των άλλων θεραπευτικών παραγόντων για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφάλειας, πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)

Στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων από τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία) σε όλους τους τύπους όγκων (n = 2.094), με ελάχιστη παρακολούθηση που κυμαινόταν από 6 έως 47 μήνες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν κόπωση (50%), εξάνθημα (38%), διάρροια (37%), ναυτία (31%), κνησμός (29%), μυοσκελετικός πόνος (28%), πυρεξία (25%), βήχας (24%), μειωμένη όρεξη (23%), έμετος (20%), δύσπνοια (19%), δυσκοιλιότητα (19%), αρθραλγία (19%), κοιλιακό άλγος (18%), υποθυρεοειδισμός (16%), κεφαλαλγία (16%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (15%), οίδημα (13%) και ζάλη (11%). Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 ήταν 67% για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), ενώ το 0,7% των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών αποδόθηκε στο φάρμακο της μελέτης. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, αναφέρθηκαν κόπωση (62%), εξάνθημα (57%), διάρροια (52%), ναυτία (42%), κνησμός (40%), πυρεξία (36%) και κεφαλαλγία (26%) σε ποσοστό επίπτωσης $\geq 10\%$ υψηλότερο από τα ποσοστά επίπτωσης που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab 360 mg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg και χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν αναιμία (32%) και ουδετεροπενία (15%) σε ποσοστό επίπτωσης $\geq 10\%$ υψηλότερο από τα ποσοστά επίπτωσης που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία).

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων του nivolumab 240 mg χορηγούμενου κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg χορηγούμενου κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε όλους τους τύπους όγκων (n = 1.268), με ελάχιστη παρακολούθηση που κυμαινόταν από 12,1 έως 20 μήνες για αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου, ή OSCC, ή κατόπιν 3 κύκλων θεραπείας για εξαιρετικό NSCLC, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν ναυτία (51%), περιφερική νευροπάθεια (39%), κόπωση (39%), διάρροια (33%), μειωμένη όρεξη (33%), δυσκοιλιότητα (31%), έμετος (27%), στοματίτιδα (22%), κοιλιακό άλγος (21%), εξάνθημα (18%), πυρεξία (17%), μυοσκελετικός πόνος (16%), βήχας (13%), οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος) (12%) και υπολευκωματιναιμία (11%). Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 ήταν 71% για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ενώ το 1,2% των θανατηφόρων ανεπιθύμητων συμβάντων αποδόθηκε στο nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 6,44 μήνες (95% CI: 5,95, 6,80) για το

nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 4,34 μήνες (95% CI: 4,04, 4,70) για τη χημειοθεραπεία για αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου, ή OSCC. Για τον εξαιρέσιμο NSCLC, ενενήντα τρία τοις εκατό (93%) των ασθενών έλαβαν 3 κύκλους θεραπείας με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib

Στο σύνολο δεδομένων του nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με cabozantinib 40 mg μία φορά την ημέρα στο RCC (n=320), με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 16,0 μηνών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν διάρροια (64,7%), κόπωση (51,3%), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (40,0%), στοματίτιδα (38,8%), μυοσκελετικός πόνος (37,5%), υπέρταση (37,2%), εξάνθημα (36,3%), υποθυρεοειδισμός (35,6%), μειωμένη όρεξη (30,3%), ναυτία (28,8%), κοιλιακό άλγος (25,0%), δυσγευσία (23,8%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (20,6%), βήχας (20,6%), κνησμός (20,6%), αρθραλγία (19,4%), έμετος (18,4%), δυσφωνία (17,8%), κεφαλαλγία (16,3%), δυσπεψία (15,9%), ζάλη (14,1%), δυσκοιλιότητα (14,1%), πυρεξία (14,1%), οίδημα (13,4%), μυϊκοί σπασμοί (12,2%), δύσπνοια (11,6%), πρωτεϊνουρία (10,9%) και υπερθυρεοειδισμός (10,0%). Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3-5 ήταν 78%, ενώ το 0,3% των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών αποδόθηκε στο φάρμακο της μελέτης.

Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ομάδα δεδομένων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία) (n = 2.094), nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (n = 1.268) και nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib (n = 320) παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα μετεγκριτικά δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες με nivolumab σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες

	Σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με cabozantinib
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	πνευμονία, βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονία ^α	πνευμονία
Σπάνιες	άσηπτη μηνιγγίτιδα		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Πολύ συχνές	αναιμία ^{β,θ} , θρομβοπενία ^β , λευκοπενία ^β , λεμφοπενία ^β , ουδετεροπενία ^β	ουδετεροπενία ^β , αναιμία ^{β,θ} , λευκοπενία ^β , λεμφοπενία ^β , θρομβοπενία ^β	αναιμία ^β , θρομβοπενία ^β , λευκοπενία ^β , λεμφοπενία ^β , ουδετεροπενία ^β
Συχνές	ηωσινοφιλία	εμπύρετη ουδετεροπενία ^α	ηωσινοφιλία
Όχι συχνές	εμπύρετη ουδετεροπενία	ηωσινοφιλία	
Μη γνωστές	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση		

	Σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με cabozantinib
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Συχνές	αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών), υπερευαισθησία	υπερευαισθησία, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών)	υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης)
Όχι συχνές			υπερευαισθησία, αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
Σπάνιες	σαρκοείδωση		
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου ^{στ}		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός		υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα, ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υποφυσίτιδα, υποϋποφυσισμός, σακχαρώδης διαβήτης	υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός	ανεπάρκεια των επινεφριδίων
Όχι συχνές	διαβητική κετοξέωση	ανεπάρκεια των επινεφριδίων, θυρεοειδίτιδα, υποϋποφυσισμός, σακχαρώδης διαβήτης	υποφυσίτιδα, θυρεοειδίτιδα
Σπάνιες	υποπαραθυρεοειδισμός	υποφυσίτιδα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία ^β , υπογλυκαιμία ^β	μειωμένη όρεξη, υπολευκωματιναιμία, υπεργλυκαιμία ^β , υπογλυκαιμία ^β	μειωμένη όρεξη, υπογλυκαιμία ^β , υπεργλυκαιμία ^β , μειωμένο σωματικό βάρος
Συχνές	αφυδάτωση, υπολευκωματιναιμία, υποφωσφοραιμία, μειωμένο σωματικό βάρος	υποφωσφοραιμία	αφυδάτωση
Όχι συχνές	μεταβολική οξέωση		
Σπάνιες		σύνδρομο λύσης όγκου	
Μη γνωστές	σύνδρομο λύσης όγκου ^ς		

	Σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με cabozantinib
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη	περιφερική νευροπάθεια	δυσγευσία, ζάλη, κεφαλαλγία
Συχνές	περιφερική νευροπάθεια	παραισθησία, ζάλη, κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια
Όχι συχνές	πολυνευροπάθεια, παράλυση περνιαίου νεύρου, αυτοάνοση νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της πάρεσης του προσωπικού και του απαγωγού νεύρου), εγκεφαλίτιδα, μυασθένεια gravis		αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré, νευρίτιδα, μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας)	σύνδρομο Guillain-Barré, εγκεφαλίτιδα	
Μη γνωστές		μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας)	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			
Συχνές			εμβοές
Οφθαλμικές διαταραχές			
Συχνές	θαμπή όραση, ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία, θαμπή όραση	ξηροφθαλμία, θαμπή όραση
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα	ραγοειδίτιδα	ραγοειδίτιδα
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada		
Καρδιακές διαταραχές			
Συχνές	ταχυκαρδία, κοιλική μαρμαρυγή	ταχυκαρδία, κοιλική μαρμαρυγή	κοιλική μαρμαρυγή, ταχυκαρδία
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα ^α , αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής αρρυθμίας) ^α , βραδυκαρδία	μυοκαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα
Μη γνωστές	περικαρδιακές διαταραχές ^β		
Αγγειακές διαταραχές			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	θρόμβωση ^{α,ι} , υπέρταση, αγγειίτιδα	θρόμβωση ^ι
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			
Πολύ συχνές	βήχας, δύσπνοια	βήχας	δυσφωνία, δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα ^α , πνευμονική εμβολή ^α , υπεζωκοτική συλλογή	πνευμονίτιδα ^α , δύσπνοια	πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, υπεζωκοτική συλλογή, επίσταξη

	Σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με cabozantinib
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Πολύ συχνές	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα	διάρροια ^α , στοματίτιδα, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα	διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα, στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία
Συχνές	κολίτιδα ^α , παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα, γαστρίτιδα, ξηροστομία	κολίτιδα, ξηροστομία	κολίτιδα, γαστρίτιδα, άλγος του στόματος, ξηροστομία, αιμορροΐδες
Όχι συχνές	δωδεκαδακτυλίτιδα	παγκρεατίτιδα	παγκρεατίτιδα, διάτρηση του λεπτού εντέρου ^α , γλωσσοδυνία
Σπάνιες	διάτρηση του εντέρου ^α		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Συχνές	ηπατίτιδα		ηπατίτιδα
Όχι συχνές		ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	εξάνθημα ^γ , κνησμός	εξάνθημα ^γ	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, εξάνθημα ^γ , κνησμός
Συχνές	αλωπεκία, λεύκη, κνίδωση, ξηροδερμία, ερύθημα,	σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, κνησμός, υπέρχρωση δέρματος, αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα	αλωπεκία, ξηροδερμία, ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, ψωρίαση		ψωρίαση, κνίδωση
Σπάνιες	τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^{α,δ} , σκληρυντικός λειχήνας, άλλες διαταραχές τύπου λειχήνα		
Μη γνωστές			σκληρυντικός λειχήνας, άλλες διαταραχές τύπου λειχήνα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος ^ε , αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος ^ε	μυοσκελετικός πόνος ^ε , αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί
Συχνές	μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα	αρθραλγία, μυϊκή αδυναμία	αρθρίτιδα
Όχι συχνές	ρευματική πολυμυαλγία, μυοπάθεια, μυοσίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της πολυμυοσίτιδας) ^α		μυοπάθεια, οστεονέκρωση της γνάθου, συρίγγιο
Σπάνιες	σπονδυλοαρθροπάθεια, σύνδρομο Sjogren, ραβδομύλωση ^α		

	Σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία)	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με cabozantinib
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Πολύ συχνές			πρωτεϊνουρία
Συχνές	νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής βλάβης) ^α	νεφρική ανεπάρκεια ^α	νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική βλάβη
Όχι συχνές	διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, νεφρίτιδα	μη λοιμώδης κυστίτιδα	νεφρίτιδα
Σπάνιες	μη λοιμώδης κυστίτιδα	νεφρίτιδα	μη λοιμώδης κυστίτιδα ^ς
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Πολύ συχνές	κόπωση, πυρεξία, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος)	κόπωση, πυρεξία, οίδημα (συμπεριλαμβανομένου του περιφερικού οιδήματος)	κόπωση, πυρεξία, οίδημα
Συχνές	θωρακικό άλγος, άλγος, ρίγη	αίσθημα κακουχίας	άλγος, θωρακικό άλγος
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^β , αυξημένη AST ^β , αυξημένη ALT ^β , αυξημένη ολική χολερυθρίνη ^β , αυξημένη κρεατινίνη ^β , αυξημένη αμυλάση ^β , αυξημένη λιπάση ^β , υπονατρίαμια ^β , υπερκαλιαιμία ^β , υποκαλιαιμία ^β , υπερασβεστιαμία ^β , υπασβεστιαμία ^β	υπασβεστιαμία ^β , αυξημένες τρανσαμινάσες ^β , υπονατρίαμια ^β , αυξημένη αμυλάση ^β , υπομαγνησιαμία ^β , αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^β , υποκαλιαιμία ^β , αυξημένη κρεατινίνη ^β , αυξημένη λιπάση ^β , υπερκαλιαιμία ^β , αυξημένη ολική χολερυθρίνη ^β	αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ^β , αυξημένη ALT ^β , αυξημένη AST ^β , αυξημένη ολική χολερυθρίνη ^β , αυξημένη κρεατινίνη ^β , αυξημένη αμυλάση ^β , αυξημένη λιπάση ^β , υποκαλιαιμία ^β , υπομαγνησιαμία ^β , υπερασβεστιαμία ^β , υπερασβεστιαμία ^β , υποφωσφοραιμία ^β , υπερκαλιαιμία ^β , υπερμαγνησιαμία ^β , υπερνατρίαμια ^β
Συχνές	υπερνατρίαμια ^β , υπερμαγνησιαμία ^β , αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	υπερνατρίαμια ^β , υπερασβεστιαμία ^β , υπερμαγνησιαμία ^β	αυξημένη χοληστερόλη αίματος, υπερτριγλυκεριδαίμια

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως στο nivolumab χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, αλλά ενδέχεται να εμπερικλείουν συνεισφορές της υποκείμενης νόσου ή του φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό.

^α Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά σε κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.

^β Οι συχνότητες των εργαστηριακών όρων αντιπροσωπεύουν την αναλογία των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση των εργαστηριακών μετρήσεων από την έναρξη της μελέτης. Ανατρέξτε παρακάτω στην παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές».

^γ Το εξάνθημα αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το ερυθματώδες εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα, το θυλακιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα, το ιλαροειδές εξάνθημα, το βλατιδώδες εξάνθημα, το φλυκταινώδες εξάνθημα, το βλατιδολεπιδώδες εξάνθημα, το κυστικό εξάνθημα γενικευμένο εξάνθημα, το αποφολιδωτικό εξάνθημα, τη δερματίτιδα, την ομοιάζουσα με ακμή δερματίτιδα, την αλλεργική δερματίτιδα, την ατοπική δερματίτιδα, την πομφολυγώδη δερματίτιδα, την αποφολιδωτική δερματίτιδα, τη δερματίτιδα που μοιάζει με ψωρίαση, το φαρμακευτικό εξάνθημα, το οζώδες εξάνθημα και το πεμφιγοειδές.

^δ Αναφέρθηκε επίσης σε μελέτες εκτός του συγκεντρωτικού συνόλου δεδομένων. Η συχνότητα βασίζεται στην έκθεση σε ολόκληρο το πρόγραμμα.

^ε Ο μυοσκελετικός πόνος αποτελεί ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει οσφυαλγία, οστικό πόνο, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυοσκελετική δυσανεξία, μυαλγία, μεσοπλευρία μυαλγία, αυχεναλγία, άλγος στα άκρα και άλγος σπονδυλικής στήλης.

^{στ} Μετεγκριτικό συμβάν (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

- ζ Έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά.
- η Οι περικαρδιακές διαταραχές αποτελούν ένα σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακό επιποματισμό και σύνδρομο Dressler.
- θ Η αναιμία αποτελεί σύνθετο όρο ο οποίος περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων αιτιολογιών, την αιμολυτική αναιμία και την αυτοάνοση αναιμία, τη μειωμένη αιμοσφαιρίνη, τη σιδηροπενική αναιμία και τον μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων.
- ι Η θρόμβωση είναι ένας σύνθετος όρος που περιλαμβάνει θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, θρόμβωση της πνευμονικής φλέβας, πνευμονική θρόμβωση, θρόμβωση αορτής, θρόμβωση αρτηρίας, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, θρόμβωση της πυελικής φλέβας, θρόμβωση της κοίλης φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το nivolumab ή το nivolumab σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες συνδέεται με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες απέδραμαν με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οριστική διακοπή της θεραπείας απαιτήθηκε γενικά σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab. Στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών με σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας ανά δοσολογικό σχήμα. Επιπλέον, όσον αφορά τους ασθενείς που εμφάνισαν κάποιο συμβάν, στον Πίνακα 8 παρουσιάζεται το ποσοστό των ασθενών για τους οποίους απαιτήθηκε χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως) ανά δοσολογικό σχήμα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Πίνακας 8: Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή ή για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών ανά δοσολογικό σχήμα [μονοθεραπεία με nivolumab, nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib]

	Μονοθεραπεία με nivolumab %	Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία) %	Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία %	Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib %
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε οριστική διακοπή				
Πνευμονίτιδα	1,4	2,5	2,1	2,5
Κολίτιδα	1,2	6	2,1	2,5
Ηπατίτιδα	1,1	5	1,0	4,1
Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	0,3	1,2	3,0	0,6
Ενδοκρινοπάθειες	0,5	2,0	0,5	1,3
Δερματική	0,8	1,0	1,1	2,2
Αντίδραση υπερευαισθησίας/αντίδραση στην έγχυση	0,1	0,3	2,3	0

	Μονοθεραπεία με nivolumab %	Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία) %	Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία %	Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib %
Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτήθηκε χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών^{α,β}				
Πνευμονίτιδα	65	59	59	56
Κολίτιδα	14	32	8	8
Ηπατίτιδα	21	37	8	23
Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία	22	27	9	9
Ενδοκρinoπάθειες	5	20	5	4,2
Δερματική	3,3	8	6	8
Αντίδραση υπερευαισθησίας/αντίδραση στην έγχυση	18	16	23	0

^α τουλάχιστον 40 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως

^β η συχνότητα βασίζεται στον αριθμό των ασθενών που εμφάνισαν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και της πνευμονικής διήθησης, ήταν 3,3% (155/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 0,9% (42/4.646) και στο 1,7% (77/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 0,7% (33/4.646) και σε ποσοστό <0,1% (1/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Έξι ασθενείς (0,1%) είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 15,1 εβδομάδες (εύρος: 0,7-85,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 107 ασθενείς (69,0%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,7 εβδομάδες (εύρος: 0,1⁺-109,1⁺). Το «⁺» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, ήταν 6,9% (145/2.094). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 3,5% (73/2.094), 1,1% (24/2.094) και 0,4% (8/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Τέσσερις ασθενείς (0,2%) είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 0,1-56,8). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 119 ασθενείς (82,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 0,3-149,3⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 4,8% (61/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,4% (31/1.268), το 1,0% (13/1.268) και το 0,2% (3/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Δύο ασθενείς (0,2%) είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 24,1 εβδομάδες (εύρος: 1,6-96,9). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 42 ασθενείς (68,9%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 10,4 εβδομάδες (εύρος: 0,3⁺-121,3⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση πνευμονίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 5,6% (18/320). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 1,9% (6/320) και 1,6% (5/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 26,9 εβδομάδες (εύρος: 12,3-74,3 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 14 ασθενείς (77,8%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 7,5 εβδομάδες (εύρος: 2,1-60,7⁺ εβδομάδες).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση διάρροιας, κολίτιδας ή συχνών κενώσεων ήταν 15,4% (716/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 9,9% (462/4.646) και στο 4,0% (186/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 1,4% (67/4.646) και <0,1% (1/4.646) των ασθενών αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 8,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-115,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 639 ασθενείς (90,3%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 2,9 εβδομάδες (εύρος: 0,1-124,4⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 27,7% (580/2.094). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 8,8% (184/2.094), 6,8% (142/2.094) και 0,1% (3/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Ένας ασθενής (< 0,1%) είχε θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 0,0-48,9). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 577 ασθενείς (90,8%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 2,7 εβδομάδες (εύρος: 0,1-159,4⁺). Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 46,7%, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 (13,6%), Βαθμού 3 (15,8%) και Βαθμού 4 (0,4%).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση διάρροιας ή κολίτιδας ήταν 26,4% (335/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 8,2% (104/1.268), το 3,5% (45/1.268) και το 0,5% (6/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Ένας ασθενής (< 0,1%) είχε θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-93,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 293 ασθενείς (88,0%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 1,4 εβδομάδες (εύρος: 0,1-117,6⁺).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση διάρροιας, κολίτιδας, συχνών κενώσεων ή εντερίτιδας ήταν 59,1% (189/320). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 25,6% (82/320) και 6,3% (20/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 0,6% (2/320). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 12,9 εβδομάδες (εύρος: 0,3-110,9 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 143 ασθενείς (76,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 12,9 εβδομάδες (εύρος: 0,1-139,7⁺ εβδομάδες).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 8,0% (371/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 4,3% (200/4.646) και στο 1,8% (82/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 1,6% (74/4.646) και στο 0,3% (15/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 10,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-132,0). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 298 ασθενείς (81,4%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-126,4⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 19,2% (402/2.094). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 4,2% (88/2.094), 7,8% (163/2.094) και 1,2% (25/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 0,0-36,6). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 351 ασθενείς (87,8%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 5,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-175,9⁺). Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 30,1% συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 (6,9%), Βαθμού 3 (15,8%) και Βαθμού 4 (1,8%).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 20% (253/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 6,2% (78/1.268), στο 2,9% (37/1.268) και σε < 0,1% (1/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν

7,0 εβδομάδες (εύρος: 0,1-84,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 202 ασθενείς (81,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 7,4 εβδομάδες (εύρος: 0,4-150,6⁺).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση μη φυσιολογικών δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ήταν 41,6% (133/320). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) και 0,6% (2/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 8,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-107,9 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 101 ασθενείς (75,9%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 9,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-89,3⁺ εβδομάδες).

Σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 2,6% (121/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 1,5% (69/4.646) και στο 0,7% (32/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά Βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκαν στο 0,4% (18/4.646) και σε ποσοστό <0,1% (2/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 12,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-79,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 80 ασθενείς (69,0%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 8,0 εβδομάδες (εύρος: 0,3-79,1⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 6,1% (128/2.094). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,3% (49/2.094), 1,0% (20/2.094) και 0,5% (10/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Δύο ασθενείς (< 0,1%) είχαν θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 2,5 μήνες (εύρος: 0,0-34,8). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 97 ασθενείς (75,8%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 6,3 εβδομάδες (εύρος: 0,1-172,1⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση νεφρίτιδας ή νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν 8,8% (112/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 3,3% (42/1.268), το 1,0% (13/1.268) και το 0,2% (2/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Ένας ασθενής (< 0,1%) είχε θανατηφόρο έκβαση. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 9,6 εβδομάδες (εύρος: 0,7-60,7). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 72 ασθενείς (64,3%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 11,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-191,1⁺).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση νεφρίτιδας, ανοσολογικά επαγόμενης νεφρίτιδας, νεφρικής ανεπάρκειας, οξείας νεφρικής βλάβης, αυξημένης κρεατινίνης αίματος ή αυξημένης ουρίας αίματος ήταν 10,0% (32/320). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 3,4% (11/320) και 1,3% (4/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 14,2 εβδομάδες (εύρος: 2,1-87,1 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 18 ασθενείς (58,1%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 10,1 εβδομάδες (εύρος: 0,6-90,9⁺ εβδομάδες).

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ενδοκρinoπάθειες

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση θυρεοειδικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του υποθυρεοειδισμού ή του υπερθυρεοειδισμού, ήταν 13,0% (603/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 6,6% (305/4.646) και στο 6,2% (290/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 0,2% (8/4.646) των ασθενών. Αναφέρθηκαν περιστατικά υποφυσίτιδας (3 Βαθμού 1, 7 Βαθμού 2, 9 Βαθμού 3 και 1 Βαθμού 4), υποϋποφυσισμού (6 Βαθμού 2 και 1 Βαθμού 3), επινεφριδιακής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων, οξείας φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας και μειωμένης κορτικοτροπίνης αίματος) (2 Βαθμού 1, 23 Βαθμού 2 και 11 Βαθμού 3), σακχαρώδους διαβήτη (συμπεριλαμβανομένων του σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1 και της διαβητικής κετοξέωσης) (1 Βαθμού 1, 3 Βαθμού 2, 8 Βαθμού 3 και 2 Βαθμού 4). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρinoπαθειών ήταν 11,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-126,7). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 323 ασθενείς (48,7%). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρηση ήταν 48,6 εβδομάδες (εύρος: 0,4-204,4⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση διαταραχών του θυρεοειδούς ήταν 22,9% (479/2.094). Διαταραχές του θυρεοειδούς Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 12,5% (261/2.094) και 1,0% (21/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποφυσίτιδα Βαθμού 2 και Βαθμού 3 (συμπεριλαμβανομένης λεμφοκυτταρικής υποφυσίτιδας) εμφανίστηκε στο 2,0% (42/2.094) και 1,6% (33/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποϋποφυσισμός Βαθμού 2 και Βαθμού 3 εμφανίστηκε στο 0,8% (16/2.094) και 0,5% (11/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 (συμπεριλαμβανομένης δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων) εμφανίστηκε στο 2,3% (49/2.094), 1,5% (32/2.094) και 0,2% (4/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Σακχαρώδης διαβήτης Βαθμού 1, Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 0,1% (1/2.094), 0,2% (4/2.094), < 0,1% (1/2.094) και 0,1 (3/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα, και διαβητική κετοξέωση Βαθμού 4 αναφέρθηκε σε < 0,1% (2/2.094) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 2,1 μήνες (εύρος: 0,0-28,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 201 ασθενείς (40,7%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,3 έως 257,1⁺ εβδομάδες.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση θυρεοειδικών διαταραχών ήταν 10,8% (137/1.268). Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 4,8% (61/1.268) των ασθενών. Υποφυσίτιδα Βαθμού 3 εμφανίστηκε σε < 0,1% (1/1.268) των ασθενών. Υποϋποφυσισμός Βαθμού 2 και Βαθμού 3 εμφανίστηκε στο 0,2% (3/1.268) και το 0,2% (3/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Περιστατικά επινεφριδιακής ανεπάρκειας Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν στο 0,6% (8/1.268), το 0,2% (2/1.268) και σε < 0,1% (1/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Αναφέρθηκαν περιστατικά σακχαρώδους διαβήτη συμπεριλαμβανομένου σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1 και κεραυνοβόλου σακχαρώδους διαβήτη Τύπου 1 (2 Βαθμού 2, 2 Βαθμού 3 και 1 Βαθμού 4), καθώς και διαβητικής κετοξέωσης (1 Βαθμού 4). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 13,0 εβδομάδες (εύρος: 2,0-124,3). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 63 ασθενείς (40,9%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,4 έως 221,6⁺ εβδομάδες.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση θυρεοειδικών διαταραχών ήταν 43,1% (138/320). Θυρεοειδικές διαταραχές Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 23,1% (74/320) και 0,9% (3/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε στο 0,6% (2/320) των ασθενών. Όλα τα περιστατικά ήταν Βαθμού 2. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης της δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του φλοιού των επινεφριδίων) εμφανίστηκε στο 4,7% (15/320) των ασθενών. Περιστατικά επινεφριδιακής ανεπάρκειας Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 2,2% (7/320) και 1,9% (6/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυτών των ενδοκρινολογικών ήταν 12,3 εβδομάδες (εύρος: 2,0-89,7 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 50 ασθενείς (35,2%). Ο χρόνος έως την υποχώρηση κυμαινόταν από 0,9 έως 132,0⁺ εβδομάδες.

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 30,0% (1.396/4.646). Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν Βαθμού 1 ως προς τη βαρύτητα και αναφέρθηκαν στο 22,8% (1.060/4.646) των ασθενών. Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 5,9% (274/4.646) και στο 1,3% (62/4.646) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 6,7 εβδομάδες (εύρος: 0,1-121,1). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 896 ασθενείς (64,6%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 20,1 εβδομάδες (0,1-192,7⁺).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση εξανθήματος ήταν 46,2% (968/2.094). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 14,1% (296/2.094), 4,6% (97/2.094) και < 0,1% (2/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 0,7 μήνες (εύρος: 0,0-33,8). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 671 ασθενείς (69,6%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 11,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-268,7⁺). Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 65,2%, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 (20,3%) και Βαθμού 3 (7,8%).

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 24,1% (306/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 6,4% (81/1.268) και το 2,4% (31/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 6,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-97,4). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 205 ασθενείς (67,0%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 13,6 εβδομάδες (εύρος: 0,1-188,1⁺).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση εξανθήματος ήταν 62,8% (201/320). Περιστατικά Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 23,1% (74/320) και 10,6% (34/320) των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 6,14 εβδομάδες (εύρος: 0,1-104,4 εβδομάδες). Υποχώρηση σημειώθηκε σε 137 ασθενείς (68,2%) με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 18,1 εβδομάδες (εύρος: 0,1-130,6⁺ εβδομάδες).

Έχουν παρατηρηθεί σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν 4,0% (188/4.646), συμπεριλαμβανομένων 9 περιστατικών Βαθμού 3 και 3 περιστατικών Βαθμού 4.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση ήταν 4,9% (103/2.094). Περιστατικά Βαθμού 1, Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 2,1% (44/2.094), 2,5% (53/2.094), 0,2% (5/2.094) και < 0,1% (1/2.094) των ασθενών, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με MPM που έλαβαν θεραπεία με nivolumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg, η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση ήταν 12%.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η επίπτωση υπερευαισθησίας/αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 9,8% (124/1.268). Περιστατικά Βαθμού 2, Βαθμού 3 και Βαθμού 4 αναφέρθηκαν στο 5,7% (72/1.268), το 1,4% (18/1.268) και το 0,2% (3/1.268) των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, η επίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας/σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων ήταν 2,5% (8/320). Και στους 8 ασθενείς ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Περιστατικά Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 0,3% (1/320) των ασθενών.

Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασσικό λέμφωμα Hodgkin

Έχει αναφερθεί ταχεία έναρξη GVHD με χρήση nivolumab πριν και μετά από αλλογενή HSCT (βλέπε ενότητα 4.4).

Σε 62 αξιολογηθέντες ασθενείς από δύο μελέτες του cHL, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αλλογενή HSCT μετά από διακοπή της μονοθεραπείας με nivolumab, αναφέρθηκε Βαθμού 3 ή 4 οξεία GVHD σε 17/62 ασθενείς (27,4%). Σε τέσσερις ασθενείς (6%) αναφέρθηκε υπεροξεία GVHD, που ορίζεται ως εμφάνιση οξείας GVHD εντός 14 ημερών από την έγχυση αρχέγονων κυττάρων. Εμπύρετο σύνδρομο που χρειάζεται στεροειδή, χωρίς προσδιορισμένη λοιμώδη αιτιολογία, αναφέρθηκε σε έξι ασθενείς (12%) εντός των πρώτων 6 εβδομάδων μετά τη μεταμόσχευση. Στεροειδή χρησιμοποιήθηκαν σε τέσσερις ασθενείς και τρεις ασθενείς ανταποκρίθηκαν στα στεροειδή. Ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσος εμφανίστηκε σε δύο ασθενείς, ένας εκ των οποίων κατέληξε από GVHD και πολυοργανική ανεπάρκεια. Δεκαενέα από τους 62 ασθενείς (30,6%) κατέληξαν από επιπλοκές της αλλογενούς HSCT μετά το nivolumab. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 62 ασθενών από την επακόλουθη αλλογενή HSCT ήταν 38,5 μήνες (εύρος: 0-68 μήνες).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη χορήγηση του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib στο RCC

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση Βαθμού 3 και 4 αυξημένης ALT (10,1%) και αυξημένης AST (8,2%) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab στους ασθενείς με προχωρημένο RCC. Στους ασθενείς με Βαθμού ≥ 2 αύξηση της ALT ή της AST

(n=85): ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 10,1 εβδομάδες (εύρος: 2,0 έως 106,6 εβδομάδες), το 26% έλαβαν κορτικοστεροειδή για διάμεσο διάστημα 1,4 εβδομάδων (εύρος: 0,9 έως 75,3 εβδομάδες) και υποχώρηση σε Βαθμό 0-1 σημειώθηκε στο 91% με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 2,3 εβδομάδες (εύρος: 0,4 ως 108,1⁺ εβδομάδες). Από τους 45 ασθενείς με Βαθμού ≥ 2 αύξηση της ALT ή της AST στους οποίους έγινε επαναπρόκληση με nivolumab (n=10) ή με cabozantinib (n=10) μεμονωμένα ή και με τα δύο (n=25), επανεμφάνιση αυξημένης ALT ή AST Βαθμού ≥ 2 σημειώθηκε σε 3 ασθενείς που έλαβαν OPDIVO, σε 4 ασθενείς που έλαβαν cabozantinib και σε 8 ασθενείς που έλαβαν OPDIVO και cabozantinib μαζί.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 3,4% για την αναιμία (όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 3), 0,7% για τη θρομβοπενία, 0,7% για τη λευκοπενία, 8,7% για τη λεμφοπενία, 0,9% για την ουδετεροπενία, 1,7% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,6% για την αυξημένη AST, 2,3% για την αυξημένη ALT, 0,8% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 0,7% για την αυξημένη κρεατινίνη, 2,0% για την υπεργλυκαιμία, 0,7% για την υπογλυκαιμία, 3,8% για την αυξημένη αμυλάση, 6,9% για την αυξημένη λιπάση, 4,7% για την υπονατριαίμια, 1,6% για την υπερκαλιαιμία, 1,3% για την υποκαλιαιμία, 1,1% για την υπερασβεστιαίμια, 0,6% για την υπερμαγνησιαίμια, 0,4% για την υπομαγνησιαίμια, 0,6% για την υπασβεστιαίμια, 0,6% για την υπολευκωματιναιμία και <0,1% για την υπερνατριαίμια.

Σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (με ή χωρίς χημειοθεραπεία), τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 4,9% για την αναιμία, 1,5% για τη θρομβοπενία, 2,3% για τη λευκοπενία, 7,3% για τη λεμφοπενία, 3,4% για την ουδετεροπενία, 2,9% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 7,3% για την αυξημένη AST, 8,4% για την αυξημένη ALT, 1,2% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 1,6% για την αυξημένη κρεατινίνη, 5,8% για την υπεργλυκαιμία, 0,9% για την υπογλυκαιμία, 8,4% για την αυξημένη αμυλάση, 16,7% για την αυξημένη λιπάση, 0,8% για την υπασβεστιαίμια, 0,2% για την υπερνατριαίμια, 1,0% για την υπερασβεστιαίμια, 1,9% για την υπερκαλιαιμία, 0,5% για την υπερμαγνησιαίμια, 3,4% για την υποκαλιαιμία και 9,8% για την υπονατριαίμια. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισε επιδείνωση σε Βαθμού 3 ή 4 αυξημένη ALT (15,3%) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 από την έναρξη της μελέτης ήταν ως εξής: 14,5% για την αναιμία, 5,4% για τη θρομβοπενία, 10,7% για τη λευκοπενία, 14,0% για τη λεμφοπενία, 25,7% για την ουδετεροπενία, 2,4% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,6% για την αυξημένη AST, 2,7% για την αυξημένη ALT, 1,9% για την αυξημένη χολερυθρίνη, 1,2% για την αυξημένη κρεατινίνη, 4,6% για την αυξημένη αμυλάση, 5,6% για την αυξημένη λιπάση, 0,5% για την υπερνατριαίμια, 7,8% για την υπονατριαίμια, 1,6% για την υπερκαλιαιμία, 6,4% για την υποκαλιαιμία, 0,9% για την υπερασβεστιαίμια, 1,8% για την υπασβεστιαίμια, 1,7% για την υπομαγνησιαίμια, 3,4% για την υπεργλυκαιμία και 0,6% για την υπογλυκαιμία.

Σε ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν επιδείνωση σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 από την έναρξη της μελέτης ήταν τα εξής: 3,5% για την αναιμία (όλοι Βαθμού 3), 0,3% για τη θρομβοπενία, 0,3% για τη λευκοπενία, 7,5% για τη λεμφοπενία, 3,5% για την ουδετεροπενία, 3,2% για την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 8,2% για την αυξημένη AST, 10,1% για την αυξημένη ALT, 1,3% για την αυξημένη ολική χολερυθρίνη, 1,3% για την αυξημένη κρεατινίνη, 11,9% για την αυξημένη αμυλάση, 15,6% για την αυξημένη λιπάση, 3,5% για την υπεργλυκαιμία, 0,8% για την υπογλυκαιμία, 2,2% για την υπασβεστιαίμια, 0,3% για την υπερασβεστιαίμια, 5,4% για την υπερκαλιαιμία, 4,2% για την υπερμαγνησιαίμια, 1,9% για την υπομαγνησιαίμια, 3,2% για την υποκαλιαιμία, 12,3% για την υπονατριαίμια και 21,2% για την υποφωσφοραίμια.

Ανοσογονικότητα

Από τους 3.529 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg ή 240 mg κάθε 2 εβδομάδες και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων έναντι του προϊόντος, 328 ασθενείς (9,3%) βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα κατά του προϊόντος που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία και 21 ασθενείς (0,6%) βρέθηκαν θετικοί σε εξουδετερωτικά αντισώματα.

Η συγχορήγηση με χημειοθεραπεία δεν επηρέασε την ανοσογονικότητα του nivolumab. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab 240 mg χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου, το 7,5% ήταν θετικοί για εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του προϊόντος και το 0,5% ήταν θετικοί για εξουδετερωτικά αντισώματα.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του nivolumab η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 26,0% με nivolumab 3 mg/kg και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 24,9% με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και 37,8% με nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 0,8% με nivolumab 3 mg/kg και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, 1,5% με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και 4,6% με nivolumab 1 mg/kg και ipilimumab 3 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων έναντι του ipilimumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του ipilimumab κυμάνθηκε από 6,3 έως 13,7% και η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ipilimumab κυμάνθηκε από 0 έως 0,4%.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του nivolumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του nivolumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 33,8% και η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του nivolumab ήταν 2,6%. Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την παρουσία αντισωμάτων κατά του ipilimumab ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ipilimumab, η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του ipilimumab ήταν 7,5% και η επίπτωση εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του ipilimumab ήταν 1,6%.

Παρά το ότι η κάθαρση του nivolumab αυξήθηκε κατά 20% παρουσία αντισωμάτων έναντι του nivolumab, δεν υπήρχαν ενδείξεις για απώλεια της αποτελεσματικότητας ή μεταβολή του προφίλ τοξικότητας παρουσία αντισωμάτων έναντι του nivolumab με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής και έκθεσης-ανταπόκρισης τόσο για τη μονοθεραπεία όσο και για το συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του nivolumab ως μονοθεραπεία (3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες) και σε συνδυασμό με ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ή 3 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις, και στη συνέχεια nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία κάθε 2 εβδομάδες) αξιολογήθηκε σε 97 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 1 έτους έως < 18 ετών (συμπεριλαμβανομένων 53 ασθενών ηλικίας 12 έως < 18 ετών) με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς ή αιματολογικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου μελανώματος, στην κλινική μελέτη CA209070. Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία με nivolumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας. Δεν διατίθενται μακροπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας για τη χρήση του nivolumab σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν στο 20% τουλάχιστον των παιδιατρικών ασθενών) της μονοθεραπείας με nivolumab ήταν κόπωση (35,9%) και μειωμένη όρεξη (21,9%). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για τη μονοθεραπεία με nivolumab ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη σοβαρότητα. Είκοσι ένας ασθενείς (33%) είχαν μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμών 3 έως 4.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν στο 20% τουλάχιστον των παιδιατρικών ασθενών) σε ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ήταν κόπωση (33,3%) και

κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (21,2%). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη σοβαρότητα. Δέκα ασθενείς (30%) είχαν μία ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμών 3 έως 4.

Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας στην κλινική μελέτη CA209908 σε 151 παιδιατρικούς ασθενείς με υψηλού βαθμού πρωτοπαθείς κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 5.1), σε σχέση με τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα σε μελέτες ενηλίκων για όλες τις ενδείξεις.

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκαν συνολικές διαφορές ως προς την ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) και νεότερων ασθενών (< 65 ετών). Τα δεδομένα από ασθενείς με SCCHN, μελάνωμα υπό επικουρική θεραπεία και OC ή GEJC υπό επικουρική θεραπεία ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα από ασθενείς με CRC με dMMR ή MSI-H ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα από ασθενείς με cHL ηλικίας 65 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με MPM, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω (68% και 35%, αντίστοιχα) σε σχέση με το σύνολο των ασθενών που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (54% και 28%, αντίστοιχα).

Για ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, τα δεδομένα από ασθενείς με RCC ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Στη μελέτη του NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων (CA209057), το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία στην έναρξη της μελέτης ήταν συγκρίσιμο με αυτό στο συνολικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος εντός των υπο-ομάδων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας στις κλινικές δοκιμές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να ξεκινά αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου, αναστολείς PD-1/PDL-1 (πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1/ συνδέτης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1), κωδικός ATC: L01FF01.

Μηχανισμός δράσης

Το nivolumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (HuMAb) ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και

αναστέλλει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των Τ-κυττάρων, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης των Τ-κυττάρων. Η σύνδεση του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορεί να εκφράζονται από όγκους ή άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή του πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων, καθώς και της απελευθέρωσης κυτταροκινών. Το nivolumab ενισχύει την απάντηση των Τ-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της αντινεοπλασματικής απάντησης, μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Σε συγγενή μοντέλα ποντικών, η αναστολή της δραστηριότητας της PD-1 οδήγησε σε μειωμένη ανάπτυξη του όγκου.

Η αναστολή που προκαλείται από το συνδυασμό του nivolumab (αντι-PD-1) με ipilimumab (αντι-CTLA-4) οδηγεί σε βελτιωμένη αντινεοπλασματική ανταπόκριση στο μεταστατικό μελάνωμα. Σε συγγενή καρκινικά μοντέλα ποντικών, ο διπλός αποκλεισμός του PD-1 και του CTLA-4 οδήγησε σε συνεργιστική αντινεοπλασματική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Με βάση τη μοντελοποίηση των σχέσεων της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας με την δόση/έκθεση, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ της δόσης nivolumab των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή της δόσης των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Επιπλέον, με βάση αυτές τις σχέσεις, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της δόσης των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες ή της δόσης των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα, στο προχωρημένο μελάνωμα και στο προχωρημένο RCC.

Μελάνωμα

Θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη έναντι δακαρβαζίνης (CA209066)

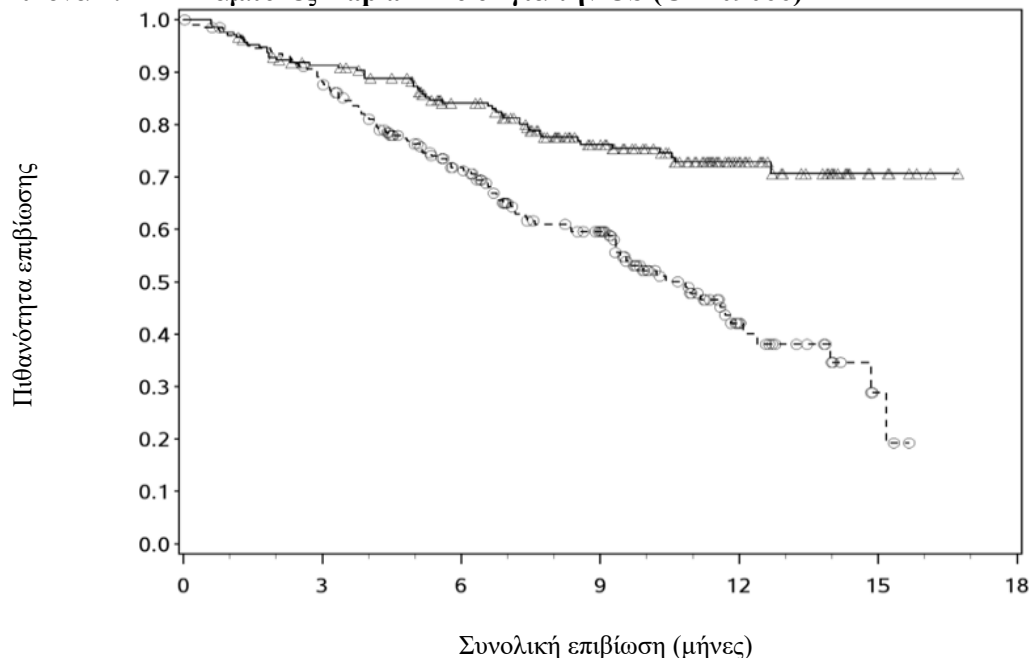
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA209066). Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω) με επιβεβαιωμένο, πρωτοθεραπευόμενο, Σταδίου III ή IV μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου και βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, οφθαλμικό μελάνωμα ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή την αραχνοειδή μήνιγγα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 418 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν είτε nivolumab (n = 210) 3 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες είτε δακαρβαζίνη (n = 208) 1000 mg/m² χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε με βάση την κατάσταση ως προς το PD-L1 στον όγκο και το στάδιο M (M0/M1a/M1b έναντι M1c). Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου επιτράπη σε ασθενείς οι οποίοι είχαν κλινικό όφελος και δεν εμφάνισαν σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα με το φάρμακο της μελέτης, με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή. Οι αξιολογήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, διεξήχθησαν 9 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν κάθε 6 εβδομάδες για το πρώτο έτος και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR). Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 18-87), το 59% ήταν άνδρες και το 99,5% ήταν λευκοί. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν βαθμολογία λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (64%) ή 1 (34%). Το εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη είχαν νόσο σταδίου M1c. Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν δερματικό μελάνωμα και το 11% μελάνωμα του βλεννογόνου. Το 35% των ασθενών είχαν μελάνωμα θετικό ως προς το PD-L1 ($\geq 5\%$ έκφραση στην μεμβράνη των καρκινικών

κυττάρων). Το δεκαέξι τοις εκατό των ασθενών είχαν λάβει στο παρελθόν επικουρική θεραπεία. Η πιο συχνή επικουρική θεραπεία ήταν ιντερφερόνη (9%). Το τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το 37% των ασθενών είχαν αρχικό επίπεδο LDH μεγαλύτερο από το ULN κατά την έναρξη στη μελέτη.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209066)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

—△— Nivolumab (συμβάντα: 50/210), διάμεση τιμή και 95% CI: M/Δ

---○--- Δακαρβαζίνη (συμβάντα: 96/208), διάμεση τιμή και 95% CI: 10,84 (9,33, 12,09)

Το παρατηρούμενο όφελος ως προς την OS καταδείχθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες των ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ομάδων με βάση την αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, το στάδιο M, το ιστορικό των μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το αρχικό επίπεδο της LDH. Όφελος ως προς την επιβίωση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς είχαν όγκους που χαρακτηρίστηκαν αρνητικοί ή θετικοί ως προς το PD-L1 (όριο 5% ή 10% αναφορικά με την έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των κυττάρων του όγκου).

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η έναρξη της δράσης του nivolumab είναι καθυστερημένη, με αποτέλεσμα να χρειάζονται 2-3 μήνες έως ότου εμφανιστεί η υπεροχή του οφέλους του nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	δακαρβαζίνη (n = 208)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Αναλογία κινδύνου		0,42
99,79% CI		(0,25, 0,73)
95% CI		(0,30, 0,60)
τιμή p		< 0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI)	Δεν επετεύχθη	10,8 (9,33, 12,09)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 6 μήνες	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
Στους 12 μήνες	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Συμβάντα	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Αναλογία κινδύνου		0,43
95% CI		(0,34, 0,56)
τιμή p		< 0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 6 μήνες	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
Στους 12 μήνες	41,8 (34,0, 49,3)	ΜΔ
Αντικειμενική ανταπόκριση	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)		4,06 (2,52, 6,54)
Τιμή p		< 0,0001
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Σταθερή νόσος (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

Το «⁺» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη έναντι χημειοθεραπείας (CA209037)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg χορηγούμενου ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού) μελανώματος αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209037). Η μελέτη συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν παρουσιάσει επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με ipilimumab ή μετά από αυτή και, εάν ήταν θετικοί ως προς τη μετάλλαξη BRAF V600, είχαν επίσης παρουσιάσει επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα της κινάσης BRAF ή μετά από αυτή. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, οφθαλμικό μελάνωμα, ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα ή

γνωστό ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών υψηλού βαθμού (Βαθμού 4 σύμφωνα με τα CTCAE v4.0) που σχετίζονταν με προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab, εκτός εάν επρόκειτο για ναυτία, κόπωση, αντιδράσεις στην έγχυση ή ενδοκρινοπάθειες που υποχώρησαν.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 405 ασθενείς σε λήψη είτε nivolumab (n = 272), χορηγούμενου ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών στη δόση των 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, είτε χημειοθεραπείας (n = 133), η οποία αποτελείτο είτε από δακαρβαζίνη (1.000 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες), είτε από καρβοπλατίνη (AUC 6 κάθε 3 εβδομάδες) και πακλιταξέλη (175 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες) σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την κατάσταση ως προς το BRAF και το PD-L1 στον όγκο καθώς και τη βέλτιστη ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ήταν το επιβεβαιωμένο ORR στους πρώτους 120 ασθενείς που έλαβαν nivolumab, μετρούμενο από μία ανεξάρτητη επιτροπή ακτινολογικής αξιολόγησης (IRRC) με βάση τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1, καθώς και η σύγκριση της OS με nivolumab έναντι εκείνης με χημειοθεραπεία. Στα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η διάρκεια και ο χρόνος εκδήλωσης της ανταπόκρισης.

Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος: 23-88). Το 64% των ασθενών ήταν άνδρες και το 98% ήταν λευκοί. Οι βαθμολογίες λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 για το 61% των ασθενών και 1 για το 39% των ασθενών. Η πλειοψηφία των ασθενών (75%) είχαν νόσο σταδίου M1c κατά την είσοδο στη μελέτη. Το 73% των ασθενών είχαν δερματικό μελάνωμα και το 10% είχαν μελάνωμα του βλεννογόνου. Ο αριθμός των συστηματικών σχημάτων που είχαν ληφθεί προηγουμένως ήταν 1 για το 27% των ασθενών, 2 για το 51% των ασθενών και > 2 για το 21% των ασθενών. Το 22% των ασθενών είχαν όγκους που βρέθηκαν θετικοί ως προς τη μετάλλαξη BRAF και το 50% των ασθενών είχαν όγκους που θεωρήθηκαν θετικοί ως προς το PD-L1. Στο 64% των ασθενών δεν υπήρξε προηγούμενο κλινικό όφελος (CR/PR ή SD) υπό θεραπεία με ipilimumab. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των ομάδων, με εξαίρεση το ποσοστό των ασθενών με ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων (19% και 13% στη ομάδα του nivolumab και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα) και το ποσοστό των ασθενών με LDH μεγαλύτερη από το ULN στην έναρξη της μελέτης (51% και 35%, αντίστοιχα).

Κατά το χρόνο αυτής της τελικής ανάλυσης του ORR, αναλύθηκαν αποτελέσματα από 120 ασθενείς που έλαβαν nivolumab και 47 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για ένα ελάχιστο χρονικό διάστημα 6 μηνών. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση, χρόνος και διάρκεια ανταπόκρισης (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	χημειοθεραπεία (n = 47)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5, 40,8)	(3,5, 23,1)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	4 (3,3%)	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Σταθερή νόσος (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη	3,6 (Μη διαθέσιμο)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η έναρξη της δράσης του nivolumab είναι καθυστερημένη, με αποτέλεσμα να χρειάζονται 2-3 μήνες έως ότου εμφανιστεί η υπεροχή του οφέλους του nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας.

Ενημερωμένη ανάλυση (παρακολούθηση 24 μηνών)

Στο σύνολο των τυχαιοποιημένων ασθενών, το ORR ήταν 27,2% (95% CI: 22,0, 32,9) στην ομάδα του nivolumab και 9,8% (95% CI: 5,3, 16,1) στην ομάδα της χημειοθεραπείας. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 31,9 μήνες (εύρος: 1,4⁺-31,9) και 12,8 μήνες (εύρος: 1,3⁺-13,6⁺), αντιστοίχως. Ο HR της PFS για το nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας ήταν 1,03 (95% CI: 0,78, 1,36). Το ORR και η PFS αξιολογήθηκαν από την IRRC σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του nivolumab και της χημειοθεραπείας στην τελική ανάλυση της OS. Η κύρια ανάλυση της OS δεν είχε προσαρμοστεί ώστε να λάβει υπόψη τις επακόλουθες θεραπείες, όπου 54 (40,6%) ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν επακόλουθη θεραπεία κατά του PD1. Στην OS ενδέχεται να υπάρχουν συγχυτικές επιδράσεις από την απόσυρση, την έλλειψη ισορροπίας στις επακόλουθες θεραπείες και τις διαφορές στους αρχικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που είχαν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (αυξημένη LDH και μεταστάσεις στον εγκέφαλο) ήταν περισσότεροι στην ομάδα του nivolumab από ό,τι στην ομάδα της χημειοθεραπείας.

Αποτελεσματικότητα βάσει της κατάστασης BRAF: Αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο nivolumab (σύμφωνα με τον ορισμό του συμπρωτεύοντος καταληκτικού σημείου) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ή χωρίς θετικό για τη μετάλλαξη BRAF μελάνωμα. Τα ORR στην υποομάδα των ασθενών που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF ήταν 17% (95% CI: 8,4, 29,0) για το nivolumab και 11% (95% CI: 2,4, 29,2) για τη χημειοθεραπεία, ενώ στην υποομάδα των ασθενών με BRAF φυσικού τύπου ήταν 30% (95% CI: 24,0, 36,7) και 9% (95% CI: 4,6, 16,7), αντιστοίχως.

Οι HR της PFS για το nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας ήταν 1,58 (95% CI: 0,87, 2,87) για τους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF και 0,82 (95% CI: 0,60, 1,12) για τους ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου. Οι HR της OS για το nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας ήταν 1,32 (95% CI: 0,75, 2,32) για τους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF και 0,83 (95% CI: 0,62, 1,11) για τους ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου.

Αποτελεσματικότητα βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο: Αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο nivolumab παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Ωστόσο, ο ρόλος αυτού του βιολογικού δείκτη (έκφραση του PD-L1 στον όγκο) δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως.

Στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$, το ORR ήταν 33,5% για το nivolumab (n = 179, 95% CI: 26,7, 40,9) και 13,5% για τη χημειοθεραπεία (n = 74, 95% CI: 6,7, 23,5). Στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$, το ORR κατά IRRC ήταν 13,0% (n = 69, 95% CI: 6,1, 23,3) και 12,0% (n = 25, 95% CI: 2,5, 31,2), αντιστοίχως.

Οι HR της PFS για το nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας ήταν 0,76 (95% CI: 0,54, 1,07) στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και 1,92 (95% CI: 1,05, 3,5) στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$.

Οι HR της OS για το nivolumab έναντι της χημειοθεραπείας ήταν 0,69 (95% CI: 0,49, 0,96) στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και 1,52 (95% CI: 0,89, 2,57) στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$.

Αυτές οι αναλύσεις υποομάδων θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένου του μικρού μεγέθους των υποομάδων και της έλλειψης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην OS στο σύνολο του τυχαιοποιημένου πληθυσμού.

Ανοικτή, φάσης 1 μελέτη κλιμάκωσης της δόσης (MDX1106-03)

Η ασφάλεια και η ανοχή του nivolumab διερευνήθηκαν σε μία φάσης 1, ανοικτή μελέτη κλιμάκωσης της δόσης σε διάφορους τύπους όγκων, περιλαμβανομένου του κακοήθους μελανώματος. Από

τους 306 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 107 είχαν μελάνωμα και έλαβαν nivolumab σε δόσεις των 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ή 10 mg/kg για μία μέγιστη περίοδο 2 ετών. Σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, αντικειμενική ανταπόκριση αναφέρθηκε σε 33 ασθενείς (31%) με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 22,9 μήνες (95% CI: 17,0, NR). Η διάμεση PFS ήταν 3,7 μήνες (95% CI: 1,9, 9,3). Η διάμεση OS ήταν 17,3 μήνες (95% CI: 12,5, 37,8) και τα εκτιμώμενα ποσοστά της OS ήταν 42% (95% CI: 32, 51) στα 3 έτη, 35% (95% CI: 26, 44) στα 4 έτη και 34% (95% CI: 25, 43) στα 5 έτη (ελάχιστη παρακολούθηση 45 μηνών).

Μονού σκέλους, φάσης 2 μελέτη (CA209172)

Η μελέτη CA209172 ήταν μία μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη της μονοθεραπείας με nivolumab σε ασθενείς με σταδίου III (μη εξαιρέσιμο) ή σταδίου IV μεταστατικό μελάνωμα μετά από προηγούμενη θεραπεία που περιέχει μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CTLA-4. Η ασφάλεια ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο και η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Από τους 1.008 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 103 (10%) είχαν οφθαλμικό μελάνωμα/μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα, 66 (7%) είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 2 κατά ECOG, 165 (16%) είχαν ασυμπτωματικές αντιμετωπισμένες ή μη αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στο ΚΝΣ, 13 (1,3%) είχαν αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στην αραχνοειδή μήνιγγα, 25 (2%) είχαν αυτοάνοση νόσο και 84 (8%) είχαν Βαθμού 3-4 σχετιζόμενα με το ανοσοποιητικό ΑΕ κατά την προηγούμενη θεραπεία με anti-CTLA-4. Δεν εντοπίστηκαν νέα σήματα σχετικά με την ασφάλεια σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και το συνολικό προφίλ της ασφάλειας του nivolumab ήταν παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες. Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα με βάση τα αξιολογούμενα από τον ερευνητή ποσοστά ανταπόκρισης την εβδομάδα 12 παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 παρακάτω.

Πίνακας 11: Ποσοστό ανταπόκρισης την εβδομάδα 12 – όλοι οι αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς και ανά υποομάδα (CA209172)

	Σύνολο	Οφθαλμικό μελάνωμα/ Μελάνωμα ραγοειδούς χιτώνα	ECOG PS 2	Μετάσταση στο ΚΝΣ	Αυτοάνοση νόσος	Βαθμού 3-4 irAE με 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 Οι ανταποκρίσεις αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 για 588/1.008 (58,3%) ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία έως την εβδομάδα 12 και υποβλήθηκαν σε απεικονιστική εξέταση παρακολούθησης την εβδομάδα 12.

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ή του nivolumab ως μονοθεραπεία έναντι του ipilimumab ως μονοθεραπεία (CA209067)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg ή του nivolumab 3 mg/kg έναντι της μονοθεραπείας με ipilimumab 3 mg/kg για την αντιμετώπιση του προχωρημένου (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικού) μελανώματος αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA209067). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων που περιελάμβαναν το nivolumab αξιολογήθηκαν περιγραφικά. Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες ασθενείς με επιβεβαιωμένο, μη χειρουργήσιμο μελάνωμα Σταδίου III ή Σταδίου IV. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία για μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα. Επιτρεπόταν προηγούμενη επικουρική ή νεοεπικουρική θεραπεία εάν είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, μελάνωμα του οφθαλμού/του ραγοειδούς χιτώνα ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή την αραχνοειδή μήνιγγα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 945 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (n = 314), μονοθεραπεία με nivolumab (n = 316) ή μονοθεραπεία με ipilimumab (n = 315). Οι ασθενείς στο σκέλος συνδυασμού λάμβαναν nivolumab 1 mg/kg σε διάστημα 60 λεπτών και ipilimumab 3 mg/kg σε διάστημα 90 λεπτών χορηγούμενο ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις, και ακολούθως nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία κάθε 2 εβδομάδες. Στο σκέλος

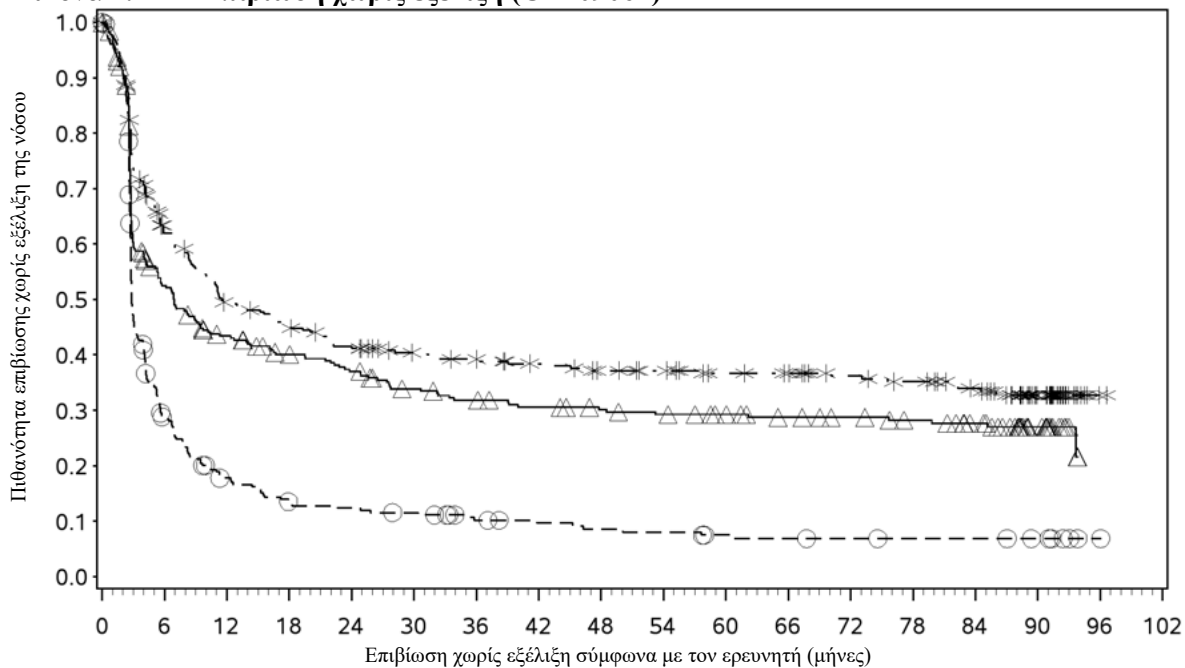
μονοθεραπείας με nivolumab, οι ασθενείς έλαβαν nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Ασθενείς στο συγκριτικό σκέλος έλαβαν ενδοφλεβίως ipilimumab 3 mg/kg και εικονικό ως nivolumab κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις ακολουθούμενες από το εικονικό φάρμακο κάθε 2 εβδομάδες. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 ($\geq 5\%$ έναντι $< 5\%$ έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων), την κατάσταση ως προς το BRAF και το στάδιο M σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι αξιολογήσεις του όγκου διεξήχθησαν 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και εν συνεχεία κάθε 6 εβδομάδες για το πρώτο έτος και κάθε 12 εβδομάδες, μετέπειτα. Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και η OS. Αξιολογήθηκαν επίσης το ORR και διάρκεια της ανταπόκρισης.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 18 έως 90 έτη), το 65% των ασθενών ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί. Η βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (73%) ή 1 (27%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IV κατά AJCC (93%). Το 58% είχαν νόσο M1c κατά την ένταξη στη μελέτη. Το 22% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική θεραπεία. Το 32% των ασθενών είχαν θετικό για τη μετάλλαξη BRAF μελάνωμα. Το 26,5% των ασθενών είχαν $\geq 5\%$ έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Το 4% των ασθενών είχαν ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το 36% των ασθενών είχαν αρχικό επίπεδο LDH μεγαλύτερο από το ULN κατά την ένταξη στη μελέτη. Μεταξύ των ασθενών με ποσοτικοποιήσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο, η κατανομή των ασθενών ήταν ομοιόμορφη και στις τρεις ομάδες θεραπείας. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Στην κύρια ανάλυση (ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 9 μηνών) η διάμεση PFS ήταν 6,9 μήνες στην ομάδα του nivolumab σε σύγκριση με 2,9 μήνες στην ομάδα του ipilimumab (HR = 0,57, 99,5% CI: 0,43, 0,76, $p < 0,0001$). Η διάμεση PFS ήταν 11,5 μήνες στην ομάδα του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, σε σύγκριση με 2,9 μήνες στην ομάδα του ipilimumab (HR = 0,42, 99,5% CI: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Τα αποτελέσματα για την PFS από την περιγραφική ανάλυση (με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης έως 90 μήνες) παρουσιάζονται στην Εικόνα 2 (όλος ο τυχαιοποιημένος πληθυσμός), στην Εικόνα 3 (οριακή τιμή 5% για το PD-L1 στον όγκο) και στην Εικόνα 4 (οριακή τιμή 1% για το PD-L1 στον όγκο).

Εικόνα 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (CA209067)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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	-

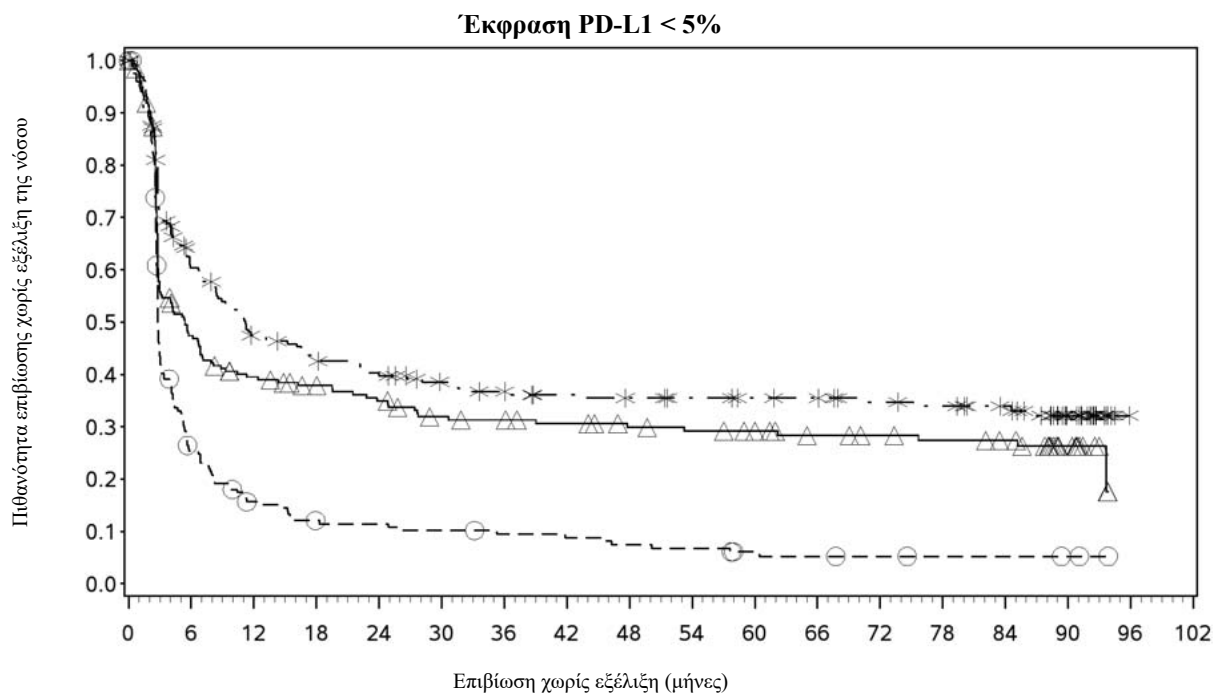
- *--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 189/314), διάμεση τιμή και 95% CI: 11,50 (8,90, 20,04). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 49% (44, 55), ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 36% (32, 42), ποσοστό PFS στους 90 μήνες και 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (συμβάντα: 208/316), διάμεση τιμή και 95% CI: 6,93 (5,13, 10,18). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 42% (36, 47), ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 29% (24, 35), ποσοστό PFS στους 90 μήνες και 95% CI: 27% (22, 33)
- Ipilimumab (συμβάντα: 261/315), διάμεση τιμή και 95% CI: 2,86 (2,79, 3,09). Ποσοστό PFS στους 12 μήνες και 95% CI: 18% (14, 23), ποσοστό PFS στους 60 μήνες και 95% CI: 8% (5, 12), ποσοστό PFS στους 90 μήνες και 95% CI: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,79 (0,65, 0,97)

Εικόνα 3: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 5% (CA209067)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 127/210), διάμεση τιμή και 95% CI: 11,17 (7,98, 17,51)

—△— Nivolumab (συμβάντα: 139/208), διάμεση τιμή και 95% CI: 5,39 (2,96, 7,13)

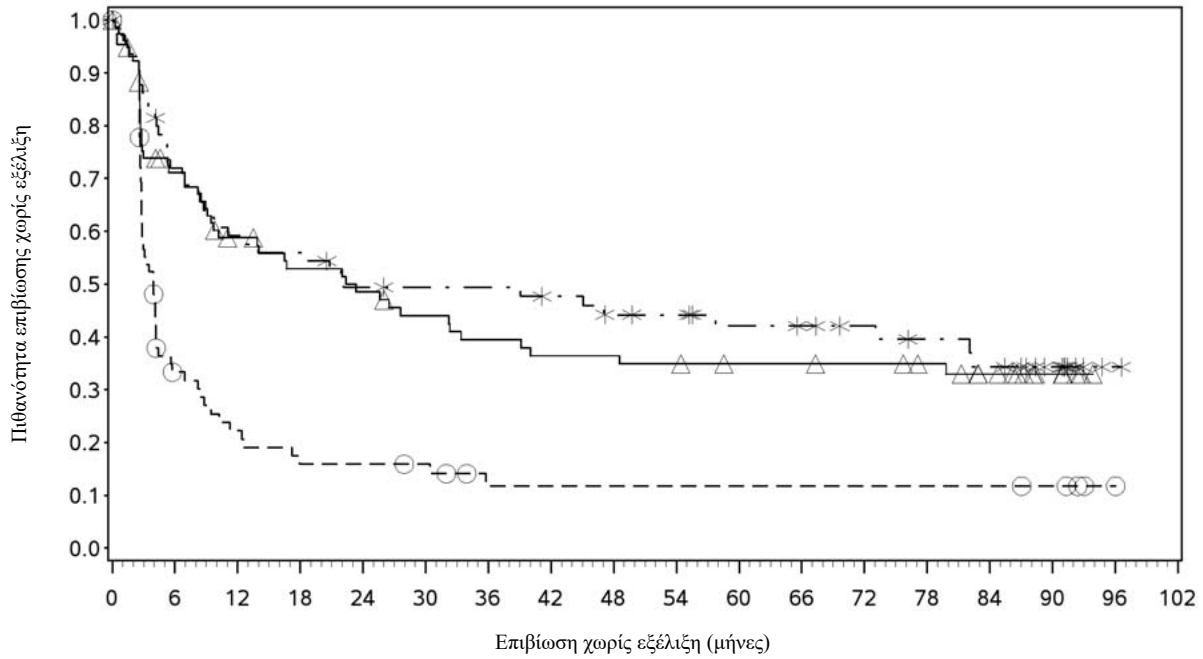
---○--- Ipilimumab (συμβάντα: 171/202), διάμεση τιμή και 95% CI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,77 (0,61, 0,98)

Έκφραση PD-L1 $\geq 5\%$



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 36/68), διάμεση τιμή και 95% CI: 22,11 (9,72, 82,07)

---Δ--- Nivolumab (συμβάντα: 48/80), διάμεση τιμή και 95% CI: 22,34 (9,46, 39,13)

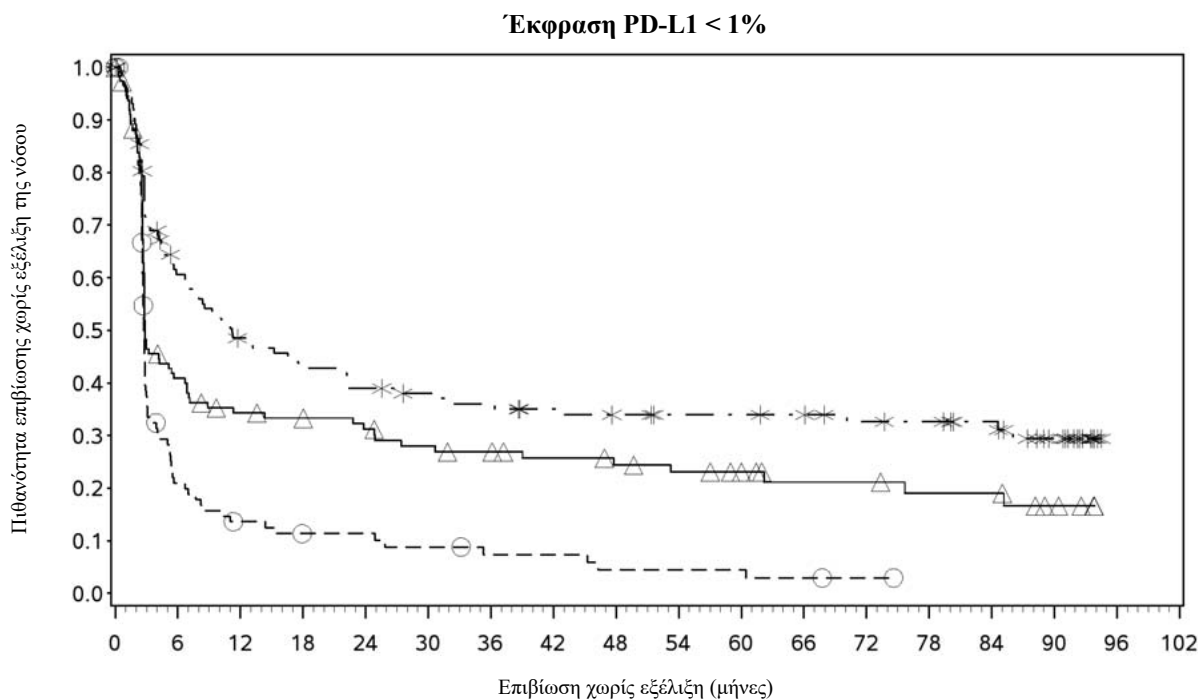
---○--- Ipilimumab (συμβάντα: 60/75), διάμεση τιμή και 95% CI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,38 (0,25, 0,58)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,43 (0,29, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,89 (0,58, 1,35)

Εικόνα 4: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 1% (CA209067)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 76/123), διάμεση τιμή και 95% CI: 11,17 (6,93, 22,18)

—△— Nivolumab (συμβάντα: 85/117), διάμεση τιμή και 95% CI: 2,83 (2,76, 5,62)

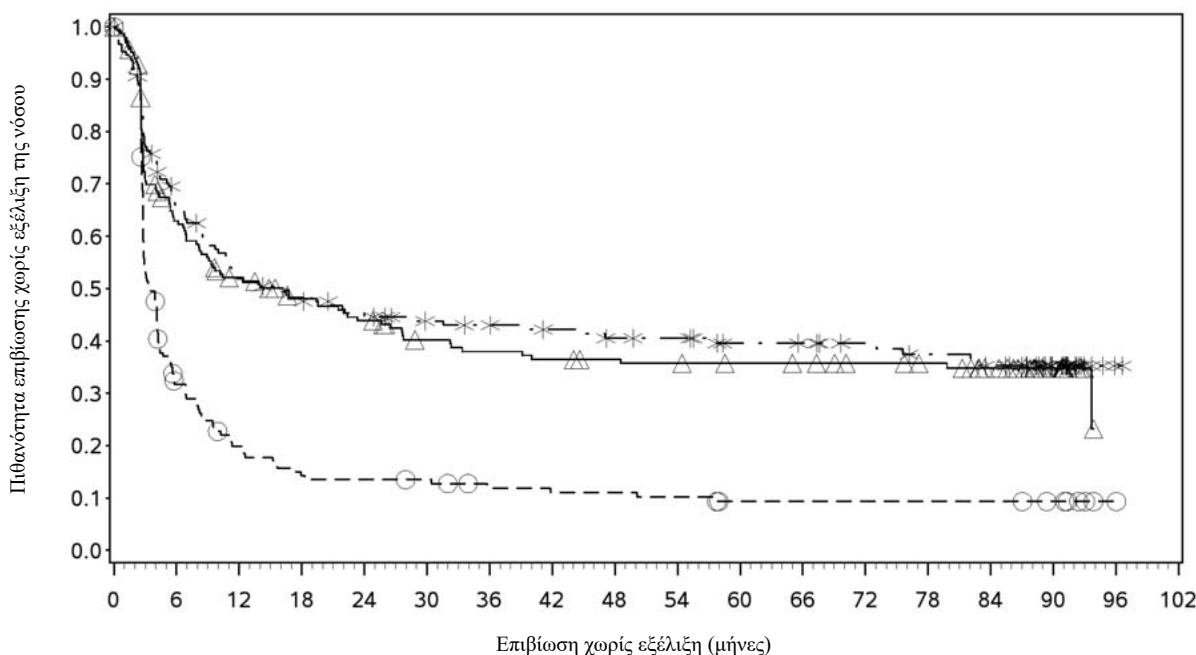
---○--- Ipilimumab (συμβάντα: 94/113), διάμεση τιμή και 95% CI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,66 (0,48, 0,90)

Έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 90/155), διάμεση τιμή και 95% CI: 16,13 (8,90, 45,08)

---Δ--- Nivolumab (συμβάντα: 102/171), διάμεση τιμή και 95% CI: 16,20 (8,11, 27,60)

---Ο--- Ipilimumab (συμβάντα: 137/164), διάμεση τιμή και 95% CI: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,42 (0,32, 0,55)

Nivolumab έναντι ipilimumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,45 (0,35, 0,59)

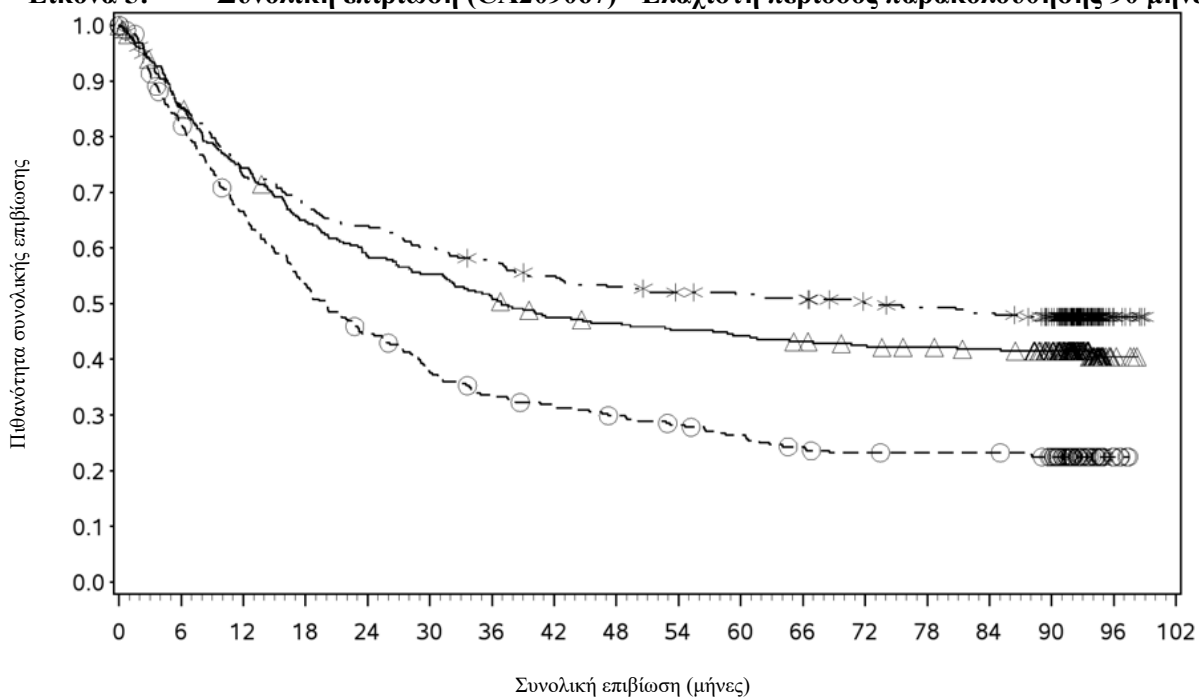
Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - αναλογία κινδύνου και 95% CI: 0,92 (0,69, 1,22)

Η τελική (κύρια) ανάλυση της OS διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε παρακολούθηση για 28 μήνες τουλάχιστον. Στους 28 μήνες, η διάμεση OS δεν επετεύχθη στην ομάδα του nivolumab, ενώ στην ομάδα του ipilimumab ήταν 19,98 μήνες (HR = 0,63, 98% CI: 0,48, 0,81, τιμή p: < 0,0001). Η διάμεση OS δεν επετεύχθη στην ομάδα του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, σε σύγκριση με την ομάδα του ipilimumab (HR = 0,55, 98% CI: 0,42, 0,72, τιμή p: < 0,0001).

Τα αποτελέσματα OS σε μια πρόσθετη περιγραφική ανάλυση που διεξήχθη με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης για 90 μήνες δείχνουν εκβάσεις που συνάδουν με την αρχική κύρια ανάλυση. Τα αποτελέσματα για την OS από αυτήν την ανάλυση παρακολούθησης παρουσιάζονται στην Εικόνα 5 (όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς), στην Εικόνα 6, στην Εικόνα 7 (οριακή τιμή για το PD-L1 στον όγκο 5% και 1%).

Η ανάλυση της OS δεν είχε προσαρμοστεί έτσι ώστε να ληφθούν υπόψη επακόλουθες θεραπείες. Επακόλουθη συστηματική θεραπεία ελήφθη από 36,0%, 49,1% και 66,3% των ασθενών στο σκέλος της συνδυασμένης θεραπείας, της μονοθεραπείας με nivolumab και της θεραπείας με ipilimumab, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης θεραπείας με anti-PD1, αντίσωμα anti-CTLA-4 ή άλλης ανοσοθεραπείας) ελήφθη από 19,1%, 34,2% και 48,3% των ασθενών στο σκέλος της συνδυασμένης θεραπείας, της μονοθεραπείας με nivolumab και της θεραπείας με ipilimumab, αντίστοιχα.

Εικόνα 5: Συνολική επιβίωση (CA209067) - Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 90 μήνες



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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	-

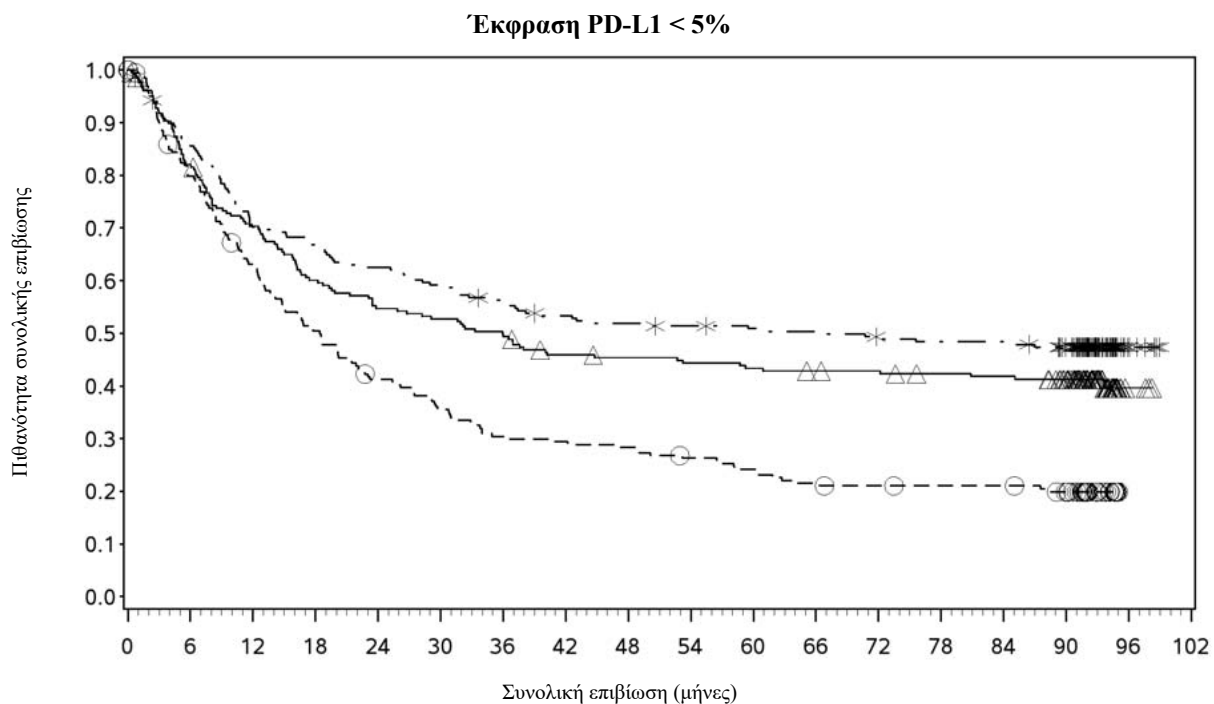
- *--- Nivolumab+ipilimumab (συμβάντα: 162/314), διάμεση τιμή και 95% CI: 72,08 (38,18, N.A.)
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 73% (68, 78), στους 24 μήνες: 64% (59, 69), στους 36 μήνες: 58% (52, 63), στους 60 μήνες: 52% (46, 57) και στους 90 μήνες: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (συμβάντα: 182/316), διάμεση τιμή και 95% CI: 36,93 μήνες (28,25, 58,71)
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 74% (69, 79), στους 24 μήνες: 59% (53, 64), στους 36 μήνες: 52% (46, 57), στους 60 μήνες: 44% (39, 50) και στους 90 μήνες: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (συμβάντα: 235/315), διάμεση τιμή και 95% CI: 19,94 μήνες (16,85, 24,61)
Ποσοστό OS και 95% CI στους 12 μήνες: 67% (61, 72), στους 24 μήνες: 45% (39, 50), στους 36 μήνες: 34% (29, 39), στους 60 μήνες: 26% (22, 31) και στους 90 μήνες: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68, 1,04)

Εικόνα 6: Συνολική επιβίωση σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 5% (CA209067) - Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 90 μήνες



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 109/210), διάμεση τιμή και 95% CI: 65,94 (32,72, N.A.)

—△—

Nivolumab (συμβάντα: 121/208), διάμεση τιμή και 95% CI: 35,94 μήνες (23,06, 60,91)

---○---

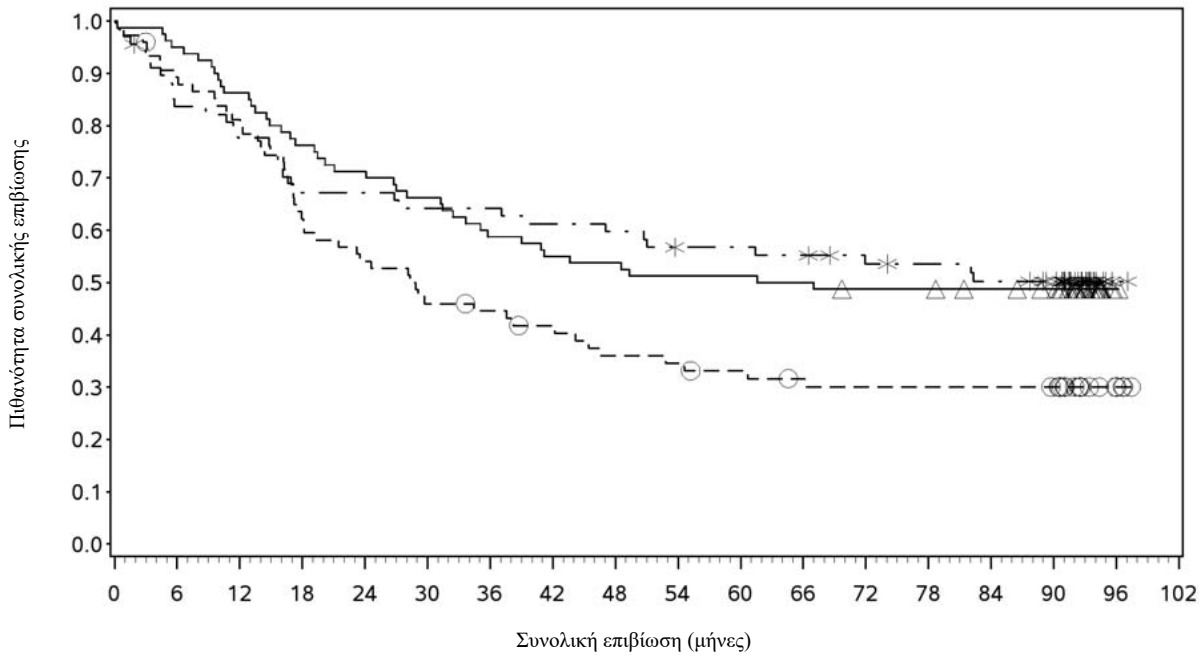
Ipilimumab (συμβάντα: 157/202), διάμεση τιμή και 95% CI: 18,40 μήνες (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64, 1,07)

Έκφραση PD-L1 ≥ 5%



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 33/68), διάμεση τιμή και 95% CI: N.A. (39,06, N.A.)

---Δ--- Nivolumab (συμβάντα: 41/80), διάμεση τιμή και 95% CI: 64,28 μήνες (33,64, N.A.)

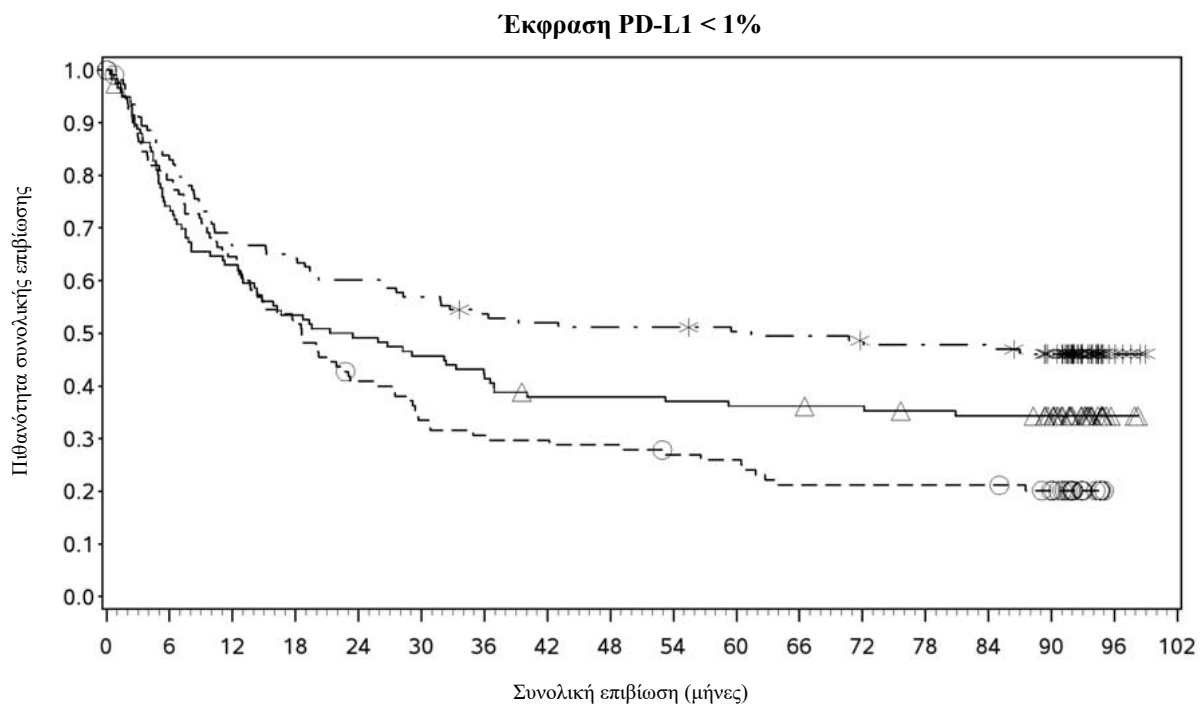
---Ο--- Ipilimumab (συμβάντα: 51/75), διάμεση τιμή και 95% CI: 28,88 μήνες (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39, 0,94)

Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41, 0,93)

Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63, 1,57)

Εικόνα 7: Συνολική επιβίωση σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1: οριακή τιμή 1% (CA209067) - Ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 90 μήνες



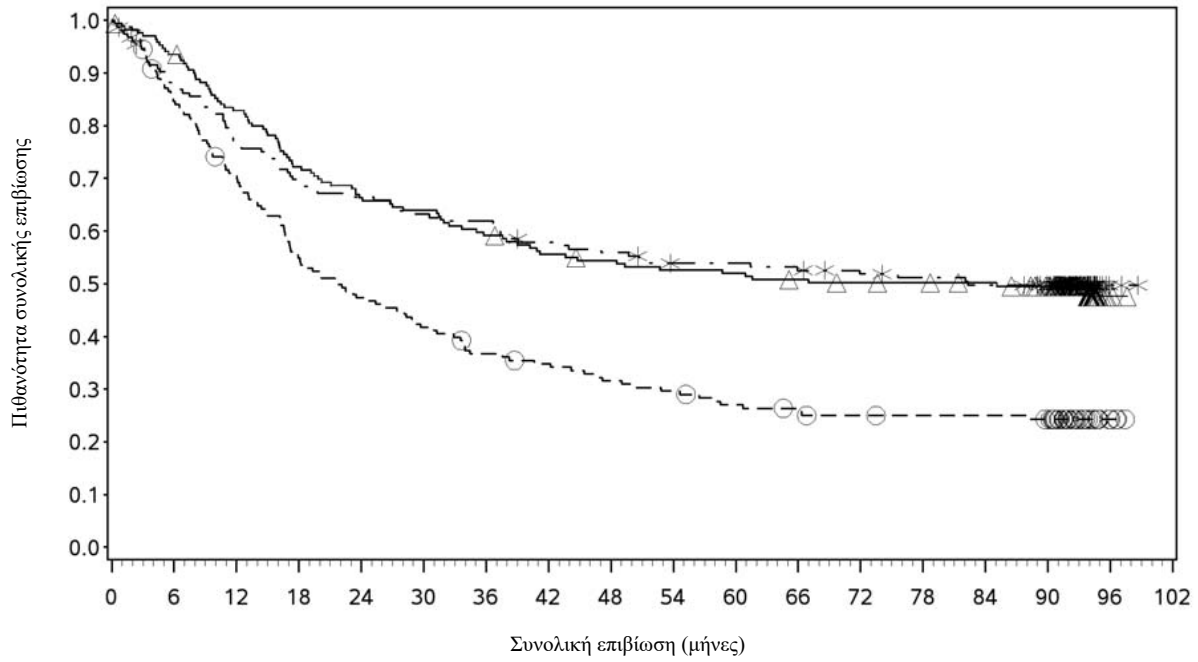
Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 66/123), διάμεση τιμή και 95% CI: 61,44 (26,45, N.A.)
 —△— Nivolumab (συμβάντα: 76/117), διάμεση τιμή και 95% CI: 23,46 μήνες (13,01, 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (συμβάντα: 87/113), διάμεση τιμή και 95% CI: 18,56 μήνες (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40, 0,76)
 Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57, 1,05)
 Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51, 0,99)

Έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (συνβάντα: 76/155), διάμεση τιμή και 95% CI: 82,30 (39,06, N.A.)
 ---Δ--- Nivolumab (συνβάντα: 86/171), διάμεση τιμή και 95% CI: 85,09 μήνες (39,00, N.A.)
 ---Ο--- Ipilimumab (συνβάντα: 121/164), διάμεση τιμή και 95% CI: 21,49 μήνες (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39, 0,70)
 Nivolumab έναντι ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39, 0,69)
 Nivolumab+ipilimumab έναντι nivolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74, 1,37)

Η ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης για την ανάλυση του ORR ήταν 90 μήνες. Οι ανταποκρίσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Αντικειμενική ανταπόκριση (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Αντικειμενική ανταπόκριση	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Λόγος πιθανοτήτων (έναντι ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Σταθερή νόσος (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Διάρκεια ανταπόκρισης			
Διάμεση (εύρος), μήνες	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Ποσοστό με διάρκεια ≥ 12 μήνες	68%	73%	44%
Ποσοστό με διάρκεια ≥ 24 μήνες	58%	63%	30%
ORR (95% CI) σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
$\geq 5\%$	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
$\geq 1\%$	65% (56,4, 72) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

Και τα δύο σκέλη που περιείχαν το nivolumab επέδειξαν σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την PFS και την OS και μεγαλύτερο ORR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ipilimumab. Τα παρατηρούμενα αποτελέσματα για την PFS στους 18 μήνες παρακολούθησης και τα αποτελέσματα για το ORR και την OS στους 28 μήνες παρακολούθησης καταδείχθηκαν σταθερά σε όλες τις υποομάδες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων με βάση την αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, την κατάσταση ως προς το BRAF, το στάδιο M, την ηλικία, το ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο και το αρχικό επίπεδο της LDH. Αυτή η παρατήρηση διατηρήθηκε στα αποτελέσματα για την OS με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 90 μήνες.

Στους 131 ασθενείς που διέκοψαν το συνδυασμό λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας έπειτα από 28 μήνες παρακολούθησης, το ORR ήταν 71% (93/131), ενώ το 20% (26/131) πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση και η διάμεση OS δεν επετεύχθη.

Και τα δύο σκέλη με nivolumab επέδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης σε σύγκριση με το ipilimumab ανεξαρτήτως των επιπέδων έκφρασης του PD-L1. Τα ORR ήταν υψηλότερα για το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab σε σχέση με τη μονοθεραπεία με nivolumab σε όλα τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο (Πίνακας 12) έπειτα από 90 μήνες παρακολούθησης, με τη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση της πλήρους ανταπόκρισης να συσχετίζεται με καλύτερο ποσοστό επιβίωσης.

Έπειτα από 90 μήνες παρακολούθησης, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης για τους ασθενείς με επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο $\geq 5\%$ ήταν 78,19 μήνες (εύρος: 18,07-N.A.) στο σκέλος του συνδυασμού, 77,21 μήνες (εύρος: 26,25-N.A.) στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab, ενώ στο σκέλος του ipilimumab ήταν 31,28 μήνες (εύρος: 6,08-N.A.). Σε επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο <5%, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επετεύχθη (εύρος: 61,93-N.A.) στο σκέλος του

συνδυασμού, ήταν 90,84 μήνες (εύρος: 50,43-N.A.) στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab, ενώ στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab ήταν 19,25 μήνες (εύρος: 5,32-47,44).

Δεν μπορεί να καθιερωθεί σαφές όριο έκφρασης του PD-L1 κατά την εξέταση των σχετικών καταληκτικών σημείων ανταπόκρισης του όγκου και της PFS και της OS. Τα αποτελέσματα διερευνητικών πολυπαραμετρικών αναλύσεων κατέδειξαν άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών και του όγκου (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, στάδιο M, αρχική LDH, κατάσταση ως προς τη μετάλλαξη BRAF, κατάσταση ως προς το PD-L1 και φύλο) τα οποία μπορεί να συμβάλουν στην έκβαση ως προς την επιβίωση.

Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την κατάσταση ως προς το BRAF:

Έπειτα από 90 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab είχαν διάμεση PFS 16,76 μήνες (95% CI: 8,28, 32,0) και 11,7 μήνες (95% CI: 7,0, 19,32) ενώ οι ασθενείς στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab είχαν διάμεση PFS 5,62 μήνες (95% CI: 2,79, 9,46) και 8,18 μήνες (95% CI: 5,13, 19,55), αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη μονοθεραπείας με ipilimumab είχαν διάμεση PFS 3,09 μήνες (95% CI: 2,79, 5,19) και 2,83 μήνες (95% CI: 2,76, 3,06), αντίστοιχα.

Έπειτα από 90 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab είχαν ORR 67,0% (95% CI: 57,0, 75,9, n = 103) και 54,0% (95% CI: 47,1, 60,9, n = 211), ενώ εκείνοι στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab είχαν ORR 37,87% (95% CI: 28,2, 48,1, n = 98) και 48,2% (95% CI: 41,4, 55,0, n = 218), αντίστοιχα. Οι ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και οι ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη μονοθεραπείας με ipilimumab είχαν ORR 23,0% (95% CI: 15,2, 32,5; n = 100) και 17,2% (95% CI: 12,4, 22,9, n = 215).

Έπειτα από 90 μήνες παρακολούθησης, στους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] η διάμεση OS δεν επετεύχθη στο σκέλος του συνδυασμού ενώ στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab ήταν 45,5 μήνες. Η διάμεση OS για τους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab ήταν 24,6 μήνες. Στους ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου η διάμεση OS ήταν 39,06 μήνες στο σκέλος του συνδυασμού, 34,37 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με nivolumab και 18,5 μήνες στο σκέλος της μονοθεραπείας με ipilimumab. Οι HR για την OS για το συνδυασμό nivolumab και ipilimumab έναντι της μονοθεραπείας με nivolumab ήταν 0,66 (95% CI: 0,44, 0,98) για τους ασθενείς που ήταν θετικοί στη μετάλλαξη BRAF[V600] και 0,95 (95% CI: 0,74, 1,22) για τους ασθενείς με BRAF φυσικού τύπου.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 2 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και του ipilimumab (CA209069)

Η CA209069 ήταν μία τυχαιοποιημένη, Φάσης 2, διπλά τυφλή μελέτη που συνέκρινε το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab με τη μονοθεραπεία με ipilimumab σε 142 ασθενείς με προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό) μελάνωμα και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με τη μελέτη CA209067 και η κύρια ανάλυση διεξήχθη σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου (77% των ασθενών). Το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR ήταν 61% (95% CI: 48,9, 72,4) στο σκέλος του συνδυασμού (n = 72) έναντι 11% (95% CI: 3,0, 25,4) για το σκέλος του ipilimumab (n = 37). Τα εκτιμώμενα ποσοστά της OS στα 2 και 3 έτη ήταν 68% (95% CI: 56, 78) και 61% (95% CI: 49, 71), αντίστοιχα, για το συνδυασμό (n = 73) και 53% (95% CI: 36, 68) και 44% (95% CI: 28, 60), αντίστοιχα, για το ipilimumab (n = 37).

Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του nivolumab έναντι εικονικού φαρμάκου (CA20976K)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 480 mg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών με μελάνωμα το οποίο έχει εξαιρεθεί πλήρως αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA20976K). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG οι οποίοι είχαν ιστολογικά

επιβεβαιωμένο μελάνωμα Σταδίου IIB ή IIC σύμφωνα με την 8^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), το οποίο είχε εξαιρεθεί πλήρως χειρουργικά. Για την ένταξη στη μελέτη, ήταν υποχρεωτική η πλήρης εξαίρεση του πρωτοπαθούς μελανώματος με αρνητικά όρια εκτομής και αρνητική βιοψία φρουρού λεμφαδένα εντός 12 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση της έκφρασης PD-L1 στον όγκο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα, μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα ή μελάνωμα του βλεννογόνου, ενεργή αυτοάνοση νόσο, οποιαδήποτε πάθηση για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται συστηματική θεραπεία είτε με κορτικοστεροειδή (≥ 10 mg ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) είτε με άλλη ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή, καθώς και ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για το μελάνωμα εκτός της χειρουργικής επέμβασης.

Συνολικά 790 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) προκειμένου να λάβουν είτε nivolumab (n = 526) χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών στα 480 mg κάθε 4 εβδομάδες είτε εικονικό φάρμακο (n = 264) για διάστημα έως 1 έτους ή μέχρι υποτροπής της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε βάσει κατηγορίας T (T3b έναντι T4a έναντι T4b) κατά AJCC, 8^η έκδοση. Αξιολογήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 26 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των ετών 1-3 και κάθε 52 εβδομάδες από τα 3 έτη έως τα 5 έτη. Το πρωταρχικό σημείο έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS). Η RFS, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, ορίστηκε ως το διάστημα ανάμεσα στην ημερομηνία της τυχαιοποίησης και την ημερομηνία εμφάνισης της πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση), νέου πρωτοπαθούς μελανώματος ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε πρώτα. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DMFS).

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά εξισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 19-92), το 61% ήταν άνδρες και το 98% ήταν λευκοί. Η αρχική βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (94%) ή 1 (6%). Το εξήντα τοις εκατό είχε νόσο σταδίου IIB και το 40% νόσο σταδίου IIC.

Σε μία κύρια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 7,8 μηνών) καταδείχτηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS με το nivolumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με HR 0,42 (95% CI: 0,30, 0,59, τιμή p < 0,0001). Σε μια επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση RFS (ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 15,6 μήνες), το nivolumab συνέχισε να καταδεικνύει βελτίωση της RFS με HR 0,53 (95% CI: 0,40, 0,71). Τα δεδομένα για την OS δεν ήταν ώριμα. Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τις αναλύσεις με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 15,6 μήνες συνοψίζονται στον Πίνακα 13 και στην Εικόνα 8.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA20976K)

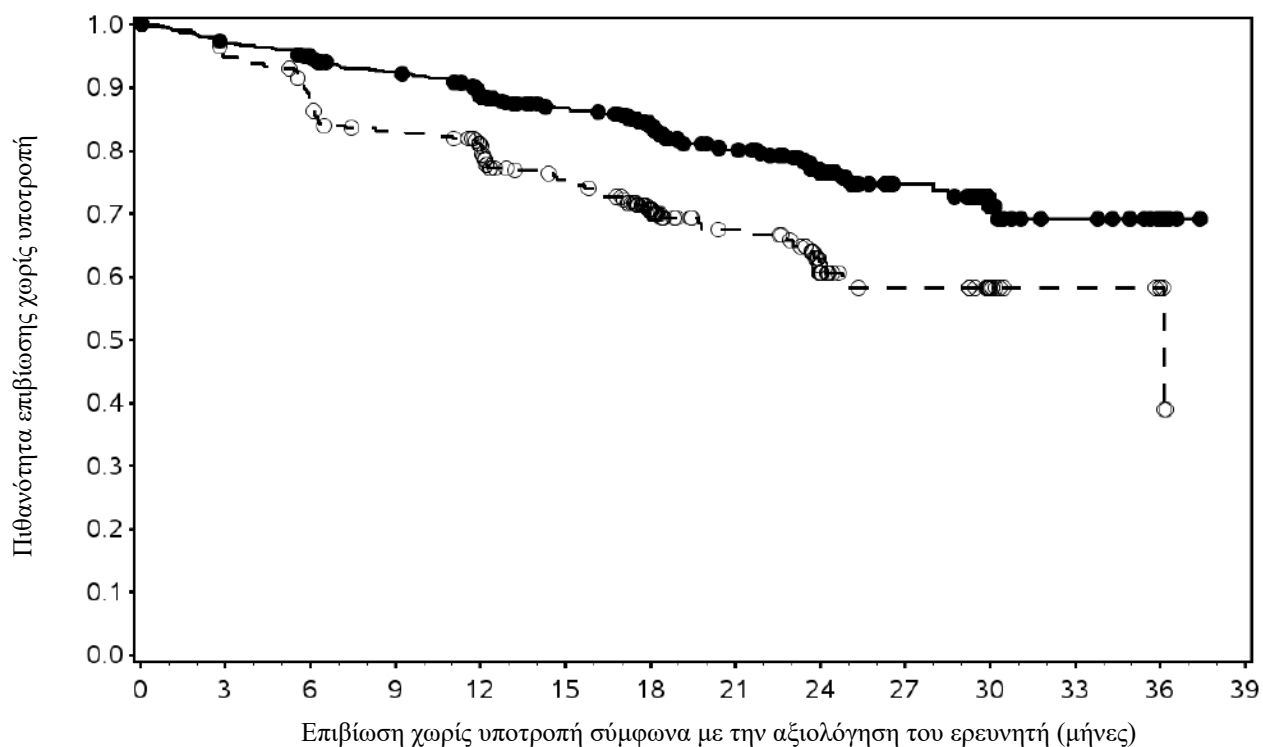
	nivolumab (n = 526)	εικονικό φάρμακο (n = 264)
Επιβίωση χωρίς υποτροπή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 15,6 μηνών		
Επιβίωση χωρίς υποτροπή		
Συμβάντα	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Αναλογία κινδύνου ^α 95% CI		0,53 (0,40, 0,71)
Διάμεση τιμή (95% CI) μήνες	NR	36,14 (24,77, NR)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες ^β	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Ποσοστό (95% CI) στους 18 μήνες ^β	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^α Βάσει διαστρωματομένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

Το όφελος για την RFS ήταν συνεπές μεταξύ των βασικών υποομάδων, οι οποίες περιελάμβαναν στάδιο νόσου, κατηγορία T και ηλικία.

Εικόνα 8: Επιβίωση χωρίς υποτροπή (CA20976K)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Εικονικό φάρμακο	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (συμβάντα: 102/526), διάμεση τιμή και 95% CI: NR
- Εικονικό φάρμακο (συμβάντα: 84/264), διάμεση τιμή και 95% CI: 36,14 (24,77, NR)
- Nivolumab έναντι εικονικού φαρμάκου – HR (95% CI): 0,53 (0,40, 0,71)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 21 Φεβρουαρίου 2023, ελάχιστη παρακολούθηση 15,6 μηνών

Δεδομένα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ήταν διαθέσιμα για 302/790 (38,2%) τυχαιοποιημένους ασθενείς (36,3% και 42,0% στα σκέλη nivolumab και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα), καθώς η έκφραση του PD-L1 δεν ήταν παράγοντας στρωματοποίησης για τυχαιοποίηση. Οι διερευνητικές αναλύσεις RFS μέσω έκφρασης του PD-L1 εμφάνισαν HR για το nivolumab έναντι του εικονικού φαρμάκου της τάξεως του 0,43 (95% CI: 0,22, 0,84) σε ασθενείς (N = 167) με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (95% CI: 0,44, 1,54) σε ασθενείς (N = 135) με έκφραση του PD-L1 $< 1\%$ και 0,50 (95% CI: 0,34, 0,73) σε ασθενείς (N = 488) με απροσδιόριστη/μη αναφερθείσα/μη αξιολογήσιμη έκφραση του PD-L1.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του nivolumab έναντι του ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ασθενών με μελάνωμα το οποίο έχει εξαιρεθεί πλήρως αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (CA209238). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μελάνωμα Σταδίου ΙΙΒ/Γ ή Σταδίου ΙV σύμφωνα με την 7^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), το οποίο έχει εξαιρεθεί πλήρως χειρουργικά. Σύμφωνα με την 8^η έκδοση της AJCC, αυτό αντιστοιχεί σε ασθενείς με συμμετοχή λεμφαδένων ή μεταστάσεις. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με προηγούμενη αυτοάνοση νόσο και οποιαδήποτε πάθηση για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή (≥ 10 mg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου ημερησίως) ή άλλη ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή, καθώς επίσης και οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για το μελάνωμα (εκτός από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, επικουρική ακτινοθεραπεία μετά από

νευροχειρουργική εξαίρεση εστιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προηγούμενη επικουρική θεραπεία με ιντερφερόνη που είχε ολοκληρωθεί σε διάστημα ≥ 6 μηνών πριν από την τυχαιοποίηση) ή προηγούμενη θεραπεία με αντίσωμα anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ή anti CTLA-4 (συμπεριλαμβανομένου του ipilimumab ή οποιουδήποτε άλλου αντισώματος ή φαρμάκου που στοχεύει ειδικά τα μονοπάτια συνδιέγερσης ή ελέγχου των T-κυττάρων) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 906 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν nivolumab 3 mg/kg (n = 453) χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες ή ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες ξεκινώντας την εβδομάδα 24 για έως 1 έτος. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανάλογα με την έκφραση του PD-L1 ($\geq 5\%$ έναντι $< 5\%$ /απροσδιόριστης έκφρασης) και το στάδιο της νόσου σύμφωνα με σύστημα σταδιοποίησης της AJCC. Οι αξιολογήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 12 εβδομάδες για τα πρώτα 2 έτη και εν συνεχεία κάθε 6 μήνες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS). Η RFS, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, ορίστηκε ως το διάστημα ανάμεσα στην ημερομηνία της τυχαιοποίησης και την ημερομηνία εμφάνισης της πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση), νέου πρωτοπαθούς μελανώματος ή θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε πρώτα.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά εξισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 18-86), το 58% ήταν άνδρες και το 95% ήταν λευκοί. Η αρχική βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (90%) ή 1 (10%). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου III κατά AJCC (81%) και 19% είχαν νόσο Σταδίου IV. Το 48% των ασθενών είχαν μακροσκοπική συμμετοχή λεμφαδένων και το 32% εξέλκωση του όγκου. Το 42% των ασθενών ήταν θετικοί ως προς τη μετάλλαξη BRAF V600, ενώ το 45% είχαν φυσικού τύπου BRAF και το 13% είχαν άγνωστη κατάσταση ως προς το BRAF. Για την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, 34% των ασθενών είχαν έκφραση του PD-L1 $\geq 5\%$ και 62% είχαν $< 5\%$ όπως προσδιορίστηκε με μία δοκιμασία της κλινικής μελέτης. Μεταξύ των ασθενών με ποσοτικά προσδιορίσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο, η κατανομή των ασθενών ήταν εξισορροπημένη στις ομάδες θεραπείας. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Σε μία κύρια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών) καταδείχτηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS με το nivolumab σε σύγκριση με το ipilimumab με HR 0,65 (97,56% CI: 0,51, 0,83, τιμή p διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank $< 0,0001$). Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση της RFS, με ελάχιστη παρακολούθηση 24 μηνών, επιβεβαιώθηκε βελτίωση της RFS με HR of 0,66 (95% CI: 0,54, 0,81, $p < 0,0001$) και τα δεδομένα για την OS δεν ήταν ώριμα. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα με ελάχιστη παρακολούθηση 36 μηνών (προκαθορισμένη τελική ανάλυση της RFS) και 48 μηνών (προκαθορισμένη τελική ανάλυση της OS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 14 και στις Εικόνες 9 και 10 (πληθυσμός όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών).

Πίνακας 14: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209238)

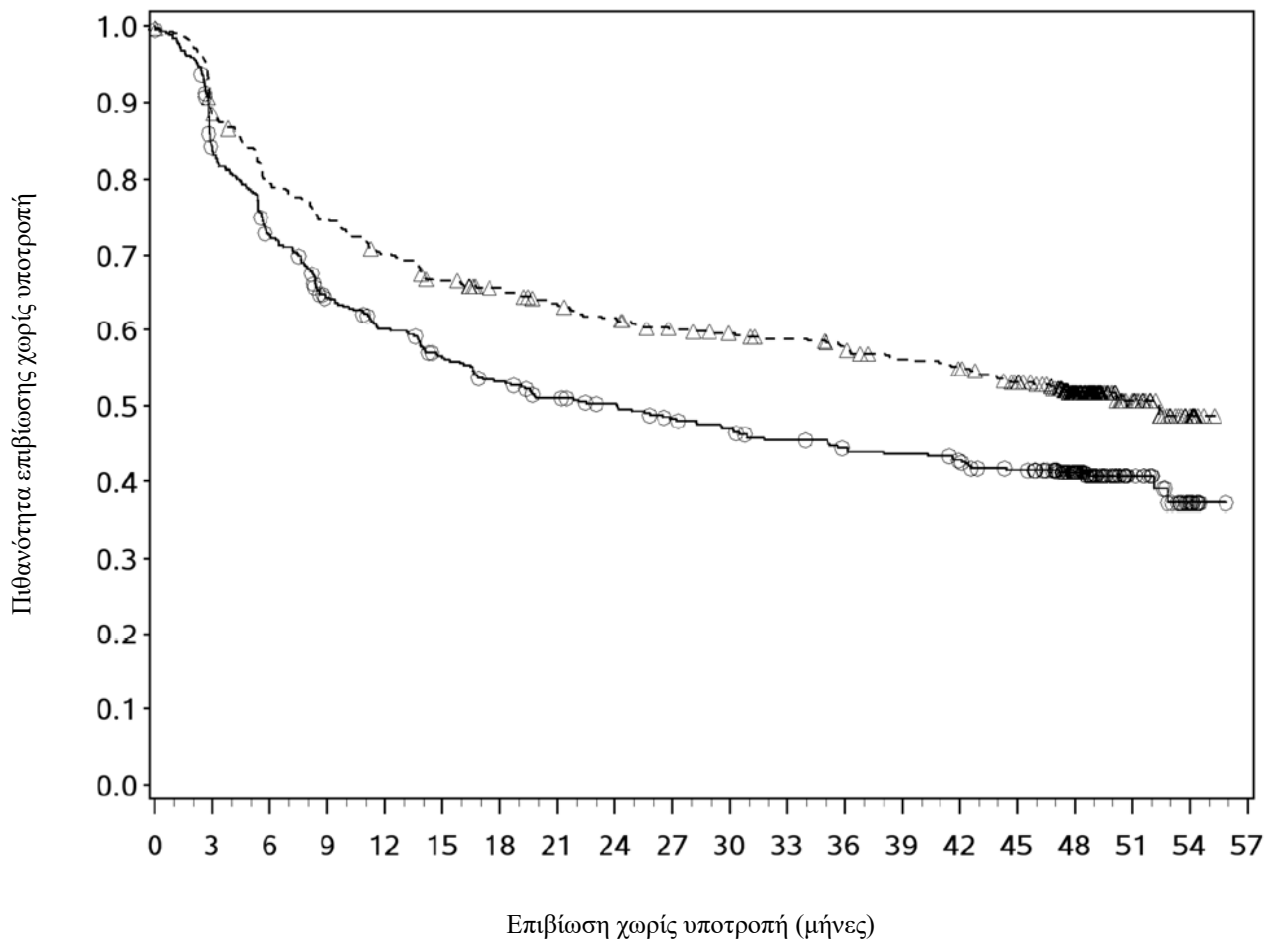
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Τελική προκαθορισμένη ανάλυση		
Επιβίωση χωρίς υποτροπή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 36 μηνών		
Συμβάντα	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Αναλογία κινδύνου ^a		0,68
95% CI		(0,56, 0,82)
Τιμή p		p<0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI) μήνες	NR (38,67, NR)	24,87 (16,62, 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Επιβίωση χωρίς υποτροπή με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 48 μηνών		
Συμβάντα	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Αναλογία κινδύνου ^α 95% CI		0,71 (0,60, 0,86)
Διάμεση τιμή (95% CI) μήνες	52,37 (42,51, NR)	24,08 (16,56, 35,09)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Ποσοστό (95% CI) στους 18 μήνες	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Ποσοστό (95% CI) στους 36 μήνες	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Ποσοστό (95% CI) στους 48 μήνες	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Τελική προκαθορισμένη ανάλυση Συνολική επιβίωση με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 48 μηνών		
Συμβάντα	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Αναλογία κινδύνου ^α 95,03% CI Τιμή p		0,87 (0,66, 1,14) 0,3148
Διάμεση τιμή (95% CI) μήνες	Δεν επετεύχθη	Δεν επετεύχθη
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Ποσοστό (95% CI) στους 18 μήνες	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Ποσοστό (95% CI) στους 36 μήνες	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Ποσοστό (95% CI) στους 48 μήνες	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^α Υπολογίστηκε με χρήση ενός στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

Με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 36 μηνών, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της RFS για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του nivolumab, σε σύγκριση με το σκέλος του ipilimumab 10 mg/kg. Το όφελος ως προς την RFS καταδείχθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο, της κατάστασης του BRAF και του σταδίου της νόσου. Με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 48 μηνών, όπως φαίνεται στην Εικόνα 9, η μελέτη συνέχισε να καταδεικνύει βελτίωση της RFS στο σκέλος του nivolumab, σε σύγκριση με το σκέλος του ipilimumab. Το όφελος ως προς την RFS διατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες.

Εικόνα 9: Επιβίωση χωρίς υποτροπή (CA209238)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Nivolumab

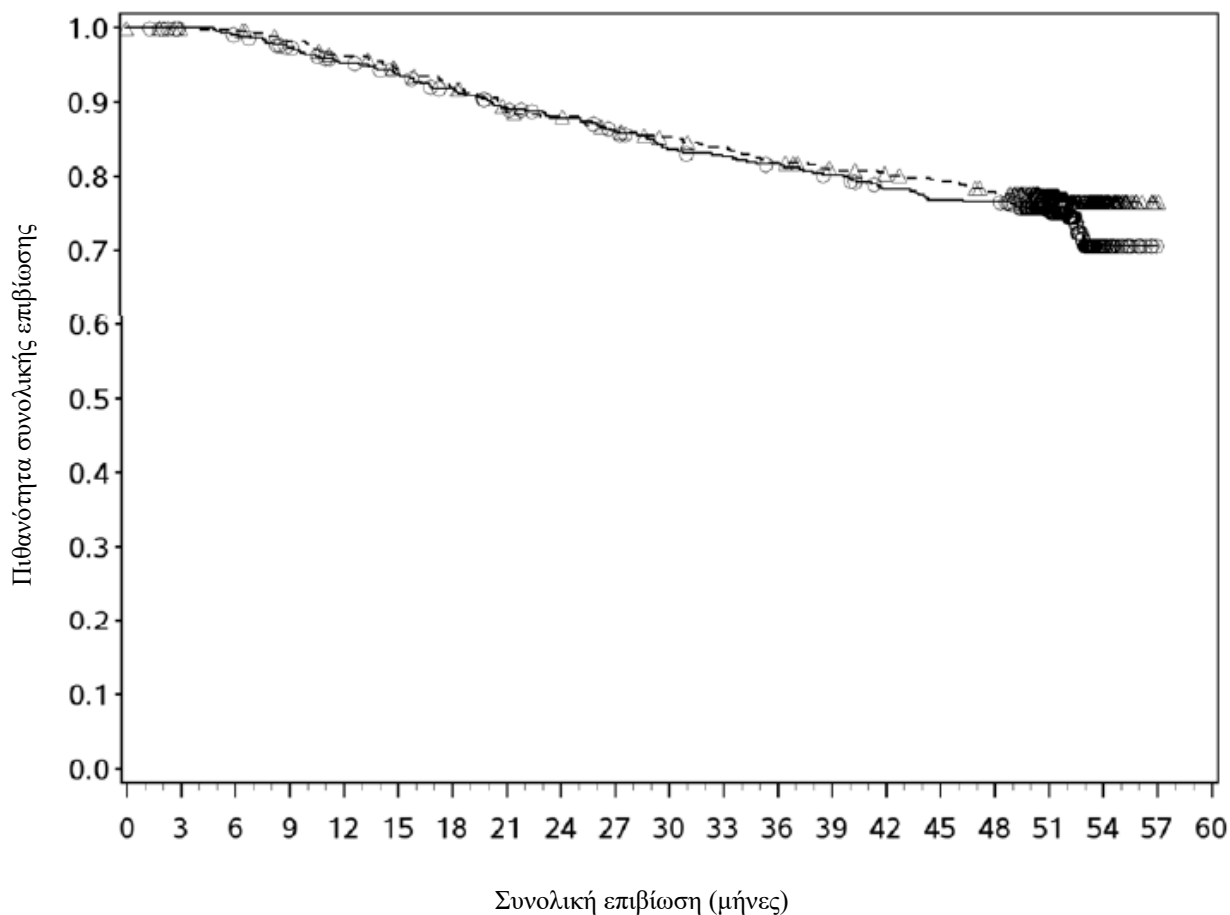
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Εικόνα 10: Συνολική επιβίωση (CA209238)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

---Δ--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Με ελάχιστη παρακολούθηση 48 μηνών, όπως φαίνεται στην Εικόνα 10, η διάμεση OS δεν επετεύχθη σε καμία από τις δύο ομάδες (HR = 0,87, 95,03% CI: 0,66, 1,14, τιμή p: 0,3148). Τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση επηρεάζονται από τις επιδράσεις των αποτελεσματικών επακόλουθων αντικαρκινικών θεραπειών. Επακόλουθη συστηματική θεραπεία ελήφθη από το 33% και το 42% των ασθενών στα σκέλη του nivolumab και του ipilimumab, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με anti-PD1, της θεραπείας με αντίσωμα anti-CTLA-4 ή άλλης ανοσοθεραπείας) ελήφθη από το 23% και το 34% των ασθενών στα σκέλη του nivolumab και του ipilimumab, αντίστοιχα.

Η ποιότητα ζωής (QoL) με το nivolumab παρέμεινε σταθερή και κοντά στις αρχικές τιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως αξιολογήθηκε με αξιόπιστες και έγκυρες κλίμακες όπως το QLQ-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC), καθώς και ο δείκτης ωφελιμότητας και η οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) του EQ-5D.

Νεοεπικουρική θεραπεία του NSCLC

Τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη φάσης 3 του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα (CA209816)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για 3 κύκλους αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209816). Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0 ή 1, μετρήσιμη νόσο (βάσει των κριτηρίων RECIST έκδοση 1.1), των οποίων οι όγκοι ήταν χειρουργικά εξαιρέσιμοι, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο NSCLC Σταδίου IB (≥ 4 cm), II ή IIIA [(σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης της 7^{ης} έκδοσης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) / της Ένωσης για το Διεθνή Έλεγχο του Καρκίνου (UICC)].

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής προσδιορίζουν ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής που περιλαμβάνονται στη θεραπευτική ένδειξη και αντικατοπτρίζουν πληθυσμό ασθενών με νόσο Σταδίου II-IIIΑ σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης της 7^{ης} έκδοσης της AJCC/UICC: οποιοσδήποτε ασθενής με μέγεθος όγκου ≥ 5 cm, οποιοσδήποτε ασθενής με νόσο N1 ή N2 (ανεξάρτητα από το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου), ασθενείς με πολλαπλά οζίδια όγκου είτε στον ίδιο λοβό είτε σε διαφορετικούς ομόπλευρους λοβούς, ασθενείς με όγκους που είναι διηθητικοί των θωρακικών δομών (διηθούν απευθείας τον σπλαχνικό υπεζωκότα, τον τοιχωματικό υπεζωκότα, το θωρακικό τοίχωμα, το διάφραγμα, το φρενικό νεύρο, τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα, το τοιχωματικό περικάρδιο, το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα) ή όγκους που περιλαμβάνουν τον κύριο βρόγχο ή όγκους που συσχετίζονται με ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα που εκτείνεται στην πυλαία περιοχή ή σε ολόκληρο τον πνεύμονα.

Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν κατάσταση N2 με όγκους που διηθούν επίσης το μεσοθωράκιο, την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, την τραχεία, το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, τον οισοφάγο, το σπονδυλικό σώμα, την τρόπιδα ή με ξεχωριστό(ά) οζίδιο(α) όγκου σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό.

Οι ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό NSCLC, γνωστές μεταλλάξεις του EGFR ή μεταθέσεις ALK (ο έλεγχος για μεταλλάξεις του EGFR ή μεταθέσεις ALK δεν ήταν υποχρεωτικός κατά την ένταξη στη μελέτη), περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ($\geq 1\%$ έναντι $< 1\%$ ή μη ποσοτικοποιήσιμο), το στάδιο της νόσου (IB/II έναντι IIIA) και το φύλο (άνδρες έναντι γυναικών). Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στον όγκο. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με χρήση της δοκιμασίας PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Συνολικά 358 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n = 179), ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (n = 179). Οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έλαβαν nivolumab 360 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες για έως 3 κύκλους. Οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως 3 κύκλους. Η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αποτελείτο από επιλεγμένη από τον ερευνητή πακλιταξέλη 175 mg/m² ή 200 mg/m² και καρβοπλατίνη AUC 5 ή AUC 6 (οποιοσδήποτε ιστολογικός τύπος), πεμετρεξίδη 500 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² (ιστολογικός τύπος εκ μη πλακωδών κυττάρων), ή γεμισιταβίνη 1000 mg/m² ή 1250 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² (ιστολογικός τύπος εκ πλακωδών κυττάρων). Στο σκέλος της χημειοθεραπείας, δύο πρόσθετες επιλογές θεραπευτικού σχήματος περιελάμβαναν βινορελμπίνη 25 mg/m² ή 30 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m², ή δοσεταξέλη 60 mg/m² ή 75 mg/m² και σισπλατίνη 75 mg/m² (οποιοσδήποτε ιστολογικός τύπος).

Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη, εντός 14 ημερών από τη χειρουργική επέμβαση, κάθε 12 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για 2 έτη και εν συνεχεία κάθε 6 μήνες για 3 έτη και ετησίως για 5 έτη έως την υποτροπή ή την εξέλιξη της νόσου. Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση (EFS) με βάση την αξιολόγηση BICR και το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) μέσω τυφλοποιημένης ανεξάρτητης παθολογοανατομικής επανεξέτασης (BICR). Η OS ήταν βασικό δευτερεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας και τα διερευνητικά καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την εφικτότητα της χειρουργικής επέμβασης.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς στον πληθυσμό ITT ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 34-84), ενώ το 51% των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών, το 7% των ασθενών ήταν ≥ 75 ετών, το 50% των ασθενών ήταν Ασιάτες, το 47% ήταν λευκοί και το 71% ήταν άνδρες. Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (67%) ή 1 (33%), το 50% των ασθενών είχαν PD-L1 $\geq 1\%$ και το 43% είχαν PD-L1 $< 1\%$, το 5% είχαν νόσο Σταδίου IB, το 17% είχαν νόσο Σταδίου IIA, το 13% είχαν νόσο Σταδίου IIB και το 64% είχαν νόσο Σταδίου IIIA, το 51% είχαν ιστολογικό τύπο εκ πλακωδών κυττάρων και το 49% είχαν ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων, ενώ το 89% ήταν πρώην/νυν καπνιστές. Οριστική χειρουργική επέμβαση διεξήχθη στο 83% των ασθενών στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και στο 75% των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Το 14,8% των ασθενών στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και το 25% των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν επικουρική συστηματική θεραπεία.

Στην τελική ανάλυση pCR και στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση EFS (ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 21 μηνών), σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, καταδείχτηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της pCR και της EFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μεμονωμένα. Το ποσοστό ανταπόκρισης pCR ήταν 24% στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 2,2% στο σκέλος χημειοθεραπείας (διαφορά του pCR 21,6, 99% CI: 13,0, 30,3, λόγος πιθανοτήτων του pCR 13,9, 99% CI: 3,49, 55,75, διαστρωματωμένη τιμή- $p < 0,0001$). Η διάμεση EFS ήταν 31,6 μήνες στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 20,8 μήνες στο σκέλος χημειοθεραπείας (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43, 0,91, τιμή- p διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank 0,0052). Η HR για την OS ήταν 0,57 (99,67% CI: 0,30, 1,07) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας.

Διερευνητική ανάλυση υποομάδων κατά έκφραση του PD-L1 στον όγκο και στάδιο νόσου

Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την υποομάδα ασθενών με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και στάδιο νόσου II-IIIΑ από μια διερευνητική ανάλυση με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 32,9 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ* (CA209816)

	nivolumab + χημειοθεραπεία (n = 81)	χημειοθεραπεία (n = 86)
Ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση βάσει BICR		
Συμβάντα	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)		0,49 (0,29, 0,83)
Διάμεση τιμή (μήνες) ^β (95% CI)	NR (44,42, NR)	26,71 (13,40, NR)

	nivolumab + χημειοθεραπεία (n = 81)	χημειοθεραπεία (n = 86)
Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση βάσει BICR		
Ανταποκρίσεις	26 (32,1%)	2 (2,3%)
95% CI ^γ	(22,2, 43,4)	(0,3, 8,1)
Διαφορά pCR (95% CI) ^δ	29,8% (19,0, 40,7)	

^α Βάσει μη διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^γ Με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.

^δ Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τη μη σταθμισμένη διαφορά υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Newcombe.

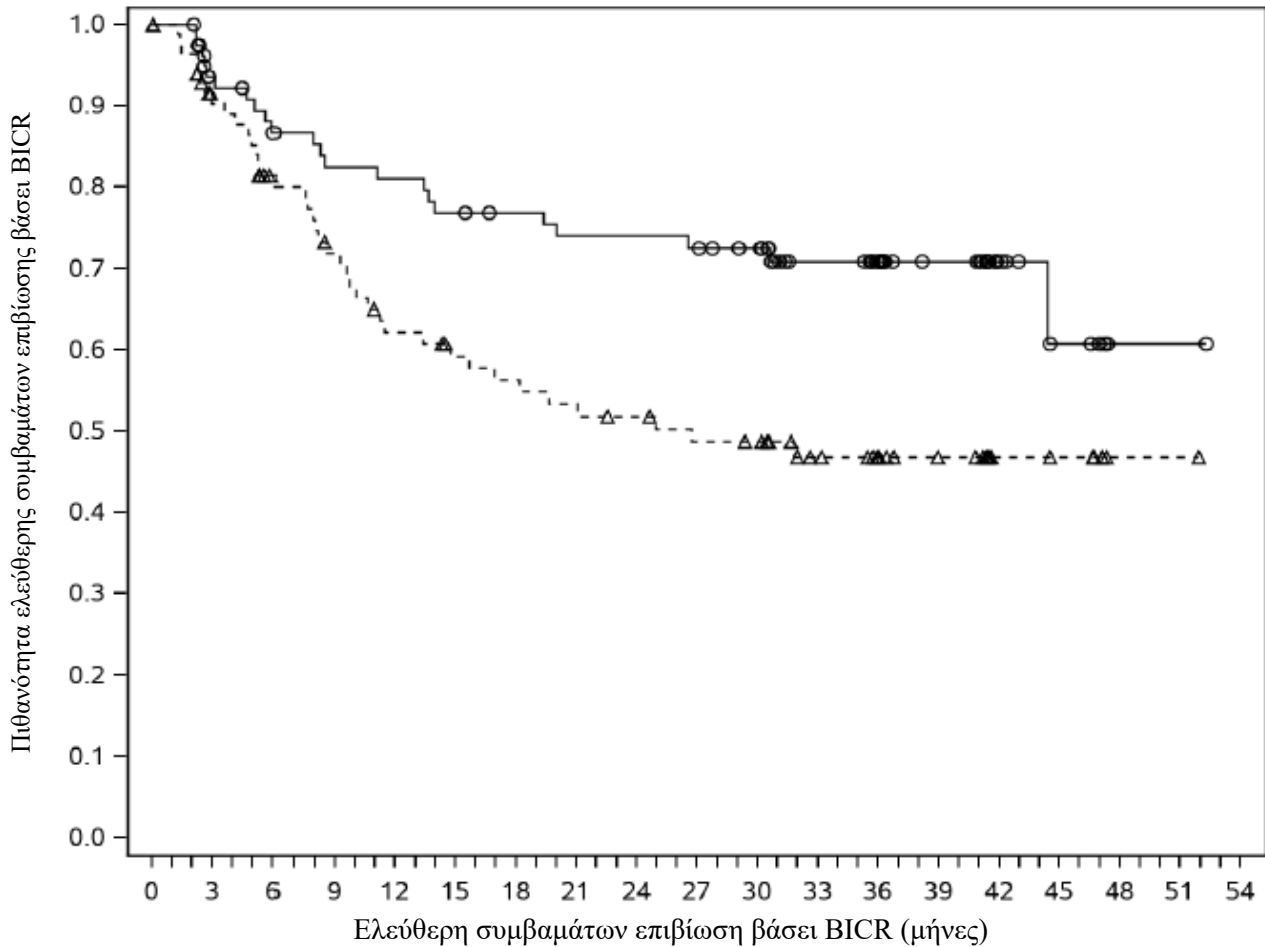
* 7^η έκδοση των κριτηρίων σταδιοποίησης της AJCC/UICC.

Η ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης για την EFS ήταν 32,9 μήνες, ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 06 Σεπτεμβρίου 2022

Ημερομηνία περικοπής των δεδομένων pCR: 28 Ιουλίου 2020

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την EFS για την υποομάδα ασθενών με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ, με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 32,9 μήνες, παρουσιάζονται στην Εικόνα 11.

Εικόνα 11: Καμπύλες Kaplan-Meier για την EFS για ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ (CA209816)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + χημειοθεραπεία

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

Χημειοθεραπεία

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

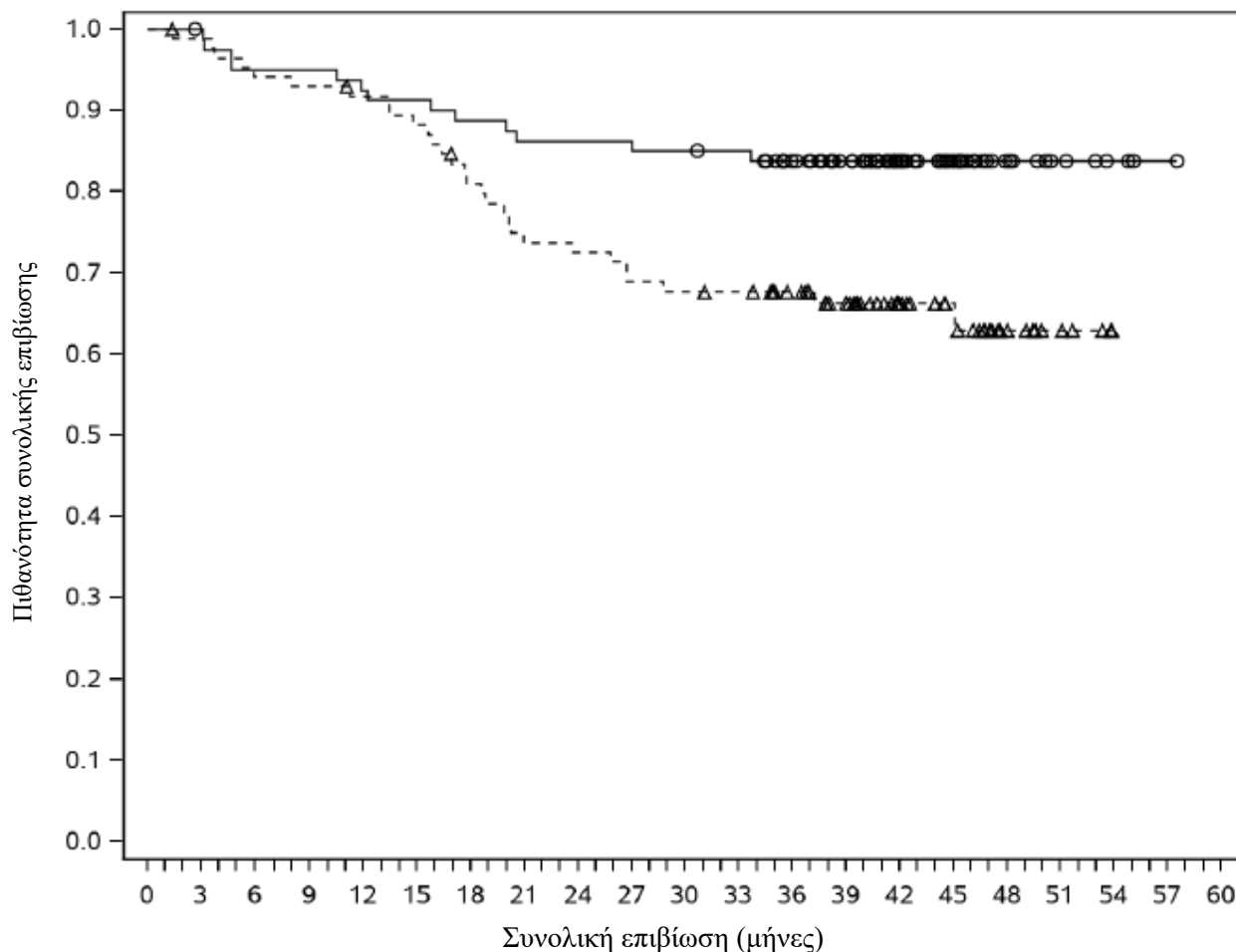
—○— Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 22/81), διάμεση τιμή και 95% CI: NR (44,42, NR)

---△--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 39/86), διάμεση τιμή και 95% CI: 26,71 (13,40, NR)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 06 Σεπτεμβρίου 2022, ελάχιστη παρακολούθηση 32,9 μηνών

Κατά τη στιγμή της επικαιροποιημένης ανάλυσης EFS, διενεργήθηκε μια ενδιάμεση ανάλυση για την OS (ελάχιστη περίοδος παρακολούθησης 32,9 μηνών). Η διερευνητική, περιγραφική HR για την OS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ ήταν 0,43 (95% CI: 0,22, 0,83) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS για την υποομάδα ασθενών με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ, με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 32,9 μηνών, παρουσιάζονται στην Εικόνα 12.

Εικόνα 12: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS για ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ και νόσο σταδίου II-IIIΑ (CA209816)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + χημειοθεραπεία

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

Χημειοθεραπεία

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

—○— Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 13/81), διάμεση τιμή και 95% CI: NR

---△--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 29/86), διάμεση τιμή και 95% CI: NR

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 06 Σεπτεμβρίου 2022, ελάχιστη παρακολούθηση 32,9 μηνών

Πρώτης γραμμής θεραπεία του NSCLC

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας έναντι 4 κύκλων πλατινούχου χημειοθεραπείας (CA2099LA)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και 2 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA2099LA). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ιστολογικά επιβεβαιωμένο εκ μη πλακωδών ή εκ πλακωδών κυττάρων, Σταδίου IV ή υποτροπιάζοντα NSCLC (σύμφωνα με την 7^η έκδοση της ταξινόμησης της Διεθνούς Εταιρείας Μελέτης του Καρκίνου του Πνεύμονα), λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0 ή 1, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντικαρκινική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων EGFR και ALK). Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς τον PD-L1 στον όγκο.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του EGFR ή μεταθέσεις ALK, ενεργές (μη αντιμετωπισθείσες) εγκεφαλικές μεταστάσεις, καρκινωμάτωδη μηνιγγίτιδα, ενεργό αυτοάνοσο

νόσημα ή ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν κατάλληλοι για ένταξη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη και δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειούμενη δόση ισοδύναμων πρεδνιζόνης < 10 mg ημερησίως. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον ιστολογικό τύπο (εκ πλακωδών έναντι εκ μη πλακωδών κυττάρων), το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ($\geq 1\%$ έναντι < 1%) και το φύλο (άνδρες έναντι γυναικών).

Συνολικά 719 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία (n = 361) ή πλατινούχο χημειοθεραπεία (n = 358). Οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία έλαβαν nivolumab 360 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 6 εβδομάδες και πλατινούχο χημειοθεραπεία χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για 2 κύκλους. Οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν πλατινούχο χημειοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους. Οι ασθενείς με ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων μπορούσαν να λάβουν προαιρετικά θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη.

Η πλατινούχος χημειοθεραπεία αποτελείτο από καρβοπλατίνη (AUC 5 ή 6) και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ή σισπλατίνη 75 mg/m² και πεμετρεξίδη 500 mg/m² για NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων ή καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη 200 mg/m² για NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων.

Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για έως 24 μήνες. Η θεραπεία μπορούσε να συνεχιστεί πέραν της εμφάνισης εξέλιξης της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και ο ερευνητής έκρινε ότι αποκομίζει κλινικό όφελος. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος που αποδόθηκε στο ipilimumab επιτράπη να συνεχίσουν μονοθεραπεία με nivolumab. Οι αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης για τους πρώτους 12 μήνες και, εν συνεχεία, κάθε 12 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς της μελέτης CA2099LA ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 26-86), με 51% ηλικίας ≥ 65 ετών και 10% ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (89%) και άνδρες (70%). Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (31%) ή 1 (68%), το 57% των ασθενών είχαν PD-L1 $\geq 1\%$ και το 37% είχαν PD-L1 < 1%, το 31% είχαν ιστολογικό τύπο εκ πλακωδών κυττάρων και το 69% είχαν ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων, το 17% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις και το 86% ήταν πρώην/νυν καπνιστές. Κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγουμένως ανοσοθεραπεία.

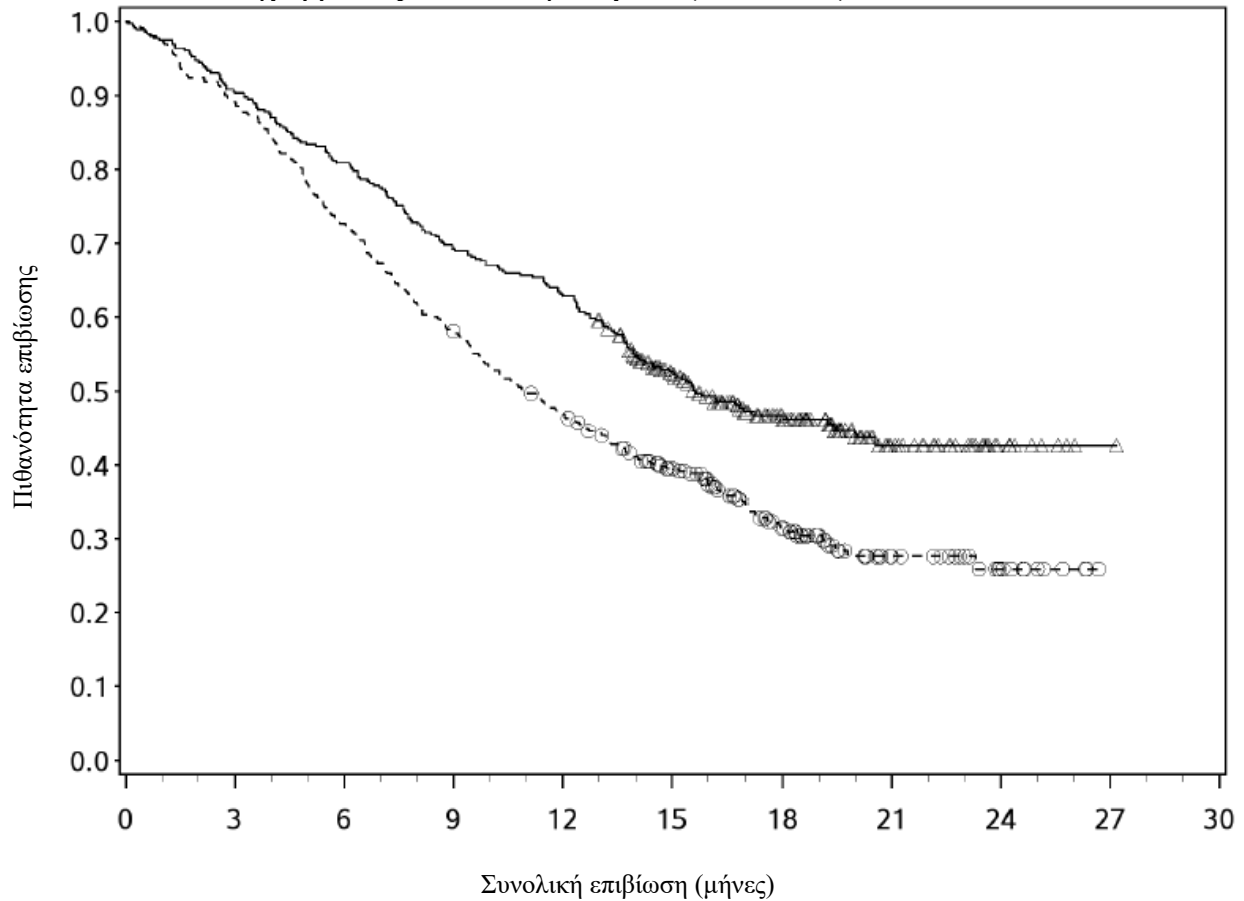
Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη CA2099LA ήταν η OS. Επιπλέον καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS, το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης σύμφωνα με την αξιολόγηση BICR.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην OS, την PFS και το ORR για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και πλατινούχο χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με την πλατινούχο χημειοθεραπεία μεμονωμένα στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 351 συμβάντα (87% του προγραμματισμένου αριθμού συμβάντων για την τελική ανάλυση). Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης για την OS ήταν 8,1 μήνες.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στην Εικόνα 13 (επικαιροποιημένη ανάλυση της OS με ελάχιστη παρακολούθηση 12,7 μηνών) και στον Πίνακα 16 (κύρια ανάλυση με ελάχιστη παρακολούθηση 8,1 μηνών).

Μία επικαιροποιημένη ανάλυση της αποτελεσματικότητας διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 12,7 μηνών (βλ. Εικόνα 13). Τη στιγμή αυτής της ανάλυσης, η αναλογία κινδύνου για την OS ήταν 0,66 (95% CI: 0,55, 0,80) και η αναλογία κινδύνου για την PFS ήταν 0,68 (95% CI: 0,57, 0,82).

Εικόνα 13: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την OS (CA2099LA)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Χημειοθεραπεία

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 190/361), διάμεση τιμή και 95% CI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 242/358), διάμεση τιμή και 95% CI: 10,91 (9,46, 12,55)

Πίνακας 16: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία (n = 361)	χημειοθεραπεία (n = 358)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Αναλογία κινδύνου (96,71% CI) ^a		0,69 (0,55, 0,87)
Τιμή p διαστρωματομένου ελέγχου log-rank ^b		0,0006
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	80,9 (76,4,84,6)	72,3 (67,4,76,7)

	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία (n = 361)	χημειοθεραπεία (n = 358)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξης της νόσου		
Συμβάντα	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Αναλογία κινδύνου (97,48% CI) ^α		0,70 (0,57, 0,86)
Τιμή p διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank ^γ		0,0001
Διάμεση τιμή (μήνες) ^δ (95% CI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης^ε		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7, 42,9)	90 (25,1%) (20,7, 30,0)
Τιμή p διαστρωματωμένου ελέγχου CMH ^{στ}		0,0003
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI) ^δ	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες ^ζ	74	41

^α Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,0329 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

^γ Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,0252 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

^δ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^ε Ποσοστό με πλήρη ή μερική ανταπόκριση. CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.

^{στ} Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,025 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

^ζ Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Επακόλουθη συστηματική θεραπεία έλαβαν το 28,8% και 41,1% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένων anti-PD-1, anti-PD-L1 και anti-CTLA4) έλαβαν το 3,9% και 27,9% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα.

Στην περιγραφική ανάλυση υποομάδων της μελέτης CA2099LA σε σχέση με τη χημειοθεραπεία, όφελος ως προς την OS καταδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία και είχαν ιστολογικό τύπο εκ πλακωδών κυττάρων (HR [95% CI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) και σε ασθενείς με ιστολογικό τύπο εκ μη πλακωδών κυττάρων (HR [95% CI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Στον Πίνακα 17 συνοψίζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την OS, την PFS και το ORR βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο στις προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων.

Πίνακας 17: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία	χημειοθεραπεία	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία	χημειοθεραπεία	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία	χημειοθεραπεία	nivolumab + ipilimumab + χημειοθεραπεία	χημειοθεραπεία
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% έως 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Αναλογία κινδύνου για την OS (95% CI) ^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)	
Αναλογία κινδύνου για την PFS (95% CI) ^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)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Αναλογία κινδύνου βάσει μη διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

Συνολικά, 70 ασθενείς με NSCLC ηλικίας ≥ 75 εντάχθηκαν στη μελέτη CA2099LA (37 ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία και 33 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας). Εντός αυτής της υποομάδας παρατηρήθηκε HR 1,36 (95% CI: 0,74, 2,52) στην OS και HR 1,12 (95% CI: 0,64, 1,96) στην PFS για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας. Το ORR ήταν 27,0% στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία και 15,2% στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Το 43% των ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών διέκοψαν τη θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab χημειοθεραπεία είναι περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Σε μία ανάλυση υποομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος ως προς την επιβίωση για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Θεραπεία του NSCLC μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη έναντι δοσεταξέλης (CA209017)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ή μεταστατικού NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209017). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω) που εμφάνισαν επιδείνωση της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη ενός διπλού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση πλατινίου σκεύασμα στο παρελθόν και είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοση νόσο, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο θεωρήθηκαν κατάλληλοι προς ένταξη στη μελέτη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη και δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειωμένη δόση < 10 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως.

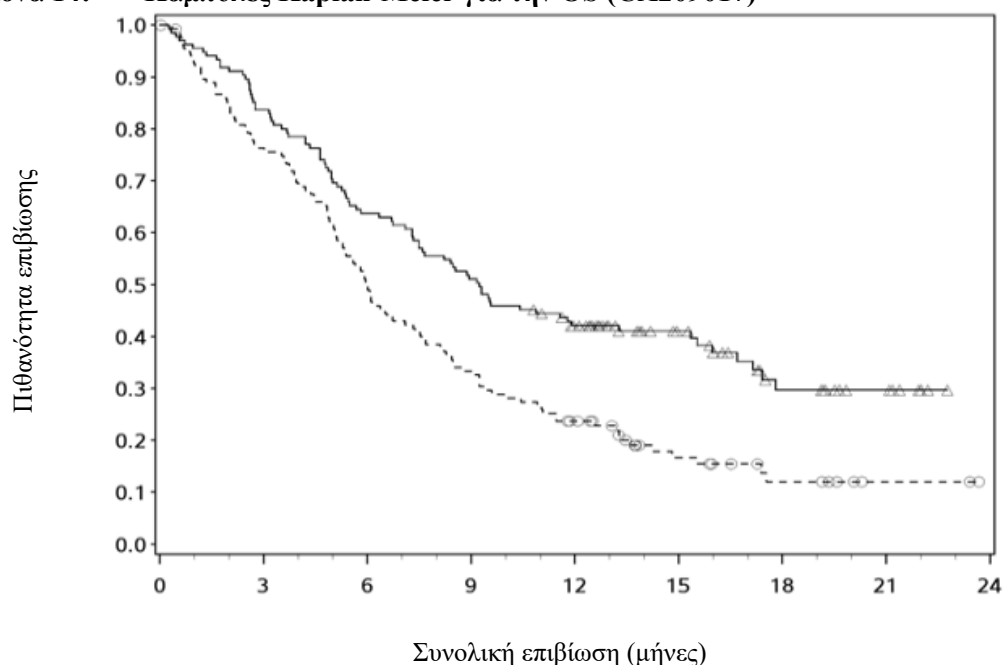
Συνολικά 272 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν είτε nivolumab 3 mg/kg (n = 135) χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ή δοσεταξέλη 75 mg/m² (n = 137) χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρούταν

κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι αξιολογήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα RECIST, έκδοση 1.1, διεξήχθησαν 9 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν μετέπειτα κάθε 6 εβδομάδες. Η κύρια παράμετρος έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Οι κύριες δευτερεύουσες παράμετροι έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR και η PFS. Επιπλέον, οι βελτιώσεις των συμπτωμάτων και η συνολική κατάσταση της υγείας αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το μέσο δείκτη επιβάρυνσης από τα συμπτώματα με βάση τη Βαθμολογία των συμπτωμάτων του καρκίνου του πνεύμονα (LCSS) και την Οπτική Αναλογική Κλίμακα EQ-5D (EQ-VAS), αντίστοιχα.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 39-85) με το 44% να είναι ≥ 65 ετών και το 11% να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (93%) και άνδρες (76%). Το τριάντα ένα τις εκατό είχαν επιδείνωση νόσου που αναφέρθηκε ως η βέλτιστη ανταπόκριση στο πιο πρόσφατο προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα που έλαβαν και το 45% έλαβαν nivolumab εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση του πιο πρόσφατου προηγούμενου θεραπευτικού σχήματος. Η αρχική βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (24%) ή 1 (76%).

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 14.

Εικόνα 14: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209017)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (συμβάντα: 86/135), διάμεση τιμή και 95% CI: 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Δοσεταξέλη (συμβάντα: 113/137), διάμεση τιμή και 95% CI: 6,01 (5,13, 7,33)

Το παρατηρούμενο όφελος ως προς την OS καταδείχθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες των ασθενών. Όφελος ως προς την επιβίωση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς είχαν όγκους που χαρακτηρίστηκαν αρνητικοί ή θετικοί ως προς το PD-L1 (όριο 1%, 5% ή 10% αναφορικά με την έκφραση του PD-L1 στη μεμβράνη των κυττάρων του όγκου). Ωστόσο, ο ρόλος αυτού του βιολογικού δείκτη (έκφραση PD-L1 στον όγκο) δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Με μία κατ' ελάχιστον παρακολούθηση για 62,6 μήνες, το όφελος συνολικής επιβίωσης OS αποδεικνύεται ότι παραμένει σταθερό σε όλες τις υποομάδες.

Η μελέτη CA209017 περιελάμβανε περιορισμένο αριθμό ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών (11 στην ομάδα του nivolumab και 18 στην ομάδα της δοσεταξέλης). Το nivolumab επέδειξε αριθμητικά μικρότερη επίδραση στην OS (HR 1,85, 95% CI: 0,76, 4,51), την PFS (HR = 1,76, 95% CI: 0,77, 4,05) και το ORR (9,1% έναντι 16,7%). Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα στοιχεία.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	δοσεταξέλη (n = 137)
Κύρια ανάλυση		
Ελάχιστη παρακολούθηση: 10,6 μήνες		
Συνολική επιβίωση (OS)		
Συμβάντα	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Αναλογία κινδύνου		0,59
95% CI		(0,43, 0,81)
τιμή p		0,0002
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση		
	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)		2,64 (1,27, 5,49)
Τιμή p		0,0083
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	1 (0,7%)	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Σταθερή νόσος (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	Δεν επετεύχθη (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS)		
Συμβάντα	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Αναλογία κινδύνου		0,62
95% CI		(0,47, 0,81)
τιμή p		< 0,0004
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)

	nivolumab (n = 135)	δοσεταξέλη (n = 137)
Επικαιροποιημένη ανάλυση Ελάχιστη παρακολούθηση: 24,2 μήνες		
Συνολική επιβίωση^a		
Συμβάντα	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Αναλογία κινδύνου		0,62
95% CI		(0,47, 0,80)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση	20,0%	8,8%
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	15,6 (9,7, 22,7)	Όλοι οι ασθενείς είτε είχαν πρόοδο νόσου, είχαν λογοκριθεί ή χαθεί στην παρακολούθηση
Επικαιροποιημένη ανάλυση Ελάχιστη παρακολούθηση: 62,6 μήνες		
Συνολική επιβίωση^a		
Συμβάντα	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Αναλογία κινδύνου		0,62
95% CI		(0,48, 0,79)
Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση	20,0%	8,8%
(95% CI)	(13,6, 27,7)	(4,6, 14,8)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	9,4 (4,8, 15,8)	Όλοι οι ασθενείς είτε είχαν πρόοδο νόσου, είχαν λογοκριθεί ή χαθεί στην παρακολούθηση

^a Έξι ασθενείς (4%) τυχαιοποιημένοι σε δοσεταξέλη πέρασαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μέσω διασταυρούμενης θεραπείας σε λήψη nivolumab.

⁺⁺⁺⁺ Υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

Το ποσοστό βελτίωσης των σχετιζόμενων με τη νόσο συμπτωμάτων, με βάση την LCSS, ήταν παρόμοιο μεταξύ της ομάδας του nivolumab (18,5%) και της ομάδας της δοσεταξέλης (21,2%). Η μέση EQ-VAS αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου και για τις δύο ομάδες θεραπείας, υποδεικνύοντας καλύτερη συνολική κατάσταση της υγείας για τους ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία.

Μονού σκέλους, φάσης 2 μελέτη (CA209063)

Η μελέτη CA209063 ήταν μία μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη που διεξήχθη σε 117 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων ύστερα από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας. Κατά τα άλλα, τα κριτήρια ένταξης που εφαρμόστηκαν ήταν παρόμοια με της μελέτης CA209017. Το nivolumab 3 mg/kg επέδειξε ORR 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), διάμεση επιβίωση (OS) 8,21 μήνες (95% CI: 6,05-10,9 μήνες) και διάμεσο χρόνο μέχρι την υποτροπή (PFS) 1,87 μήνες (95% CI 1,77-3,15 μήνες). Η PFS μετρήθηκε με βάση τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1. Το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος ήταν 41%.

Μονού σκέλους, φάσης 2 μελέτη (CA209171)

Η CA209171 ήταν μία μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη της μονοθεραπείας με nivolumab σε ασθενείς με αντιμετωπισμένο στο παρελθόν προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC εκ πλακωδών κυττάρων. Η ασφάλεια ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο και η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Από τους 811 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 103 (13%) είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 2 κατά ECOG, 686 (85%) ήταν ηλικίας < 75 ετών και 125 (15%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Δεν εντοπίστηκαν νέα σήματα σχετικά με την ασφάλεια σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία και το συνολικό προφίλ της ασφάλειας του nivolumab ήταν παρόμοιο σε όλες τις υποομάδες. Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα με βάση το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR παρουσιάζονται στον Πίνακα 19 παρακάτω.

Πίνακας 19: ORR με βάση τους αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση ασθενείς – συνολικά και ανά υποομάδα (CA209171)

Αποτελέσματα	Σύνολο	ECOG PS 2	Ηλικία < 75 ετών	Ηλικία ≥75 ετών
N ανταποκριθέντων/ N αξιολογήσιμων ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a περιλαμβάνει επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις, οι απεικονιστικές εξετάσεις ήταν υποχρεωτικές μόνο την εβδομάδα 8/9 και την εβδομάδα 52.

^b CR+PR, διάστημα εμπιστοσύνης βάσει της μεθόδου Clopper και Pearson

NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη έναντι δοσεταζέλης (CA209057)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοπαραγοντική θεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ή μεταστατικού NSCLC εκ μη πλακωδών κυττάρων αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209057). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω) που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη ενός διπλού σχήματος χημειοθεραπείας με βάση πλατινίου σκεύασμα στο παρελθόν, στο οποίο μπορούσε να περιλαμβάνεται και θεραπεία συντήρησης, και είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Επιτρεπόταν μία επιπλέον γραμμή θεραπείας με TKI για ασθενείς με γνωστή μετάλλαξη του EGFR ή μετατόπιση της ALK. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργό αυτοάνοση νόσο, συμπτωματική διάμεση πνευμονοπάθεια ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο θεωρήθηκαν κατάλληλοι προς ένταξη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη και δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειωμένη δόση < 10 mg ισοδύναμων πρεδνιζόνης ημερησίως.

Συνολικά 582 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν είτε nivolumab 3 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες (n = 292) ή δοσεταζέλη 75 mg/m² χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες (n = 290). Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Διεξήχθησαν αξιολογήσεις του όγκου σύμφωνα με τα RECIST, έκδοση 1.1. Το κύριο καταληκτικό σημείο ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR και η PFS. Πραγματοποιήθηκαν επιπλέον προκαθορισμένες

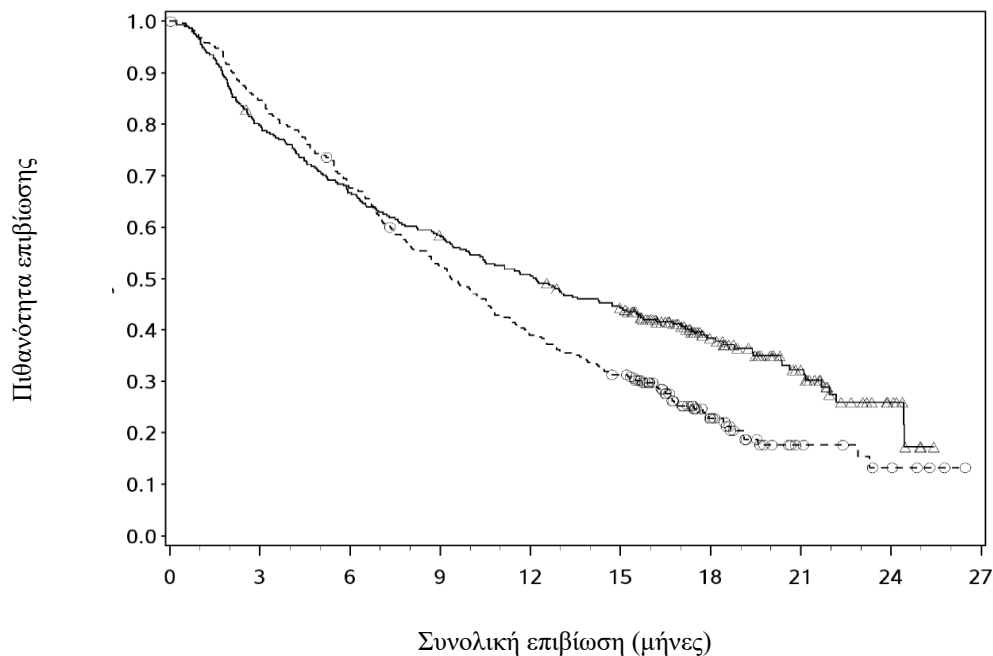
αναλύσεις σε υπο-ομάδες για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα για έκφραση του PD-L1 στον όγκο που κυμαινόταν στα προκαθορισμένα επίπεδα 1%, 5% και 10%. Οι αξιολογήσεις σύμφωνα με τα επιμέρους διαστήματα ποσοτών έκφρασης του PD-L1 δεν συμπεριλήφθησαν στις προκαθορισμένες αναλύσεις λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος εντός κάθε διαστήματος.

Πριν από την τυχαιοποίηση συλλέχθηκαν συστηματικά δείγματα καρκινικού ιστού από την περίοδο προ της μελέτης προκειμένου να πραγματοποιηθούν προγραμματισμένες αναλύσεις της αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 21 έως 85) με το 34% να είναι ≥ 65 ετών και το 7% να είναι ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (92%) και άνδρες (55%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (31%) ή 1 (69%). Το 79% των ασθενών ήταν πρώην/νυν καπνιστές.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 15.

Εικόνα 15: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209057)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

Nivolumab 3 mg/kg		Δοσεταξέλη							
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (συμβάντα: 190/292), διάμεση τιμή και 95% CI: 12,19 (9,66, 14,98)
 ---○--- Δοσεταξέλη (συμβάντα: 223/290), διάμεση τιμή και 95% CI: 9,36 (8,05, 10,68)

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε λήψη nivolumab συγκριτικά με τη δοσεταξέλη στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μόλις παρατηρήθηκαν 413 συμβάντα (93% του προβλεπόμενου αριθμού συμβάντων για την τελική ανάλυση). Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	δοσεταξέλη (n = 290)
Προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση Ελάχιστη παρακολούθηση: 13,2 μήνες		
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Αναλογία κινδύνου ^α (95,92% CI)		0,73 (0,59, 0,89)
τιμή p ^β		0,0015
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση		
(95% CI)	56 (19,2%) (14,8, 24,2)	36 (12,4%) (8,8, 16,8)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)		1,68 (1,07, 2,64)
Τιμή-p		0,0246
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Σταθερή νόσος (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Συμβάντα	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Αναλογία κινδύνου 95% CI		0,92 (0,77, 1,11)
τιμή-p		0,3932
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)

	nivolumab (n = 292)	δοσεταξέλη (n = 290)
Επικαιροποιημένη ανάλυση Ελάχιστη παρακολούθηση: 24,2 μήνες		
Συνολική επιβίωση^γ		
Συμβάντα	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)		0,75 (0,63, 0,91)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (95% CI)	19,2% (14,8, 24,2)	12,4% (8,8, 16,8)
Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης Μήνες (εύρος)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
Επικαιροποιημένη ανάλυση Ελάχιστη παρακολούθηση: 62,7 μήνες		
Συνολική επιβίωση^δ		
Συμβάντα	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Αναλογία κινδύνου ^α (95% CI)		0,70 (0,58, 0,83)
Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (95% CI)	19,5% (15,1, 24,5)	12,4% (8,8, 16,8)
Διάρκεια διάρκειας ανταπόκρισης Μήνες (εύρος)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	7,5 (4,5, 11,4)	Όλοι οι ασθενείς είτε είχαν πρόοδο νόσου, είχαν λογοκριθεί ή χαθεί στην παρακολούθηση

^α

Υπολογίστηκε με χρήση ενός στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

^β

Η τιμή P υπολογίστηκε μέσω ενός ελέγχου log-rank με διαστρωμάτωση βάσει της χρήσης προηγούμενης θεραπείας συντήρησης και της γραμμής θεραπείας. Το αντίστοιχο οριακό επίπεδο σημαντικότητας O'Brien-Fleming για την αποτελεσματικότητα είναι 0,0408.

^γ

Δεκαέξι ασθενείς (6%) τυχαίοι σε δοσεταξέλη πέρασαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μέσω διασταυρούμενης θεραπείας σε λήψη nivolumab.

^δ

Δεκαεπτά ασθενείς (6%) τυχαίοι σε δοσεταξέλη πέρασαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μέσω διασταυρούμενης θεραπείας σε λήψη nivolumab.

“+”

Υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

Ποσοτικοποιήσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο μετρήθηκε στο 79% των ασθενών στην ομάδα του nivolumab και στο 77% των ασθενών στην ομάδα της δοσεταξέλης. Τα επίπεδα της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (nivolumab έναντι δοσεταξέλης) για κάθε ένα από τα προκαθορισμένα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο που ήταν $\geq 1\%$ (53% έναντι 55%), $\geq 5\%$ (41% έναντι 38%) ή $\geq 10\%$ (37% έναντι 35%).

Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο μεγαλύτερη από όλα τα προκαθορισμένα επίπεδα έκφρασης στην ομάδα του nivolumab επέδειξαν μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης της επιβίωσης σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη, ενώ η επιβίωση ήταν παρόμοια σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη σε ασθενείς με χαμηλή ή μηδενική έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Αναφορικά με το ORR, η αύξηση της έκφρασης του PD-L1 σχετιζόταν με μεγαλύτερο ORR. Σε σύγκριση με το συνολικό πληθυσμό, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν αυξημένη με το nivolumab έναντι της δοσεταξέλης για τους ασθενείς χωρίς έκφραση του PD-L1 (18,3 μήνες έναντι 5,6 μηνών) και για τους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 (16,0 μήνες έναντι 5,6 μηνών).

Ο Πίνακας 21 συνοψίζει τα αποτελέσματα για το ORR και την OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο.

Πίνακας 21: ORR και OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CA209057)

Έκφραση PD-L1	nivolumab	δοσεταξέλη	
ORR σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο			
Ελάχιστη παρακολούθηση: 13,2 μήνες			
			Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1% έως < 10% ^a	6/37 (16,2%) 95% CI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) 95% CI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10% έως < 50% ^a	5/20 (25,0%) 95% CI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) 95% CI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) 95% CI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) 95% CI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο			
Ελάχιστη παρακολούθηση: 13,2 μήνες			
	Αριθμός συμβάντων (αριθμός ασθενών)		Μη διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1% έως < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10% έως < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Επικαιροποιημένη ανάλυση			
Ελάχιστη παρακολούθηση: 24,2 μήνες			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Επικαιροποιημένη ανάλυση			
Ελάχιστη παρακολούθηση: 62,7 μήνες			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

^a *Post-hoc* ανάλυση. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς τα μεγέθη του δείγματος των υπο-ομάδων είναι μικρά και τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, η δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx δεν είχε επικυρωθεί για τα επίπεδα έκφρασης 10% ή 50%

Θάνατος επήλθε σε υψηλότερη αναλογία ασθενών εντός των πρώτων 3 μηνών στο σκέλος του nivolumab (59/292, 20,2%) σε σύγκριση με το σκέλος της δοσεταξέλης (44/290, 15,2%). Τα

αποτελέσματα από μία *post-hoc*, διερευνητική, πολυπαραμετρική ανάλυση έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν nivolumab και είχαν χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά και/ή επιθετική νόσο σε συνδυασμό με χαμηλότερη (π.χ., < 50%) ή μηδενική έκφραση του PD-L1 στον όγκο, ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου εντός των πρώτων 3 μηνών.

Σε αναλύσεις υπο-ομάδων δεν καταδείχθηκε όφελος ως προς την επιβίωση σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη για τους ασθενείς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές ή τους ασθενείς των οποίων ο όγκος υπέκρυπτε μεταλλάξεις ενεργοποίησης του EGFR. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι χημειοθεραπείας (CA209743)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209743). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με ιστολογικά επιβεβαιωμένο και μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα επιθηλιοειδούς ή μη επιθηλιοειδούς ιστολογικού τύπου, λειτουργική κατάσταση ECOG 0 ή 1 και χωρίς παρηγορητική ακτινοθεραπεία εντός 14 ημερών πριν από την πρώτη θεραπεία της μελέτης. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς τον PD-L1 στον όγκο.

Οι ασθενείς με αρχέγονο μεσοθηλίωμα του περιτοναίου, του περικαρδίου, των όρχεων ή του ελτροειδούς χιτώνα των όρχεων (tunica vaginalis), διάμεση πνευμονοπάθεια, ενεργό αυτοάνοσο νόσημα, ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής και εγκεφαλική μετάσταση (εκτός εάν είχε εξαιρεθεί χειρουργικά ή αντιμετωπιστεί με στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και δεν είχε εμφανίσει εξέλιξη εντός 3 μηνών πριν από την ένταξη στη μελέτη) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον ιστολογικό τύπο (επιθηλιοειδής έναντι σαρκοματοειδούς ή μεικτού ιστολογικού τύπου) και το φύλο (άντρες έναντι γυναικών).

Συνολικά 605 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (n = 303) ή χημειοθεραπείας (n = 302). Οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έλαβαν nivolumab 3 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 6 εβδομάδες για έως 2 έτη. Οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν χημειοθεραπεία για έως 6 κύκλους (κάθε κύκλος ήταν 21 ημέρες). Η χημειοθεραπεία περιελάμβανε σισπλατίνη 75 mg/m² και πεμετρεξίδη 500 mg/m² ή καρβοπλατίνη 5 AUC και πεμετρεξίδη 500 mg/m².

Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για έως 24 μήνες. Η θεραπεία μπορούσε να συνεχιστεί πέραν της εμφάνισης εξέλιξης της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και ο ερευνητής έκρινε ότι αποκομίζει κλινικό όφελος. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας που αποδόθηκε στο ipilimumab επιτράπη να συνεχίσουν μονοθεραπεία με nivolumab. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης για τους πρώτους 12 μήνες και, εν συνεχεία, κάθε 12 εβδομάδες έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς της μελέτης CA209743 ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ όλων των ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 69 έτη (εύρος: 25-89), με το 72% ηλικίας ≥ 65 ετών και το 26% ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (85%) και άνδρες (77%). Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (40%) ή 1 (60%), το 80% των ασθενών είχαν PD-L1 ≥ 1% και το 20% είχαν PD-L1 < 1%, το 75% είχαν επιθηλιοειδή ιστολογικό τύπο και το 25% είχαν μη επιθηλιοειδή ιστολογικό τύπο.

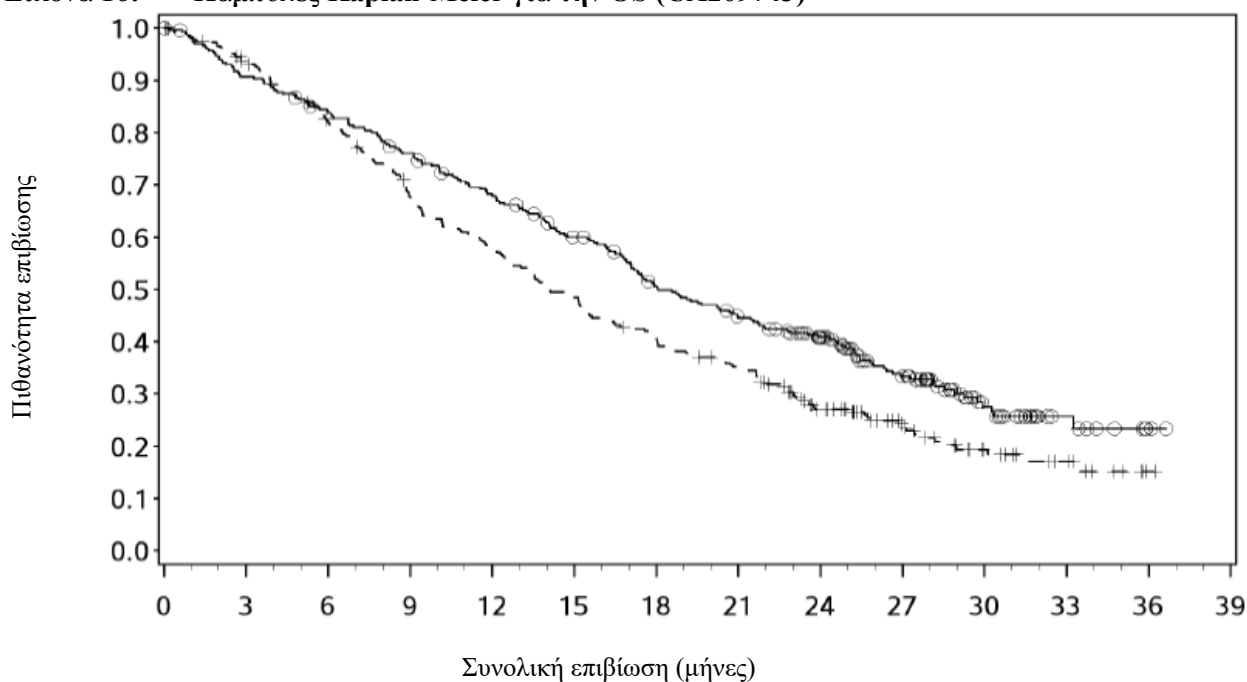
Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη CA209743 ήταν η OS. Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η PFS, το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης (BICR) με χρήση των

τροποποιημένων κριτηρίων RECIST για μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα. Οι περιγραφικές αναλύσεις για αυτά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 419 συμβάντα (89% του προγραμματισμένου αριθμού συμβάντων για την τελική ανάλυση). Το ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης για την OS ήταν 22 μήνες.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στην Εικόνα 16 και στον Πίνακα 22.

Εικόνα 16: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209743)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab

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

Χημειοθεραπεία

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (συμβάντα: 200/303), διάμεση τιμή και 95% CI: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 219/302), διάμεση τιμή και 95% CI: 14,09 (12,45, 16,23)

Πίνακας 22: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	χημειοθεραπεία (n = 302)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	200 (66%)	219 (73%)
Αναλογία κινδύνου (96,6% CI) ^a		0,74 (0,60, 0,91)
Τιμή p διαστρωματωμένου ελέγχου log-rank ^b		0,002
Διάμεση τιμή (μήνες) ^γ (95% CI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες ^γ	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	χημειοθεραπεία (n = 302)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Συμβάντα	218 (72%)	209 (69%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α		1,0 (0,82, 1,21)
Διάμεση τιμή (μήνες) ^γ (95% CI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
(95% CI)	40% (34,1, 45,4)	43% (37,1, 48,5)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	1,7%	0
Μερική ανταπόκριση (PR)	38%	43%
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεση τιμή (μήνες) ^γ (95% CI)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (5,3, 7,1)

^α Διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Η τιμή p συγκρίνεται με το άλφα 0,0345 που έχει εκχωρηθεί για αυτή την ενδιάμεση ανάλυση.

^γ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

Επακόλουθη συστηματική θεραπεία έλαβαν το 44,2% και 40,7% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Επακόλουθη ανοσοθεραπεία (συμπεριλαμβανομένων anti-PD-1, anti-PD-L1 και anti-CTLA-4) έλαβαν το 3,3% και 20,2% των ασθενών στα σκέλη του συνδυασμού και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα.

Στον Πίνακα 23 συνοψίζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την OS, την PFS και το ORR βάσει του ιστολογικού τύπου στις προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων.

Πίνακας 23: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα βάσει του ιστολογικού τύπου (CA209743)

	Επιθηλιοειδής (n = 471)		Μη επιθηλιοειδής (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	χημειοθεραπεία (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	χημειοθεραπεία (n = 67)
Συνολική επιβίωση				
Συμβάντα	157	164	43	55
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α		1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)

	Επιθηλιοειδής (n = 471)		Μη επιθηλιοειδής (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	χημειοθεραπεία (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	χημειοθεραπεία (n = 67)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) ^β	38,6% (32,3, 45,1)	47,2% (40,7, 53,8)	43,3% (31,2, 56,0)	26,9% (16,8, 39,1)
Διάρκεια ανταπόκρισης Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI) ^γ	8,44 (7,16, 14,59)	6,83 (5,59, 7,13)	24,02 (8,31, N.A.)	4,21 (2,79, 7,03)

^α Αναλογία κινδύνου βάσει μη διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Διάστημα εμπιστοσύνης με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson

^γ Ο υπολογισμός της διάμεσης τιμής έγινε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier

Στον Πίνακα 24 συνοψίζονται τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για την OS, την PFS και το ORR βάσει της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο στην έναρξη της μελέτης στις προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων.

Πίνακας 24: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	χημειοθεραπεία (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	χημειοθεραπεία (n = 219)
Συνολική επιβίωση				
Συμβάντα	40	58	150	157
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI) ^β	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Διάμεση τιμή (μήνες) (95% CI) ^β	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (95% CI) ^γ	21,1% (11,4, 33,9)	38,5% (27,7, 50,2)	43,5% (37,1, 50,2)	44,3% (37,6, 51,1)

^α Αναλογία κινδύνου βάσει μη διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

^β Ο υπολογισμός της διάμεσης τιμής έγινε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

^γ Διάστημα εμπιστοσύνης με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.

Συνολικά, 157 ασθενείς με MPM ηλικίας ≥ 75 ετών εντάχθηκαν στη μελέτη CA209743 (78 στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και 79 στο σκέλος της χημειοθεραπείας). HR 1,02 (95% CI: 0,70, 1,48) στην OS παρατηρήθηκε για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι της χημειοθεραπείας σε αυτή την υποομάδα της μελέτης. Καταδείχθηκε υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων

ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω σε σχέση με το σύνολο των ασθενών που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, λόγω της διερευνητικής φύσης αυτής της ανάλυσης υποομάδων, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

Καρκίνωμα των νεφρών

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη του nivolumab ως μονοθεραπεία έναντι του everolimus (CA209025)

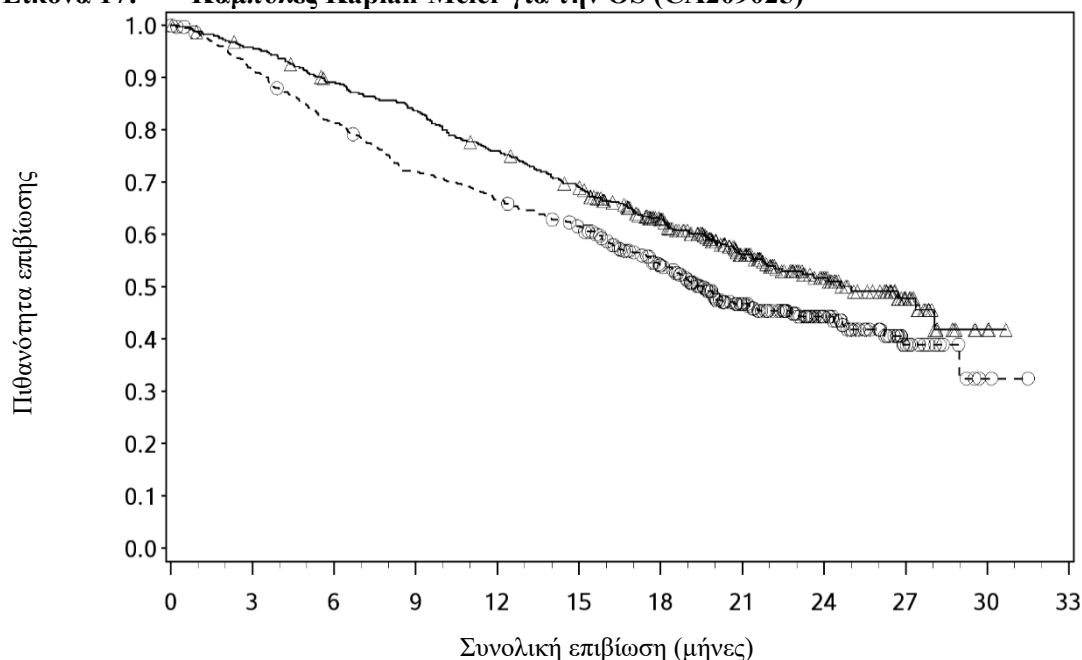
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg χορηγούμενου ως μονοπαραγοντική θεραπεία για την αντιμετώπιση προχωρημένου RCC με διανογκυτταρικό στοιχείο αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, μελέτη ανοικτής επισήμανσης (CA209025). Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους) που είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από 1 ή 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες και όχι πάνω από 3 συνολικά προηγούμενα συστηματικά θεραπευτικά σχήματα. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν Βαθμολογία Κατάστασης Λειτουργικότητας κατά Karnofsky (KPS) \geq 70%. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάστασή τους ως προς το PD-L1. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο ή συνυπάρχουσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο, προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα του στόχου της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά (mTOR), ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 821 ασθενείς σε λήψη είτε nivolumab 3 mg/kg (n = 410) χορηγούμενου ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ή everolimus (n = 411) 10 mg την ημέρα, χορηγούμενου από στόματος. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου διενεργήθηκαν 8 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνέχισαν να διεξάγονται κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα για το πρώτο έτος και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες έως την επιδείνωση της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας, αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε μεταγενέστερα. Οι αξιολογήσεις του όγκου συνεχίστηκαν και μετά τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους εκτός της επιδείνωσης. Η συνέχιση της θεραπείας μετά την αρχική διαπίστωση επιδείνωσης από τον ερευνητή με βάση τον ορισμό των RECIST, έκδοση 1.1, επιτρεπόταν εάν ο ασθενής αποκόμιζε κλινικό όφελος και ανεχόταν το φάρμακο της μελέτης σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Οι δευτερεύουσες αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR και την PFS.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 18-88), ενώ το 40% ήταν ηλικίας \geq 65 ετών και το 9% ήταν ηλικίας \geq 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (75%) και λευκοί (88%), αντιπροσωπεύονταν όλες οι ομάδες κινδύνου του Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), ενώ το 34% και το 66% των ασθενών είχαν αρχική KPS 70 έως 80% και 90 έως 100%, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών (72%) είχαν λάβει προηγουμένως μία αντιαγγειογενετική θεραπεία. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την αρχική διάγνωση έως την τυχαιοποίηση ήταν 2,6 έτη σε αμφοτέρες τις ομάδες του nivolumab και του everolimus. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 0-29,6+ μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab και 3,7 μήνες (εύρος: 6 ημέρες-25,7+ μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν everolimus. Η χορήγηση του nivolumab συνεχίστηκε πέραν της εμφάνισης επιδείνωσης στο 44% των ασθενών.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 17.

Εικόνα 17: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209025)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 183/410), διάμεση τιμή και 95% CI: 25,00 (21,75, M/Δ)

---○--- Everolimus 10 mg (συμβάντα: 215/411), διάμεση τιμή και 95% CI: 19,55 (17,64, 23,06)

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε λήψη nivolumab συγκριτικά με το everolimus στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μόλις παρατηρήθηκαν 398 συμβάντα (70% του προβλεπόμενου αριθμού συμβάντων για την τελική ανάλυση) (Πίνακας 25 και Εικόνα 17). Το όφελος ως προς την OS παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Πίνακας 25: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	183 (45%)	215 (52%)
Αναλογία κινδύνου		0,73
98,52% CI		(0,57, 0,93)
Τιμή p		0,0018
Διάμεση τιμή (95% CI)	25,0 (21,7, M/A)	19,6 (17,6, 23,1)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 6 μήνες	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Στους 12 μήνες	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Αντικειμενική ανταπόκριση	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	5,98 (3,68, 9,72)	
Τιμή p	< 0,0001	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Σταθερή νόσος (SD)	141 (34,4%)	227(55,2%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Συμβάντα	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Αναλογία κινδύνου	0,88	
95% CI	(0,75, 1,03)	
Τιμή p	0,1135	
Διάμεση τιμή (95% CI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

Το «⁺» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

M/A = μη αξιολογήσιμο

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 3,5 μήνες (εύρος: 1,4-24,8 μήνες) μετά την έναρξη του nivolumab. Σαράντα εννέα (47,6%) ασθενείς με ανταπόκριση είχαν συνεχιζόμενη ανταπόκριση με διάρκεια που κυμαινόταν από 0,0 έως 27,6⁺ μήνες.

Η συνολική επιβίωση μπορούσε να συνοδεύεται από βελτίωση, με την πάροδο του χρόνου, των σχετιζόμενων με τη νόσο συμπτωμάτων και της μη ειδικής ως προς τη νόσο QoL όπως αξιολογήθηκε με τη χρήση των έγκυρων και αξιόπιστων κλιμάκων της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Αντικαρκινικής Θεραπείας-Δείκτης Συμπτωμάτων Νεφρού-Συμπτώματα που Σχετίζονται με τη Νόσο (FKSI-DRS) και του EQ-5D του EuroQoL. Η φαινομενικά ουσιαστική βελτίωση των συμπτωμάτων (MID = μεταβολή δύο βαθμών 2 στη βαθμολογία FKSI-DRS, $p < 0,001$) και ο χρόνος έως τη βελτίωση (HR = 1,66 (1,33, 2,08), $p < 0,001$) ήταν σημαντικά καλύτερα για τους ασθενείς στο σκέλος του nivolumab. Παρόλο που και τα δύο σκέλη της μελέτης έλαβαν δραστική θεραπεία, τα δεδομένα για την QoL θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και στο πλαίσιο του ανοικτής επισήμανσης σχεδιασμού της μελέτης.

Φάσης 3b/4 μελέτη ασφάλειας (CA209374)

Επιπρόσθετα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (περιγραφική ανάλυση) είναι διαθέσιμα από τη μελέτη CA209374, μια φάσης 3b/4 ανοικτή μελέτη ασφάλειας της μονοθεραπείας του nivolumab (240 mg χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες) για την θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό RCC (n = 142), στην οποία συμπεριλήφθηκαν και 44 ασθενείς με μη-διανογκυτταρική ιστολογία.

Στους συμμετέχοντες με μη-διανογκυτταρική ιστολογία, με μια ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης περίπου 16,7 μηνών, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ORR και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 13,6% και 10,2 μήνες αντιστοίχως. Κλινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης PD-L1 στον όγκο.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι του sunitinib (CA209214)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg για την αντιμετώπιση προχωρημένου/μεταστατικού RCC αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης (CA209214). Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή μεγαλύτερους) με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν, προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα των νεφρών με διαυγοκυτταρικό στοιχείο. Στον πληθυσμό για την κύρια ανάλυση της αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου με τουλάχιστον 1 ή περισσότερους από 6 προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Κοινοπραξίας της Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό RCC (IMDC) (λιγότερο από ένα έτος από τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης του καρκινώματος των νεφρών έως την τυχαιοποίηση, κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky <80%, τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη από το κατώτατο φυσιολογικό όριο, τιμή διορθωμένου ασβεστίου μεγαλύτερη από 10 mg/dl, αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από το ανώτατο φυσιολογικό όριο και απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μεγαλύτερος από το ανώτατο φυσιολογικό όριο). Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάστασή τους ως προς το PD-L1 στον όγκο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky < 70%, καθώς και οι ασθενείς με οποιοδήποτε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο ή συνυπάρχουσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής. Η διαστρωμάτωση των ασθενών έγινε με βάση την προγνωστική βαθμολογία του IMDC και την περιοχή.

Συνολικά στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 1.096 ασθενείς, εκ των οποίων οι 847 ασθενείς είχαν ενδιάμεσο/υψηλού κινδύνου RCC και έλαβαν είτε nivolumab 3 mg/kg (n = 425) χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και εν συνεχεία μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ή θεραπεία με sunitinib (n = 422) 50 mg ημερησίως, από στόματος χορηγούμενη για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 2 εβδομάδες χωρίς θεραπεία, ανά κύκλο. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου διενεργήθηκαν 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνέχισαν να διεξάγονται κάθε 6 εβδομάδες μετέπειτα για το πρώτο έτος και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες έως την επιδείνωση της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας, αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε μεταγενέστερα. Η συνέχιση της θεραπείας μετά την αρχική διαπίστωση επιδείνωσης από τον ερευνητή με βάση τον ορισμό των RECIST, έκδοση 1.1, επιτρεπόταν εάν ο ασθενής αποκόμιζε κλινικό όφελος και ανεχόταν το φάρμακο της μελέτης, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS, το ORR και η PFS, όπως προσδιορίζονται από BICR σε ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 21-85), το 38% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 8% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (73%) και λευκοί (87%) ενώ το 31% και το 69% των ασθενών είχαν αρχική KPS 70 έως 80% και 90 έως 100%, αντίστοιχα. Η διάμεση χρονική διάρκεια από την αρχική διάγνωση έως την τυχαιοποίηση ήταν 0,4 έτη στην ομάδα του nivolumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg και στην ομάδα του sunitinib. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 7,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα-21,4+ μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab με ipilimumab και 7,8 μήνες (εύρος: 1 ημέρα-20,2+ μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν sunitinib. Η χορήγηση του nivolumab με ipilimumab συνεχίστηκε πέραν της εμφάνισης επιδείνωσης στο 29% των ασθενών.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα για τους ενδιάμεσο/υψηλού κινδύνου ασθενείς παρουσιάζονται στον Πίνακα 26 (κύρια ανάλυση με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 17,5 μήνες και με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μήνες) και στην Εικόνα 18 (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μήνες).

Τα αποτελέσματα για την OS σε μία πρόσθετη περιγραφική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μήνες δείχνουν εκβάσεις που είναι σε συμφωνία με εκείνες της αρχικής κύριας ανάλυσης.

Πίνακας 26: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ασθενείς (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Κύρια ανάλυση ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης: 17,5 μήνες		
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	140 (33%)	188 (45%)
Αναλογία κινδύνου ^a		0,63
99,8% CI		(0,44, 0,89)
Τιμή p ^{β,γ}		< 0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI)	M/A (28,2, M/A)	25,9 (22,1, M/A)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 6 μήνες	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Στους 12 μήνες	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Συμβάντα	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Αναλογία κινδύνου ^a		0,82
99,1% CI		(0,64, 1,05)
Τιμή p ^{β,η}		0,0331
Διάμεση τιμή (95% CI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Διαφορά στο ORR (95% CI) ^δ		16,0 (9,8, 22,2)
Τιμή p ^{ε,στ}		< 0,0001
Πλήρης Ανταπόκριση (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Σταθερή νόσος (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης^ζ		
Μήνες (εύρος)	M/A (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Επικαιροποιημένη ανάλυση* ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης: 60 μήνες		
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	242 (57%)	282 (67%)
Αναλογία κινδύνου ^α		0,68
95% CI		(0,58, 0,81)
Διάμεση τιμή (95% CI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 24 μήνες	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Στους 36 μήνες	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Στους 48 μήνες	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Στους 60 μήνες	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Συμβάντα	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Αναλογία κινδύνου ^α		0,73
95% CI		(0,61, 0,87)
Διάμεση τιμή (95% CI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (BICR)		
(95% CI)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
Διαφορά στο ORR (95% CI) ^{δ,ε}	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
	16,2 (10,0, 22,5)	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Σταθερή νόσος (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης^ζ		
Μήνες (εύρος)	M/A (50,89-M/A)	19,38 (15,38-25,10)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^α Βάσει ενός στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

^β Βάσει ενός στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank.

^γ Σύγκριση της τιμής p με επίπεδο α 0,002 για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

^δ Διαφορά προσαρμοσμένη ως προς τα στρώματα.

^ε Βάσει ενός στρωματοποιημένου ελέγχου DerSimonian-Laird.

^{στ} Σύγκριση της τιμής p με επίπεδο α 0,001 για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

^ζ Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

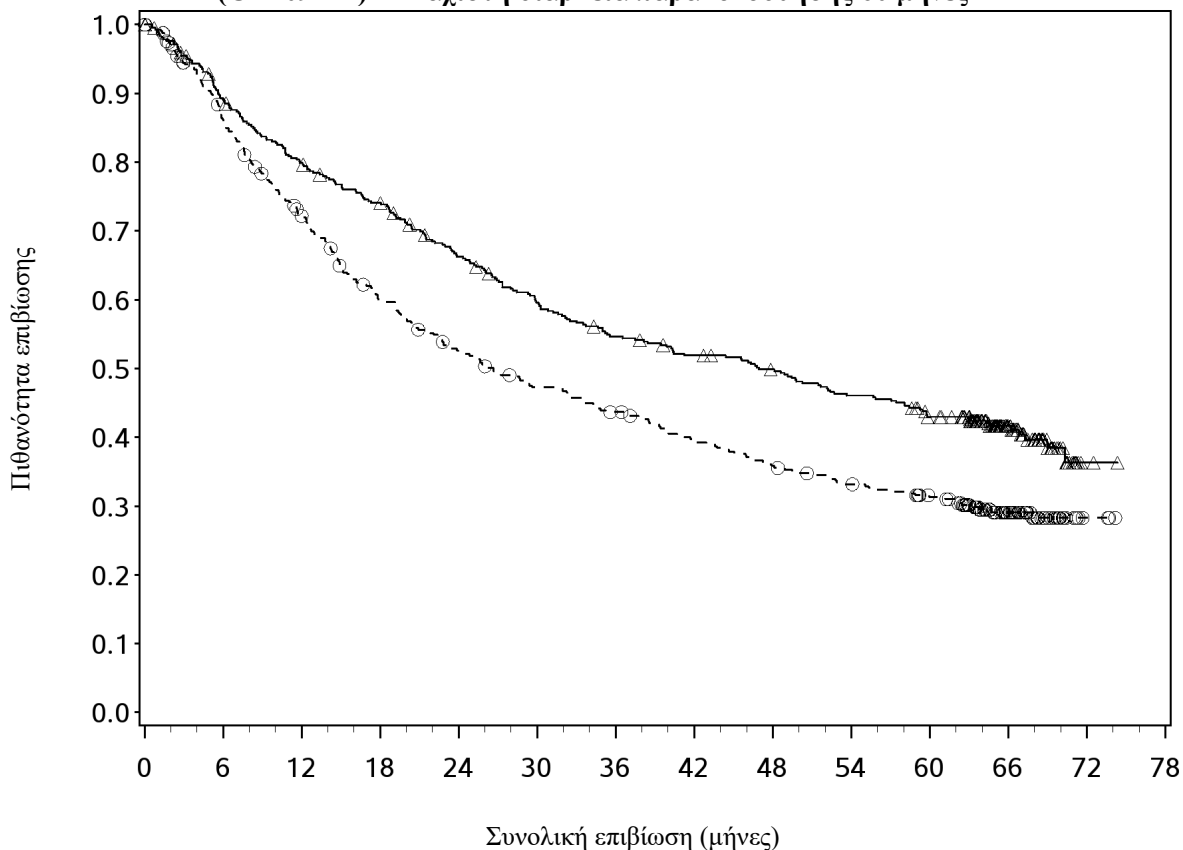
^η Σύγκριση της τιμής p με επίπεδο α 0,009 για την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

Το «†» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

M/A = μη αξιολογήσιμο

* Περιγραφική ανάλυση με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 26 Φεβρουαρίου 2021.

Εικόνα 18: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS σε ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ασθενείς (CA209214) - Ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μήνες



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 242/425), διάμεση τιμή και 95,0% CI: 46,95 (35,35, 57,43)
 ---○--- Sunitinib (συμβάντα: 282/422), διάμεση τιμή και 95,0% CI: 26,64 (22,08, 33,54)

Μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση της OS διεξήχθη όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 24 μηνών. Κατά τη στιγμή αυτή της ανάλυσης, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91) με 166/425 συμβάντα στο σκέλος συνδυασμού και 209/422 συμβάντα στο σκέλος του sunitinib. Σε ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου ασθενείς, όφελος ως προς την OS παρατηρήθηκε στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι του sunitinib ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Για έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ δεν επετεύχθη διάμεση OS για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, ενώ για το σκέλος του sunitinib ήταν 19,61 μήνες (HR = 0,52, 95% CI: 0,34, 0,78). Για έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$, η διάμεση OS ήταν 34,7 μήνες για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και 32,2 μήνες για το σκέλος του sunitinib (HR = 0,70, 95% CI: 0,54, 0,92)

Στην CA209214 τυχαιοποιήθηκαν επίσης 249 ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ κινδύνου, σύμφωνα με τα κριτήρια IMDC, σε λήψη nivolumab συν ipilimumab (n = 125) ή sunitinib (n = 124). Αυτοί οι ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν ως μέρος του πληθυσμού ανάλυσης της κύριας αποτελεσματικότητας. Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 24 μήνες, η αναλογία κινδύνου της OS σε ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ κινδύνου που έλαβαν nivolumab συν ipilimumab σε σύγκριση με sunitinib ήταν 1,13 (95% CI: 0,64, 1,99, p = 0,6710). Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 60 μήνες, η HR της OS ήταν 0,94 (95% CI: 0,65, 1,37).

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε ασθενείς που έχουν μόνο μη διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο στη θεραπεία πρώτης γραμμής για το RCC.

Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών αντιπροσώπευαν το 8% του συνόλου των ασθενών ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου στη μελέτη CA209214 και ο συνδυασμός του nivolumab με ipilimumab επέδειξε αριθμητικά μικρότερη επίδραση στην OS (HR 0,97, 95% CI: 0,48, 1,95) σε αυτή την υποομάδα έναντι του συνολικού πληθυσμού με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 17,5 μήνες. Λόγω του μικρού μεγέθους αυτής της υποομάδας, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα από τα δεδομένα αυτά.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib έναντι του sunitinib (CA2099ER)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 240 mg σε συνδυασμό με cabozantinib 40 mg για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου/μεταστατικού RCC αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης μελέτη (CA2099ER). Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με προχωρημένο ή μεταστατικό RCC με διαυγοκυτταρικό στοιχείο, κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$ και μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 ή την ομάδα κινδύνου κατά IMDC. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή άλλες ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής, ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντίσωμα anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ή anti-CTLA-4, με μη επαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση παρά τη λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας, με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και μη ελεγχόμενη επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Η διαστρωμάτωση των ασθενών έγινε με βάση την προγνωστική βαθμολογία IMDC, την έκφραση του PD-L1 στον όγκο και την περιοχή.

Συνολικά, 651 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με nivolumab 240 mg (n = 323) χορηγούμενο ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με cabozantinib 40 mg χορηγούμενο από στόματος μία φορά την ημέρα ή σε θεραπεία με sunitinib (n = 328) 50 mg ημερησίως χορηγούμενο από στόματος για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες χωρίς θεραπεία. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, με χορήγηση του nivolumab για μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Επιτρεπόταν συνέχιση της θεραπείας μετά από αρχική εξέλιξη της νόσου αξιολογούμενη από τον ερευνητή με βάση τον ορισμό των κριτηρίων RECIST έκδοση 1.1 εφόσον ο ασθενής αποκόμιζε κλινικό όφελος και ανεχόταν το φάρμακο της μελέτης, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Η πρώτη αξιολόγηση του όγκου μετά την έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε 12 εβδομάδες (± 7 ημέρες) μετά την τυχαιοποίηση. Οι επόμενες αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες (± 7 ημέρες) έως την Εβδομάδα 60 και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες (± 14 ημέρες) έως την εμφάνιση ακτινολογικής εξέλιξης της νόσου, επιβεβαιωμένης από την BICR. Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η PFS βάσει της αξιολόγησης της BICR. Τα πρόσθετα σημεία της αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την OS και το ORR ως βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη (εύρος: 28-90), το 38,4% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 9,5% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (73,9%) και λευκοί (81,9%). Το 8% των ασθενών ήταν Ασιάτες, το 23,2% και 76,5% των ασθενών είχαν αρχική KPS 70 έως 80% και 90 έως 100%, αντίστοιχα. Η κατανομή των ασθενών με βάση τις κατηγορίες κινδύνου της IMDC ήταν 22,6% χαμηλού κινδύνου, 57,6% ενδιάμεσου κινδύνου και 19,7% υψηλού κινδύνου. Αναφορικά με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, το 72,5% των ασθενών είχαν έκφραση PD-L1 $< 1\%$ ή απροσδιόριστη και το 24,9% των ασθενών είχαν έκφραση PD-L1 $\geq 1\%$. Το 11,5% των ασθενών είχαν όγκους με σαρκωματώδη στοιχείο. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 14,26 μήνες (εύρος: 0,2-27,3 μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib και 9,23 μήνες (εύρος: 0,8-27,6 μήνες) στους ασθενείς που έλαβαν sunitinib.

Η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος για την PFS, την OS και το ORR στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, σε σύγκριση με το sunitinib. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την κύρια ανάλυση (ελάχιστη διάρκεια

παρακολούθησης 10,6 μήνες, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18,1 μήνες) παρουσιάζονται στον Πίνακα 27.

Πίνακας 27: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Συμβάντα	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Αναλογία κινδύνου ^α		0,51
95% CI		(0,41, 0,64)
Τιμή p ^{β, γ}		< 0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI) ^δ	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Αναλογία κινδύνου ^α		0,60
98,89% CI		(0,40, 0,89)
Τιμή p ^{β, γ, ε}		0,0010
Διάμεση τιμή (95% CI)	M/A	M/A (22,6, M/A)
Ποσοστό (95% CI)		
Στους 6 μήνες	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) ^{στ}	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Διαφορά στο ORR (95% CI) ^ς		28,6 (21,7, 35,6)
Τιμή p ^η		< 0,0001
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Σταθερή νόσος (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης^δ		
Μήνες (εύρος)	20,17 (17,31, M/A)	11,47 (8,31, 18,43)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

- ^α Διαστρωματοωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Η αναλογία κινδύνου αφορά το nivolumab έναντι του sunitinib.
- ^β Έλεγχος log-rank διαστρωματοωμένος με βάση την προγνωστική βαθμολογία κινδύνου IMDC (0, 1-2, 3-6), την έκφραση του PD-L1 στον όγκο ($\geq 1\%$ έναντι $<1\%$ ή απροσδιόριστη) και την περιοχή (ΗΠΑ/Καναδάς/Δ. Ευρώπη/B. Ευρώπη, υπόλοιπος κόσμος) όπως καταχωρήθηκαν στο IRT.
- ^γ Αμφίπλευρες τιμές p από διαστρωματοωμένο κανονικό έλεγχο log-rank.
- ^δ Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.
- ^ε Όριο για στατιστική σημαντικότητα τιμή p <0,0111.
- ^{στ} CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.
- ^ς Προσαρμοσμένη ως προς τα στρώματα διαφορά στο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) βάσει ελέγχου DerSimonian και Laird.
- ^η Αμφίπλευρη τιμή p από τον έλεγχο CMH.
- M/A = μη αξιολογήσιμο

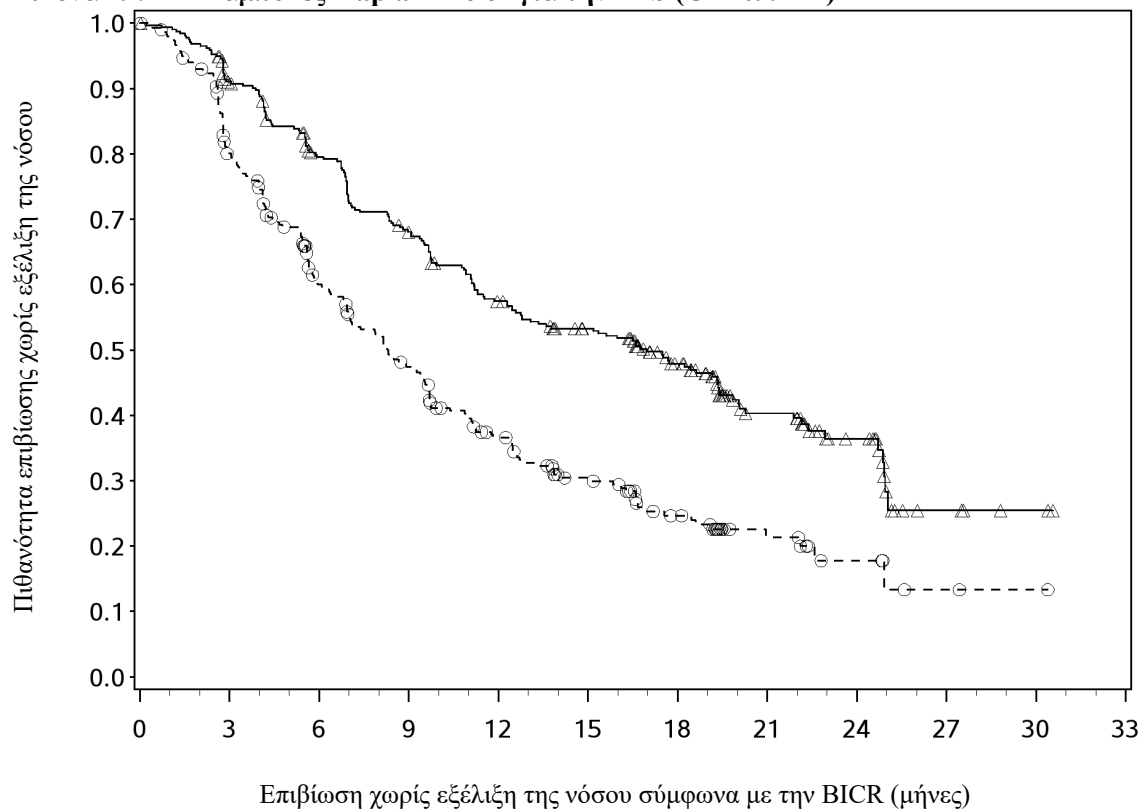
Η κύρια ανάλυση της PFS περιελάμβανε περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία (Πίνακας 26). Τα αποτελέσματα για την PFS με και χωρίς περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία ήταν σε συμφωνία.

Όφελος για την PFS παρατηρήθηκε στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib έναντι του sunitinib ανεξάρτητα από την κατηγορία κινδύνου κατά IMDC. Η διάμεση PFS για την ομάδα χαμηλού κινδύνου δεν επετεύχθη για το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib, ενώ για το σκέλος του sunitinib ήταν 12,81 μήνες (HR = 0,60, 95% CI: 0,37, 0,98). Η διάμεση PFS για την ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου ήταν 17,71 μήνες για το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib και 8,38 μήνες στο σκέλος του sunitinib (HR = 0,54, 95% CI: 0,41, 0,73). Η διάμεση PFS για την ομάδα υψηλού κινδύνου ήταν 12,29 μήνες για το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib και 4,21 μήνες στο σκέλος του sunitinib (HR = 0,36, 95% CI: 0,23, 0,58).

Όφελος για την PFS παρατηρήθηκε στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib έναντι του sunitinib ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Η διάμεση PFS για έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$ ήταν 13,08 μήνες για το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib και 4,67 μήνες στο σκέλος του sunitinib (HR = 0,45, 95% CI: 0,29, 0,68). Για έκφραση του PD-L1 στον όγκο $< 1\%$, η διάμεση PFS ήταν 19,84 μήνες για το nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib και 9,26 μήνες στο σκέλος του sunitinib (HR = 0,50, 95% CI: 0,38, 0,65).

Διεξήχθη μία επικαιροποιημένη ανάλυση της PFS και της OS όταν όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ελάχιστη παρακολούθηση 16,0 μηνών και διάμεση παρακολούθηση 23,5 μηνών (βλ. Εικόνες 19 και 20). Η αναλογία κινδύνου για την PFS ήταν 0,52 (95% CI: 0,43, 0,64). Η αναλογία κινδύνου για την OS ήταν 0,66 (95% CI: 0,50, 0,87). Τα επικαιροποιημένα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα (PFS και OS) στις υποομάδες με βάση τις κατηγορίες κινδύνου κατά IMDC και τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 επιβεβαίωσαν τα αρχικά αποτελέσματα. Με την επικαιροποιημένη ανάλυση, επετεύχθη η διάμεση PFS στην ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Εικόνα 19: Καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS (CA2099ER)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + cabozantinib

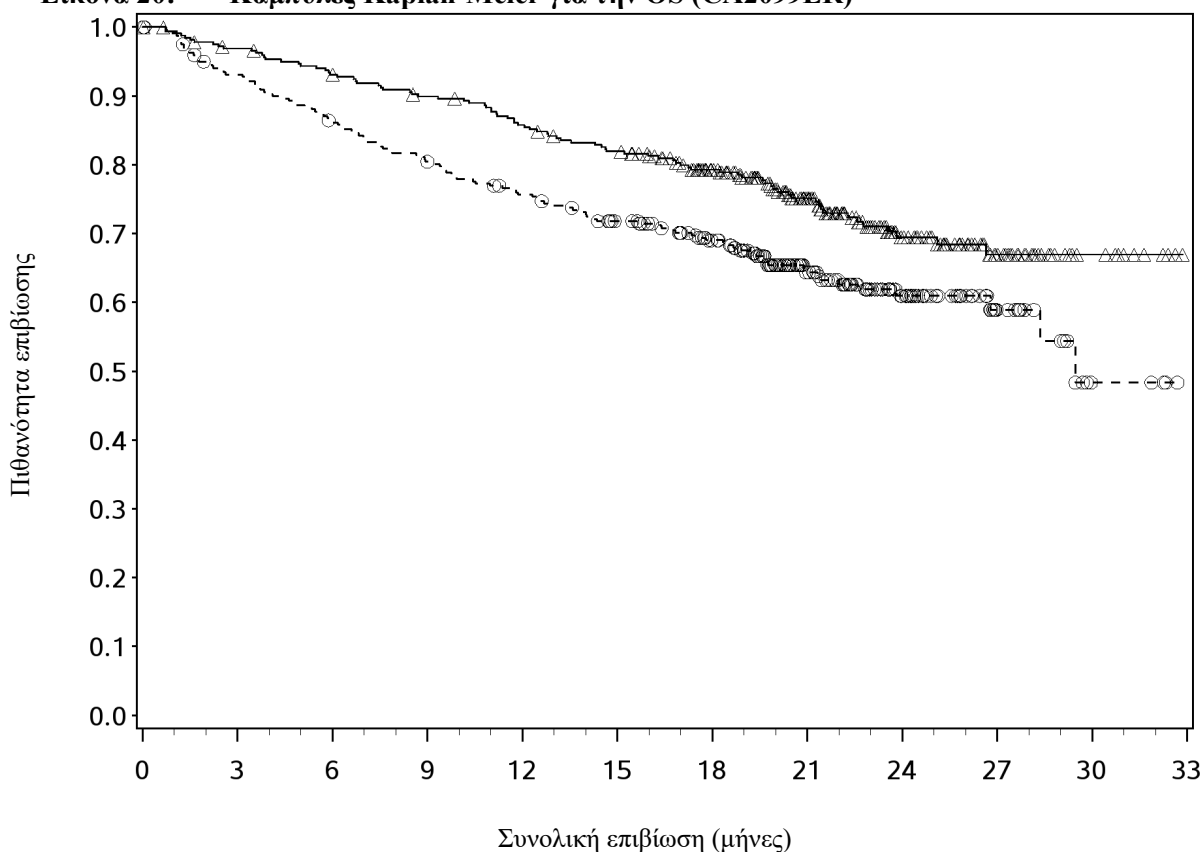
323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

- △— Nivolumab + cabozantinib (συμβάντα: 175/323), διάμεση τιμή και 95,0% CI: 16,95 (12,58, 19,38)
- Sunitinib (συμβάντα: 206/328), διάμεση τιμή και 95,0% CI: 8,31 (6,93, 9,69)

Εικόνα 20: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA2099ER)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

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 (συμβάντα: 86/323), διάμεση τιμή και 95% CI: M/Δ
 ---○--- Sunitinib (συμβάντα: 116/328), διάμεση τιμή και 95% CI: 29,47 (28,35, M/Δ)

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοπαραγοντική θεραπεία για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού cHL μετά από ASCT αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, ανοικτές, μονού σκέλους μελέτες (CA209205 και CA209039).

Η CA209205 είναι μία Φάσης 2, ανοικτή, πολλαπλών κοορτών, μονού σκέλους μελέτη του nivolumab στο cHL. Περιλαμβάνει 243 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ASCT. Στην Κοορτή Α συμπεριλήφθηκαν 63 (26%) ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με brentuximab vedotin. Στην Κοορτή Β συμπεριλήφθηκαν 80 (33%) ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει brentuximab vedotin μετά από αποτυχία της ASCT και στην Κοορτή Γ συμπεριλήφθηκαν 100 (41%) ασθενείς που είχαν λάβει brentuximab vedotin πριν και/ή μετά από ASCT, 33 (14%) εκ των οποίων έλαβαν brentuximab vedotin μόνο πριν από ASCT. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου διενεργήθηκαν 9 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και συνεχίστηκαν μετέπειτα έως την εξέλιξη της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας. Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ORR όπως ορίζεται από μια IRRC. Στα επιπρόσθετα σημεία της αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανόταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS.

Η CA209039 είναι μια Φάσης 1b, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη κλιμάκωσης της δόσης και πολλαπλών δόσεων του nivolumab σε υποτροπιάζουσες/ανθεκτικές αιματολογικές κακοήθειες, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 23 ασθενείς με cHL που αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με nivolumab

3 mg/kg. Μεταξύ αυτών των ασθενών, 15 είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με brentuximab vedotin ως θεραπεία διάσωσης μετά από ASCT, ομοίως με την Κοορτή Β στη μελέτη CA209205. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου διενεργήθηκαν 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και συνεχίστηκαν μετέπειτα έως την εξέλιξη της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας. Στις αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας συμπεριλήφθηκαν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR, αναδρομικά αξιολογούμενο από μια IRRC, καθώς και η διάρκεια της ανταπόκρισης.

Συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα από τους 80 ασθενείς της Κοορτής Β της μελέτης CA209205 και τους 15 ασθενείς της μελέτης CA209039 που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με brentuximab vedotin μετά από ASCT. Παρουσιάζονται επίσης επιπλέον δεδομένα από 100 ασθενείς από την Κοορτή Γ της μελέτης CA209205, οι οποίοι έλαβαν brentuximab πριν και/ή μετά από ASCT. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν παρόμοια στις δύο μελέτες και τις δύο κοορτές (βλ. Πίνακα 28 παρακάτω).

Πίνακας 28: Χαρακτηριστικά αναφοράς των ασθενών στην Κοορτή Β και την Κοορτή Γ της μελέτης CA209205 και στη μελέτη CA209039

	CA209205 Κοορτή Β και CA209039 (n = 95)	CA209205 Κοορτή Β ^α (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Κοορτή Γ ^β (n = 100)
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	37,0 (18-72)	37,0 (18-72)	40,0 (24-54)	32,0 (19-69)
Φύλο	61 (64%) Α 34 (36%) Γ	51 (64%) Α 29 (36%) Γ	10 (67%) Α 5 (33%) Γ	56 (56%) Α 44 (44%) Γ
Κατάσταση ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Προηγούμενη ακτινοθεραπεία	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Προηγούμενη ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Έτη από την πιο πρόσφατη μεταμόσχευση έως την πρώτη δόση της θεραπείας της μελέτης, διάμεση τιμή (ελάχιστη-μέγιστη τιμή)	3,5 (0,2-19,0)	3,4 (0,2-19,0)	5,6 (0,5-15,0)	1,7 (0,2-17,0)

^α 18/80 (22,5%) ασθενείς στην Κοορτή Β της μελέτης CA209205 είχαν Β-Συμπτώματα κατά την έναρξη της μελέτης.

^β 25/100 (25%) ασθενείς στην Κοορτή Γ της μελέτης CA209205 είχαν Β-Συμπτώματα κατά την έναρξη της μελέτης.

Η αποτελεσματικότητα και από τις δύο μελέτες αξιολογήθηκε από την ίδια IRRC. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 29.

Πίνακας 29: Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin

	CA209205 Κοορτή Β ^α και CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Κοορτή Β ^α (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Αριθμός (n)/ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)			
Αντικειμενική ανταπόκριση, n (%), (95% CI)	63 (66%), (56, 76)	54 (68%), (56, 78)	9 (60%), (32, 84)
Πλήρης ύφεση (CR), n (%) (95% CI)	6 (6%), (2, 13)	6 (8%), (3, 16)	0 (0%), (0, 22)
Μερική ύφεση (PR), n (%) (95% CI)	57 (60%), (49, 70)	48 (60%), (48, 71)	9 (60%), (32, 84)
Σταθερή νόσος, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)^β			
Διάμεση τιμή (95% CI)	13,1 (9,5, M/A)	13,1 (8,7, M/A)	12,0 (1,8, M/A)
Εύρος	0,0 ⁺ - 23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺

	CA209205 Κοορτή B ^a και CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Κοορτή B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Αριθμός (n)/ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)			
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση			
Μήνες (εύρος)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης			
Μήνες (εύρος)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου			
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

Το «⁺» υποδηλώνει περικοπή δεδομένων παρατήρησης

^a Η παρακολούθηση ήταν σε εξέλιξη τη στιγμή της υποβολής των δεδομένων

^β Ασταθή δεδομένα λόγω της περιορισμένης διάρκειας της ανταπόκρισης για την Κοορτή B εξαιτίας της περικοπής.

M/A = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

Στον Πίνακα 30 παρακάτω παρουσιάζονται επικαιροποιημένα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από δεδομένα για μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης της Κοορτής B (ελάχιστη διάρκεια 68,7 μήνες) και της Κοορτής Γ (ελάχιστη διάρκεια 61,9 μήνες) της μελέτης CA209205.

Πίνακας 30: Επικαιροποιημένα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin από μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης στη μελέτη CA209205

	CA209205 Κοορτή B (n = 80/68,7)	CA209205 Κοορτή Γ (n = 100/61,9) ^a
Αριθμός (n)/ ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)		
Αντικειμενική ανταπόκριση, n (%), (95% CI)		
Πλήρης ύφεση (CR), n (%), (95% CI)	57 (71%), (60, 81)	75 (75%), (65, 83)
Μερική ύφεση (PR), n (%), (95% CI)	11 (14%), (7, 23)	21 (21%), (14, 30)
Σταθερή νόσος, n (%)	46 (58%), (46, 69)	54 (54%), (44, 64)
	14 (18%)	12 (12%)
Διάρκεια ανταπόκρισης σε όλους τους ανταποκριθέντες (μήνες)^β		
Διάμεση τιμή (95% CI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Εύρος	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Διάρκεια ανταπόκρισης στην CR (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Εύρος	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ 55,7 ⁺
Διάρκεια ανταπόκρισης στην PR (μήνες)		
Διάμεση τιμή (95% CI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Εύρος	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -55,9 ⁺
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης		
Μήνες (εύρος)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση τιμή (95% CI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	16 (6, 29)	15 (6, 28)

Αριθμός (n)/ ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)	CA209205 Κοορτή Β (n = 80/68,7)	CA209205 Κοορτή Γ (n = 100/61,9) ^α
Συνολική επιβίωση		
Διάμεση	Δεν επιτεύχθηκε	Δεν επιτεύχθηκε
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Ποσοστό (95% CI) στους 60 μήνες	72 (60, 81)	67 (56, 75)

Το «+» υποδηλώνει περικοπή δεδομένων παρατήρησης.

^α Οι ασθενείς στην Κοορτή Γ (n = 33) που έλαβαν brentuximab vedotin μόνο πριν από την ASCT είχαν ORR 73% (95% CI: 55, 87), CR 21% (95% CI: 9, 39) και PR 52% (95% CI: 34, 69). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 13,5 μήνες (95% CI: 9,4, 30,9).

^β Προσδιορίστηκε για συμμετέχοντες με CR ή PR.

M/A = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

B-συμπτώματα υπήρχαν στο 22% (53/243) των ασθενών στην CA209205 κατά την έναρξη της μελέτης. Η θεραπεία με nivolumab οδήγησε σε ταχεία υποχώρηση των B-συμπτωμάτων στο 88,7% (47/53) των ασθενών, με διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 1,9 μήνες.

Σε μία post-hoc ανάλυση των 80 ασθενών της Κοορτής Β της μελέτης CA209205, 37 δεν είχαν εμφανίσει ανταπόκριση στην προηγούμενη θεραπεία με brentuximab vedotin. Σε αυτούς τους 37 ασθενείς, η θεραπεία με nivolumab οδήγησε σε ORR 62,2% (23/37). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης είναι 25,6 μήνες (10,6, 56,5) για τους 23 ασθενείς με ανταπόκριση στο nivolumab οι οποίοι δεν είχαν εμφανίσει ανταπόκριση στην προηγούμενη θεραπεία με brentuximab vedotin.

Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ή του υποτροπιάζοντος SCCHN αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209141). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς (ηλικίας 18 ετών ή άνω), με ιστολογικά επιβεβαιωμένο υποτροπιάζον ή μεταστατικό SCCHN (στοματικής κοιλότητας, φάρυγγα, λάρυγγα), σταδίου III/IV και μη επιδεκτικοί σε τοπική θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση (θεραπεία με εγχείρηση ή ακτινοβολία με ή χωρίς χημειοθεραπεία) και οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με βάση πλατινούχο σχήμα ή εντός 6 μηνών μετά από αυτή και είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG. Η προηγούμενη θεραπεία με βάση πλατινούχο σκεύασμα είχε χορηγηθεί στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας, νεοεπικουρικής θεραπείας ή πρωτοπαθούς, υποτροπιάζουσας ή μεταστατικής νόσου. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξαρτήτως της κατάστασής τους ως προς το PD-L1 στον όγκο ή τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιατρικές παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται ανοσοκαταστολή, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα, καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων μη γνωστής αρχικής εικόνας, καρκίνωμα των σιελογόνων αδένων ή ιστολογικής εικόνας εκ μη πλακωδών κυττάρων (π.χ., μελάνωμα του βλεννογόνου) ή ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα. Οι ασθενείς με αντιμετωπισθείσες μεταστάσεις στον εγκέφαλο θεωρήθηκαν κατάλληλοι προς ένταξη στη μελέτη εάν η νευρολογική τους λειτουργία είχε επανέλθει στην αρχική κατάσταση τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη στη μελέτη και δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή ή λάμβαναν σταθερή ή μειούμενη δόση < 10 mg ισοδυνάμων πρεδνιζόνης ημερησίως.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 361 ασθενείς για να λάβουν είτε nivolumab 3 mg/kg (n = 240) χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες είτε την επιλεγμένη από τον ερευνητή θεραπεία με cetuximab (n = 15), σε δόση εφόδου των 400 mg/m² ακολουθούμενη από 250 mg/m² εβδομαδιαίως ή μεθοτρεξάτη (n = 52) στη δόση των 40 έως 60 mg/m² εβδομαδιαίως ή δοσεταξέλη (n = 54) 30 έως 40 mg/m² εβδομαδιαίως. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε με βάση την προηγούμενη θεραπεία με cetuximab. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου η θεραπεία δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι αξιολογήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1, διεξήχθησαν 9 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση και συνεχίστηκαν κάθε 6 εβδομάδες, μετέπειτα. Η συνέχιση της θεραπείας μετά την

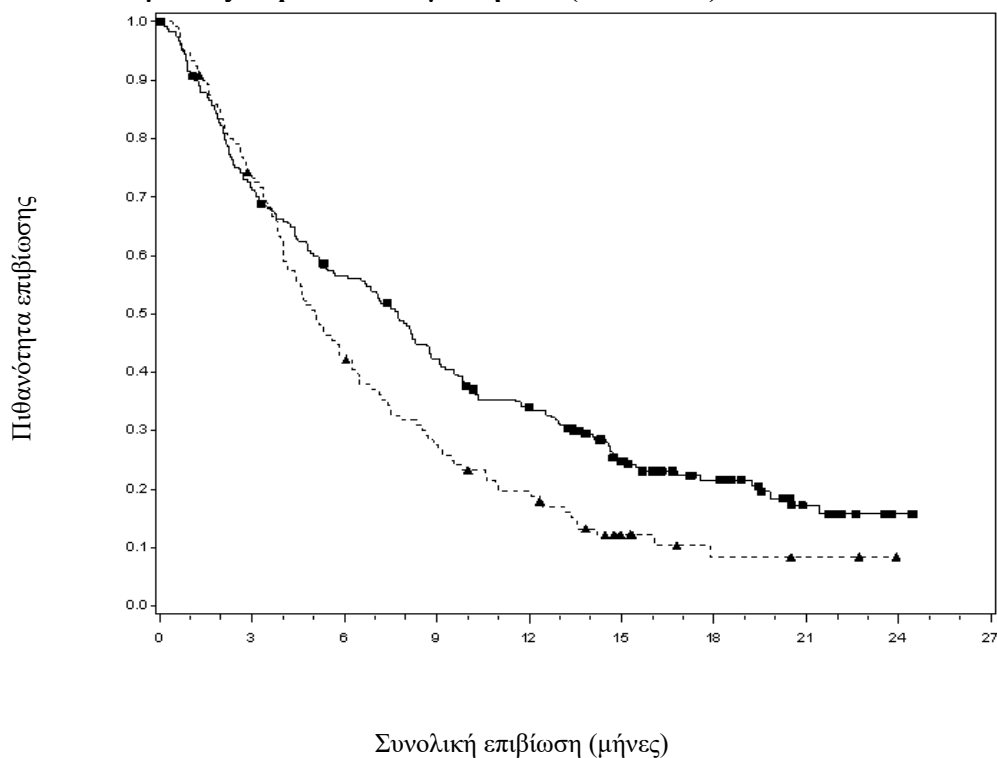
αρχική διαπίστωση εξέλιξης από τον ερευνητή με βάση τον ορισμό των κριτηρίων RECIST, έκδοση 1.1, επιτρεπόταν σε ασθενείς που λάμβαναν nivolumab, εάν ο ασθενής αποκόμιζε κλινικό όφελος και ανεχόταν το φάρμακο της μελέτης, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή. Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Οι κύριες δευτερεύουσες παράμετροι έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα περιελάμβαναν την αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS και το ORR. Διεξήχθησαν πρόσθετες προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο στα προκαθορισμένα επίπεδα 1%, 5% και 10%.

Πριν από την τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε συστηματική συλλογή δειγμάτων καρκινικού ιστού προ της μελέτης με σκοπό τη διεξαγωγή εκ των προτέρων προγραμματισμένων αναλύσεων της αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος: 28-83) με το 31% να είναι ≥ 65 ετών και το 5% να είναι ≥ 75 ετών. Το 83% ήταν άνδρες και το 83% ήταν λευκοί. Η αρχική βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (20%) ή 1 (78%), το 77% ήταν πρώην/νυν καπνιστές, το 90% είχαν νόσο Σταδίου IV, το 66% είχαν δύο ή περισσότερες εστίες, το 45%, 34% και 20% είχαν λάβει 1, 2, 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας, αντίστοιχα, και το 25% ήταν θετικοί ως προς τον HPV-16.

Με ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 11,4 μηνών, στη μελέτη καταδείχτηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε σύγκριση με τη θεραπεία της επιλογής του ερευνητή. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 21. Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 31.

Εικόνα 21: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (CA209141)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Nivolumab									
Επιλογή του ερευνητή	121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (συμβάντα: 184/240), διάμεση τιμή και 95% CI: 7,72 (5,68, 8,77)
- - -▲- - - Επιλογή του ερευνητή (συμβάντα: 105/121), διάμεση τιμή και 95% CI: 5,06 (4,04, 6,24)

Πίνακας 31: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	επιλογή του ερευνητή (n = 121)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Αναλογία κινδύνου ^α		0,71
(95% CI)		(0,55, 0,90)
τιμή p ^β		0,0048
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Ποσοστό (95% CI) στους 18 μήνες	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Συμβάντα	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Αναλογία κινδύνου		0,87
95% CI		(0,69, 1,11)
τιμή p		0,2597
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	επιλογή του ερευνητή (n = 121)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση ^γ	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)		2,49 (1,07, 5,82)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Σταθερή νόσος (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση		
Μήνες (εύρος)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες (εύρος)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^α Υπολογίστηκε με χρήση ενός στρωματοποιημένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

^β Η τιμή p υπολογίστηκε μέσω ενός ελέγχου log-rank με διαστρωμάτωση βάσει της προηγούμενης θεραπείας με cetuximab. Το αντίστοιχο οριακό επίπεδο σημαντικότητας O'Brien-Fleming για την αποτελεσματικότητα είναι 0,0227.

^γ Στην ομάδα του nivolumab υπήρχαν δύο ασθενείς με CR και επτά ασθενείς με PR με έκφραση PD-L1 στον όγκο < 1%.

Ποσοτικοποιήσιμη έκφραση του PD-L1 στον όγκο μετρήθηκε στο 67% των ασθενών στην ομάδα του nivolumab και στο 82% των ασθενών στην ομάδα της θεραπείας της επιλογής του ερευνητή. Τα επίπεδα της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο ήταν ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (nivolumab έναντι της θεραπείας της επιλογής του ερευνητή) για κάθε ένα από τα προκαθορισμένα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο που ήταν $\geq 1\%$ (55% έναντι 62%), $\geq 5\%$ (34% έναντι 43%) ή $\geq 10\%$ (27% έναντι 34%).

Οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο σύμφωνα με όλα τα προκαθορισμένα επίπεδα έκφρασης στην ομάδα του nivolumab επέδειξαν μεγαλύτερη πιθανότητα βελτίωσης της επιβίωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία της επιλογής του ερευνητή. Το μέγεθος του οφέλους όσον αφορά την OS ήταν σταθερό για τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ή $\geq 10\%$ (βλέπε Πίνακα 32).

Πίνακας 32: OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CA209141)

Έκφραση PD-L1	nivolumab		επιλογή του ερευνητή
	OS σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στον όγκο		Μη διαστρωματωμένη αναλογία κινδύνου (95% CI)
	Αριθμός συμβάντων (αριθμός ασθενών)		
< 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)

Σε μία διερευνητική ανάλυση post-hoc με χρήση μη επικυρωμένης δοκιμασίας, αναλύθηκαν η έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και η έκφραση του PD-L1 στα σχετιζόμενα με τον όγκο κύτταρα του ανοσοποιητικού (TAIC) σε σχέση με το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας με nivolumab σε σύγκριση με τη θεραπεία της επιλογής του ερευνητή. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι όχι μόνο η έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα, αλλά και η έκφραση του PD-L1 στα TAIC φάνηκε να συσχετίζονται με όφελος από το nivolumab σε σχέση με τη θεραπεία της επιλογής του ερευνητή (βλ. Πίνακα 33). Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στις υποομάδες, καθώς και της διερευνητικής φύσης της ανάλυσης, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα από τα δεδομένα αυτά.

Πίνακας 33: Αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και στα TAIC (CA209141)

	Διάρκεια OS ^α (μήνες)		Διάρκεια PFS ^α (μήνες)		ORR (%)	
	HR ^β (95% CI)		HR ^β (95% CI)		(95% CI) ^γ	
	nivolumab	επιλογή του ερευνητή	nivolumab	επιλογή του ερευνητή	nivolumab	επιλογή του ερευνητή
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC άφθονη^δ (61 nivolumab, 47 επιλογή του ερευνητή)	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%, PD-L1+ TAIC σπάνια^δ (27 nivolumab, 14 επιλογή του ερευνητή)	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%, PD-L1+ TAIC άφθονη^δ (43 nivolumab, 25 επιλογή του ερευνητή)	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%, PD-L1+ TAIC σπάνια^δ (27 nivolumab, 10 επιλογή του ερευνητή)	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)

^α Η OS και η PFS εκτιμήθηκαν με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

^β Η αναλογία κινδύνου σε κάθε υποομάδα υπολογίστηκε με μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox χρησιμοποιώντας ως μόνη συμμεταβλητή τη θεραπεία.

^γ Το διάστημα εμπιστοσύνης για το ORR υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Clopper-Pearson.

^δ Η θετικότητα PD-L1+ TAIC στο μικροπεριβάλλον του όγκου αξιολογήθηκε ποιοτικά και χαρακτηρίστηκε ως «πολυάριθμη», «ενδιάμεση» και «σπάνια» με βάση τις αξιολογήσεις του παθολογοανατόμου. Οι ομάδες με «πολυάριθμη» και «ενδιάμεση» θετικότητα συνδυάστηκαν για τον καθορισμό της ομάδας με «άφθονη» θετικότητα.

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή εστία στοματοφαρυγγικού καρκίνου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, υποβλήθηκαν σε έλεγχο για HPV (βάσει ανοσοϊστοχημικού προσδιορισμού [IHC] p16). Όφελος στην OS παρατηρήθηκε ανεξαρτήτως της κατάστασης ως προς τον HPV (HPV-θετικοί: HR = 0,63, 95% CI: 0,38, 1,04, HPV-αρνητικοί: HR = 0,64, 95% CI: 0,40, 1,03, και αγνώστου κατάστασης ως προς τον HPV: HR = 0,78, 95% CI: 0,55, 1,10).

Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (PRO) αξιολογήθηκαν με χρήση των EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 και EQ-5D 3 επιπέδων. Σε διάστημα παρακολούθησης 15 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab εμφάνισαν σταθερές PRO, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία της επιλογής του ερευνητή εμφάνισαν σημαντική μείωση της λειτουργικότητας (π.χ., σωματική λειτουργικότητα, λειτουργικότητα ρόλου, κοινωνική λειτουργικότητα) και της κατάστασης υγείας καθώς και αυξημένη συμπτωματολογία (π.χ., κόπωση, δύσπνοια, απώλεια της όρεξης, αισθητηριακά προβλήματα, προβλήματα κοινωνικών επαφών). Τα δεδομένα για τις PRO θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο του ανοικτού σχεδιασμού της μελέτης και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη.

Θεραπεία του προχωρημένου ουροθηλιακού καρκινώματος

Ανοικτή μελέτη φάσης 2 (CA209275)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με nivolumab 3 mg/kg για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα αξιολογήθηκαν σε μια φάσης 2, πολυκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη (CA209275).

Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς (18 ετών και άνω) οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας με πλατίνα, ή μετά από αυτήν, για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο ή οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών από τη λήψη νεοεπικουρικής ή επικουρικής χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 και εντάχθηκαν ανεξαρτήτως της κατάστασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο ή στην αραχνοειδή μήνιγγα, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτείται συστηματική ανοσοκαταστολή αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς που είχαν λάβει περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας και είχαν μεταστάσεις στο ήπαρ αποκλείστηκαν.

Συνολικά 270 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν nivolumab 3 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως για 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες, με ελάχιστη παρακολούθηση 8,3 μηνών, ήταν αξιολογήσιμοι για την αποτελεσματικότητα. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου η θεραπεία δεν ήταν πλέον ανεκτή. Οι πρώτες αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και συνεχίστηκαν κάθε 8 εβδομάδες μετέπειτα, έως τις 48 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες, έως την εξέλιξη της νόσου ή τη διακοπή της θεραπείας, ανάλογα με το ποιο συνέβη αργότερα. Οι αξιολογήσεις του όγκου συνεχίστηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους άλλους από την εξέλιξη της νόσου. Η θεραπεία μετά την αρχική εξέλιξη της νόσου, η οποία αξιολογήθηκε από τον ερευνητή βάσει των κριτηρίων RECIST, έκδοση 1.1, επιτρεπόταν εάν ο ασθενής είχε κλινικό όφελος, δεν είχε ταχεία εξέλιξη της νόσου και ανεχόταν το φάρμακο της μελέτης κατά την κρίση του ερευνητή. Η πρωτεύουσα παράμετρος έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, όπως ορίστηκε από την BICR. Πρόσθετες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS.

Η διάμεση ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος: 38 έως 90), όπου 55% των ασθενών ήταν ≥ 65 ετών και 14% ήταν ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκής φυλής (86%) και άνδρες (78%). Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (54%) ή 1 (46%).

Πίνακας 34: Δεδομένα αποτελεσματικότητας (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4, 25,3)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	8 (3,0%)
Μερική ανταπόκριση (PR)	46 (17,0%)
Σταθερή νόσος (SD)	60 (22,2%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης^b	
Μήνες (εύρος)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση	
Μήνες (εύρος)	1,9 (1,6, 7,2)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου	
Συμβάντα (%)	216 (80)
Διάμεση (95% CI), μήνες	2,0 (1,9, 2,6)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	26,1 (20,9, 31,5)

	nivolumab (n = 270)	
Συνολική επιβίωση^γ		
Συμβάντα (%)		154 (57)
Διάμεση (95% CI), μήνες		8,6 (6,05, 11,27)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες		41,0 (34,8, 47,1)
	Επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο	
	< 1%	≥ 1%
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση (95% CI)	16% (10,3, 22,7) n = 146	25% (17,7, 33,6) n = 124
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης Μήνες (εύρος)	10,4 (3,7, 12,0 ^α)	Δεν επιτεύχθηκε (1,9 ^α , 12,0 ^α)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεση (95% CI), μήνες	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Συνολική επιβίωση		
Διάμεση (95% CI), μήνες	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, M/A)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

Το «^α» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.

^α διάμεση παρακολούθηση 11,5 μηνών.

^β μη σταθερά δεδομένα, λόγω της περιορισμένης διάρκειας της ανταπόκρισης.

^γ περιλαμβάνονταν 4 σχετιζόμενοι με το φάρμακο θάνατοι: 1 από πνευμονίτιδα, 1 από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, 1 από αναπνευστική ανεπάρκεια και 1 από καρδιαγγειακή ανεπάρκεια.

M/A: μη αξιολογήσιμο

Τα αποτελέσματα από post-hoc, διερευνητικές αναλύσεις δείχνουν ότι σε ασθενείς με χαμηλή (π.χ. <1%) έως μηδενική έκφραση του PD-L1 στον όγκο, άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. μεταστάσεις στο ήπαρ, μεταστάσεις στα σπλάχνα, αρχική αιμοσφαιρίνη <10g/dl και κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG = 1) μπορεί να συμβάλουν στην κλινική έκβαση.

Ανοικτή μελέτη φάσης 1/2 (CA209032)

Η CA209032 ήταν μια Φάσης 1/2 ανοικτή, πολλαπλών κοορτών μελέτη, η οποία περιλάμβανε μια κοόρτη 78 ασθενών (συμπεριλαμβανομένων 18 συμμετεχόντων που έλαβαν προγραμματισμένη διασταυρούμενη θεραπεία συνδυασμού με nivolumab 3 mg/kg συν ipilimumab 1 mg/kg) με παρόμοια κριτήρια συμμετοχής με αυτά της μελέτης CA209275, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg για ουροθηλιακό καρκίνωμα. Στη διάρκεια ελάχιστης παρακολούθησης 9 μηνών, το αξιολογημένο από τον ερευνητή, επιβεβαιωμένο ORR ήταν 24,4% (95% CI: 15,3, 35,4). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν επιτεύχθηκε (εύρος: 4,4-16,6^α μήνες). Η διάμεση OS ήταν 9,7 μήνες (95% CI: 7,26, 16,16) και τα εκτιμώμενα ποσοστά OS ήταν 69,2% (CI: 57,7, 78,2) στους 6 μήνες και 45,6% (CI: 34,2, 56,3) στους 12 μήνες.

Επικουρική θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος

Τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη της επικουρικής θεραπείας με nivolumab έναντι εικονικού φαρμάκου (CA209274)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με nivolumab για την επικουρική θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (CA209274). Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς (18 ετών και άνω) που έχουν υποβληθεί σε ριζική εκτομή μυοδιηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος (MIUC) με προέλευση από την ουροδόχο κύστη ή το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα (νεφρική πύελος ή ουρητήρες) και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Τα κριτήρια

παθολογοανατομικής σταδιοποίησης του MIUC που ορίζουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου ήταν ypT2-ypT4a ή ypN⁺ για τους ενήλικες ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και pT3-pT4a ή pN⁺ για τους ενήλικες ασθενείς που δεν έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για επικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη ή την αρνήθηκαν. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1, οι οποίοι είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 (επετράπη βαθμολογία PS 2 κατά ECOG για τους ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη). Η έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ενεργή, γνωστή ή πιθανολογούμενη αυτοάνοση νόσο και οι ασθενείς που είχαν λάβει οποιαδήποτε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, βιολογική θεραπεία για καρκίνο, ενδοκυστική θεραπεία ή ερευνητική θεραπεία εντός 28 ημερών πριν από την πρώτη χορήγηση της θεραπείας της μελέτης.

Συνολικά, 709 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με nivolumab 240 mg (n = 353) κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο (n = 356) κάθε 2 εβδομάδες έως την εμφάνιση υποτροπής ή μη αποδεκτής τοξικότητας για μέγιστη διάρκεια θεραπείας 1 έτους. Από αυτούς, 282 ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$: 140 στο σκέλος του nivolumab και 142 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης πραγματοποιήθηκε με βάση την παθολογοανατομική κατάσταση των λεμφαδένων (N⁺ έναντι N0/x με αφαίρεση < 10 λεμφαδένων έναντι N0 με αφαίρεση ≥ 10 λεμφαδένων), την έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα ($\geq 1\%$ έναντι < 1%/απροσδιόριστος) και τη χρήση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας με σισπλατίνη. Απεικονιστικές αξιολογήσεις του όγκου προγραμματίστηκε να πραγματοποιούνται κάθε 12 εβδομάδες από την ημερομηνία της πρώτης δόσης έως την εβδομάδα 96, στη συνέχεια κάθε 16 εβδομάδες από την εβδομάδα 96 έως την εβδομάδα 160, στη συνέχεια κάθε 24 εβδομάδες έως την εμφάνιση μη ουροθηλιακής υποτροπής της νόσου ή έως τη διακοπή της θεραπείας (αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε μεταγενέστερα) για μέγιστο διάστημα 5 ετών. Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς και η DFS στους τυχαιοποιημένους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$. Ως DFS ορίστηκε ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της πρώτης τεκμηριωμένης υποτροπής σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή (τοπική ουροθηλιακή, τοπική μη ουροθηλιακή ή απομακρυσμένη) ή τον θάνατο (οποιασδήποτε αιτιολογίας), αναλόγως με το ποιο θα συνέβαινε πρώτα. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS).

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$, η διάμεση ηλικία ήταν 66 έτη (εύρος: 34 - 92 έτη), το 76% ήταν άνδρες και το 76% ήταν λευκοί. Το 82% είχαν μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης (MIBC), το 18% είχαν ουροθηλιακό καρκίνωμα του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος (UTUC) (νεφρική πύελος και ουρητήρες), το 42% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως σισπλατίνη στα πλαίσια νεοεπικουρικής θεραπείας, το 45% των ασθενών ήταν N⁺ στη ριζική εκτομή, οι ασθενείς είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (61%), 1 (37%) ή 2 (2%) και το 7% των ασθενών είχαν αιμοσφαιρίνη < 10 g/dl.

Στην κύρια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (ελάχιστη παρακολούθηση 6,3 μήνες και διάμεση παρακολούθηση 22,1 μήνες για το σκέλος του nivolumab), η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της DFS στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε nivolumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση DFS, σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, δεν επετεύχθη (95% CI: 21,19, N.R.) για το nivolumab έναντι 8,41 μηνών (95% CI: 5,59, 21,19) για το εικονικό φάρμακο, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35, 0,85), τιμή p = 0,0005. Η κύρια ανάλυση της DFS συμπεριελάμβανε περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία. Τα αποτελέσματα για την DFS με και χωρίς περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία ήταν σε συμφωνία.

Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση της DFS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 11,4 μήνες και διάμεσο

διάστημα παρακολούθησης 25,5 μήνες για το σκέλος nivolumab), επιβεβαιώθηκε η βελτίωση της DFS.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα από αυτή την περιγραφική επικαιροποιημένη ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 35 και στην Εικόνα 22.

Πίνακας 35: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209274)

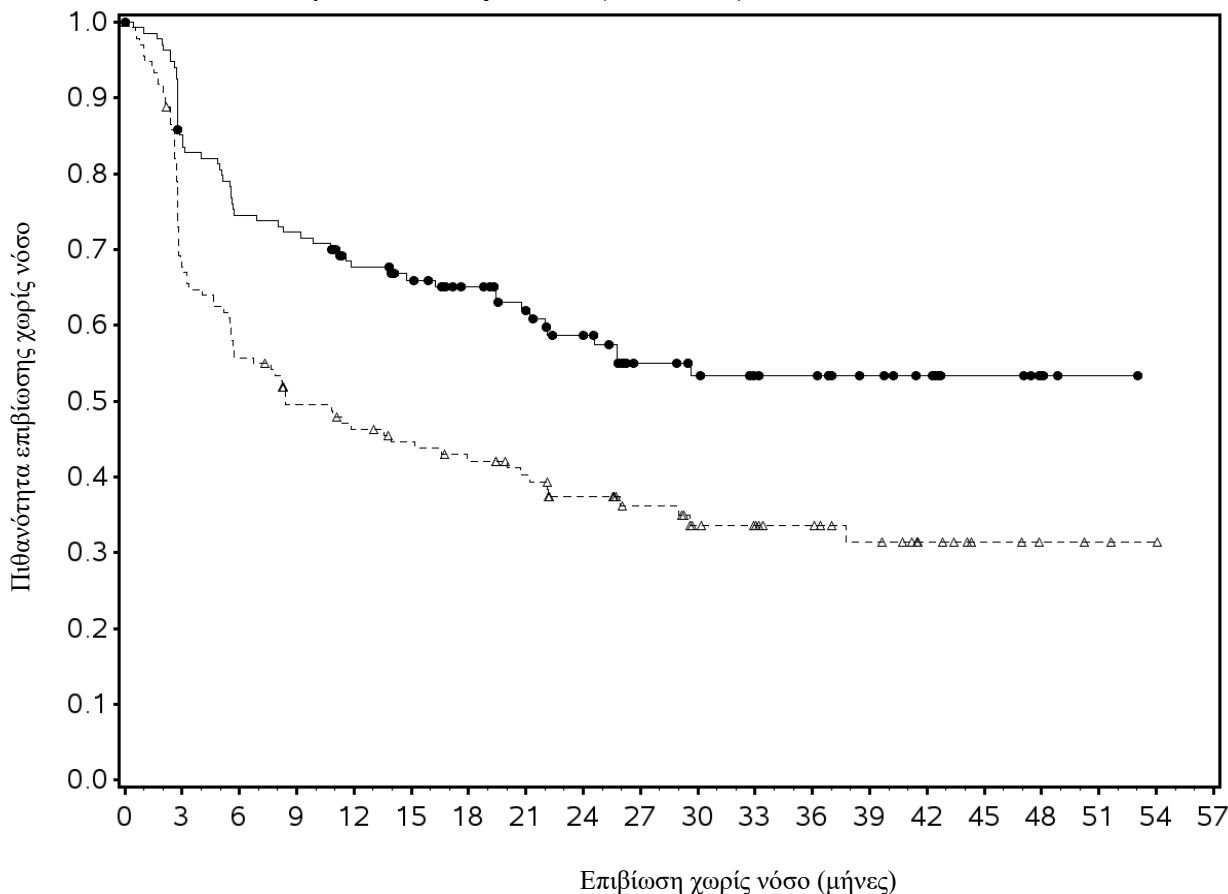
	nivolumab (n = 140)	εικονικό φάρμακο (n = 142)
Επιβίωση χωρίς νόσο	Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 11,4 μήνες	
Συμβάντα (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^α	0,53 (0,38, 0,75)	
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^β	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: δεν επιτεύχθηκε, NE: μη αξιολογήσιμο.

^α Διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox. Η αναλογία κινδύνου αφορά το nivolumab έναντι του εικονικού φαρμάκου.

^β Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

Εικόνα 22: Καμπύλες Kaplan-Meier για την DFS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209274)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Εικονικό φάρμακο	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

---△--- Εικονικό φάρμακο (συμβάντα: 85/142), διάμεση τιμή και 95% CI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (συμβάντα: 56/140), διάμεση τιμή και 95% CI: N.A. (22,11, N.A.)

Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 11,4 μήνες

Πραγματοποιήθηκαν διερευνητικές προκαθορισμένες περιγραφικές αναλύσεις υποομάδων σε ασθενείς βάσει της προηγούμενης νεοεπικουρικής θεραπείας με σισπλατίνη.

Στην υποομάδα των ασθενών με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ που είχαν λάβει προηγουμένως σισπλατίνη στα πλαίσια νεοεπικουρικής θεραπείας (n = 118), η HR για την DFS ήταν 0,37 (95% CI: 0,22, 0,64) με μη επίτευξη της διάμεσης DFS και 8,41 μήνες για το σκέλος του nivolumab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στην υποομάδα των ασθενών με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ που δεν είχαν λάβει προηγουμένως σισπλατίνη στα πλαίσια νεοεπικουρικής θεραπείας (n = 164), η HR για την DFS ήταν 0,69 (95% CI: 0,44, 1,08) με διάμεση DFS 29,67 και 11,37 μήνες για το σκέλος του nivolumab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Ορθοκολικός καρκίνος με dMMR ή MSI-H

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 3 mg/kg σε συνδυασμό ipilimumab 1 mg/kg για τη θεραπεία του μεταστατικού CRC με dMMR ή MSI-H αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης 2, πολυκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη (CA209142).

Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς (18 ετών και άνω) με τοπικά προσδιορισμένη κατάσταση ως προς τη dMMR ή MSI-H, οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη και οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη ή είχαν εμφανίσει

δυσανεξία σε αυτή. Οι ασθενείς που είχαν λάβει επικουρική θεραπεία ως πιο πρόσφατη θεραπεία έπρεπε να έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη λήψη της επικουρικής χημειοθεραπείας ή εντός 6 μηνών από την ολοκλήρωσή της. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 και εντάχθηκαν ανεξαρτήτως της κατάστασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές παθήσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 119 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με nivolumab 3 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίστηκε για όσο διάστημα παρατηρείτο κλινικό όφελος ή έως ότου να μην είναι πλέον ανεκτή. Αξιολογήσεις του όγκου βάσει των κριτηρίων RECIST έκδοση 1.1 πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες για τις πρώτες 24 εβδομάδες και κάθε 12 εβδομάδες μετέπειτα. Η πρωτεύουσα παράμετρος έκβασης ήταν το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR. Οι δευτερεύουσες παράμετροι έκβασης ήταν το ORR βάσει BICR και το ποσοστό ελέγχου της νόσου. Στην ανάλυση του ORR συμπεριλήφθηκαν η διάρκεια της ανταπόκρισης και ο χρόνος έως την εμφάνιση ανταπόκρισης. Οι διερευνητικές παράμετροι έκβασης περιλάμβαναν την PFS και την OS.

Η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 21-88), με 32% ηλικίας ≥ 65 ετών και 9% ηλικίας ≥ 75 ετών, το 59% ήταν άνδρες και το 92% ήταν λευκοί. Η κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη ήταν 0 (45%) ή 1 (55%), το 25% των ασθενών είχαν μεταλλάξεις του BRAF, το 37% είχαν μεταλλάξεις του KRAS ενώ σε 12% οι μεταλλάξεις ήταν άγνωστες. Από τους 119 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 109 είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου και 9 στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας. Πριν από την ένταξη στη μελέτη, από τους 119 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 118 (99%) είχαν λάβει φθοριουρακίλη, 111 (93%) είχαν λάβει οξαλιπλατίνη, 87 (73%) είχαν λάβει ιρινοτεκάνη στο πλαίσιο προηγούμενων θεραπειών, και 82 (69%) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη. Το 23%, 36%, 24% και 16% είχαν λάβει 1, 2, 3, 4 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες αντίστοιχα και το 29% των ασθενών είχαν λάβει αναστολέα EGFR.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 46,9 μήνες, διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 51,1 μήνες) παρουσιάζονται στον Πίνακα 36.

Πίνακας 36: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Επιβεβαιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4, 73,2)
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	15 (12,6)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	62 (52,1)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	25 (21,0)
Διάρκεια ανταπόκρισης	
Διάμεσος (εύρος) αριθμός μηνών	NR (1,4, 58,0+)
Διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση	
Μήνες (εύρος)	2,8 (1,1, 37,1)

* σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή
Το «+» υποδηλώνει λογοκριμένα δεδομένα παρατήρησης.
NR = δεν επετεύχθη

Το ORR βάσει BICR ήταν 61,3% (95% CI: 52,0, 70,1), συμπεριλαμβανομένου ποσοστού CR 20,2% (95% CI: 13,4, 28,5), ποσοστού PR 41,2% (95% CI: 32,2, 50,6) και ποσοστού με σταθερή νόσο 22,7%. Οι αξιολογήσεις BICR ήταν γενικά σε συμφωνία με την αξιολόγηση του ερευνητή. Επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς τις μεταλλάξεις των BRAF ή KRAS και τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 στον όγκο.

Από τους 119 ασθενείς, 11 (9,2%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Το αξιολογούμενο από τον ερευνητή ORR στους ασθενείς ≥ 75 ετών ήταν 45,5% (95% CI: 16,7, 76,6).

Καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη της μονοθεραπείας με nivolumab σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία (ONO-4538-24/ CA209473)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με nivolumab 240 mg για τη θεραπεία του μη χειρουργήσιμου προχωρημένου, υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων (OSCC) αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα, ανοικτή μελέτη (ONO-4538-24/CA209473). Η μελέτη περιελάμβανε ενήλικες ασθενείς (20 ετών και άνω) οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί ή είχαν δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα σχήμα συνδυασμού με βάση φθοριοπυριμιδίνη ή πλατίνα και οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί ή είχαν δυσανεξία στη θεραπεία με ταξάνη, είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο που ήταν συμπτωματικές ή έχρηζαν θεραπειάς, είχαν ενεργή αυτοάνοση νόσο, ιατρικές παθήσεις που έχρηζαν συστηματικής ανοσοκαταστολής, καθώς και οι ασθενείς με εμφανή διήθηση του όγκου σε όργανα παρακείμενα στον οισοφάγο (π.χ., στην αορτή ή στην αναπνευστική οδό), αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά, 419 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν nivolumab 240 mg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες (n = 210) ή χημειοθεραπεία της επιλογής του ερευνητή με ταξάνη: δοσεταξέλη (n = 65) 75 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, ή πακλιταξέλη (n = 144) 100 mg/m² ενδοφλεβίως μία φορά την εβδομάδα για 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση πραγματοποιήθηκε με βάση την περιοχή (Ιαπωνία έναντι υπόλοιπου κόσμου), τον αριθμό των οργάνων με μεταστάσεις (≤ 1 έναντι ≥ 2) και την έκφραση του PD-L1 στον όγκο ($\geq 1\%$ έναντι $< 1\%$ ή απροσδιόριστη). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή βάσει των κριτηρίων RECIST έκδοση 1.1, ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Αξιολογήσεις του όγκου διεξάγονταν κάθε 6 εβδομάδες για 1 έτος και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες. Συνέχιση της θεραπείας μετά την αρχική εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή επιτρεπόταν στους ασθενείς που λάμβαναν nivolumab χωρίς ταχεία εξέλιξη της νόσου, που είχαν όφελος σύμφωνα με την κρίση του ερευνητή, ανοχή στη θεραπεία, σταθερή κατάσταση λειτουργικότητας και για τους οποίους η θεραπεία μετά την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου δεν θα καθυστέρουσε μια επικείμενη παρέμβαση για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονταν με την εξέλιξη της νόσου (π.χ., μετάσταση στον εγκέφαλο). Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η OS. Βασικά δευτερεύοντα σημεία έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ORR και η PFS σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Διεξήχθησαν πρόσθετες προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο σε προκαθορισμένο επίπεδο 1%. Η έκφραση του PD-L1 στον όγκο προσδιορίστηκε με χρήση της δοκιμασίας PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος: 33 - 87), το 53% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 10% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, το 87% ήταν άνδρες, το 96% ήταν Ασιάτες και το 4% ήταν λευκοί. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (50%) ή 1 (50%).

Με ελάχιστη παρακολούθηση 17,6 μηνών, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη nivolumab σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία με ταξάνη που επιλέχθηκε από τον ερευνητή. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 37 και στην Εικόνα 23.

Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών κατέληξαν εντός των πρώτων 2,5 μηνών στο σκέλος του nivolumab (32/210, 15,2%) σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (15/209, 7,2%). Δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένοι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους.

Πίνακας 37: Δεδομένα αποτελεσματικότητας (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	επιλογή του ερευνητή (n = 209)
Συνολική επιβίωση^α		
Συμβάντα	160 (76%)	173 (83%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β		0,77 (0,62, 0,96)
Τιμή p ^γ		0,0189
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^{δ,ε}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Πλήρης ανταπόκριση	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Μερική ανταπόκριση	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Σταθερή νόσος	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (95% CI) (μήνες)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^α		
Συμβάντα	187 (89%)	176 (84%)
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β		1,1 (0,9, 1,3)

^α Βάσει ανάλυσης ITT.

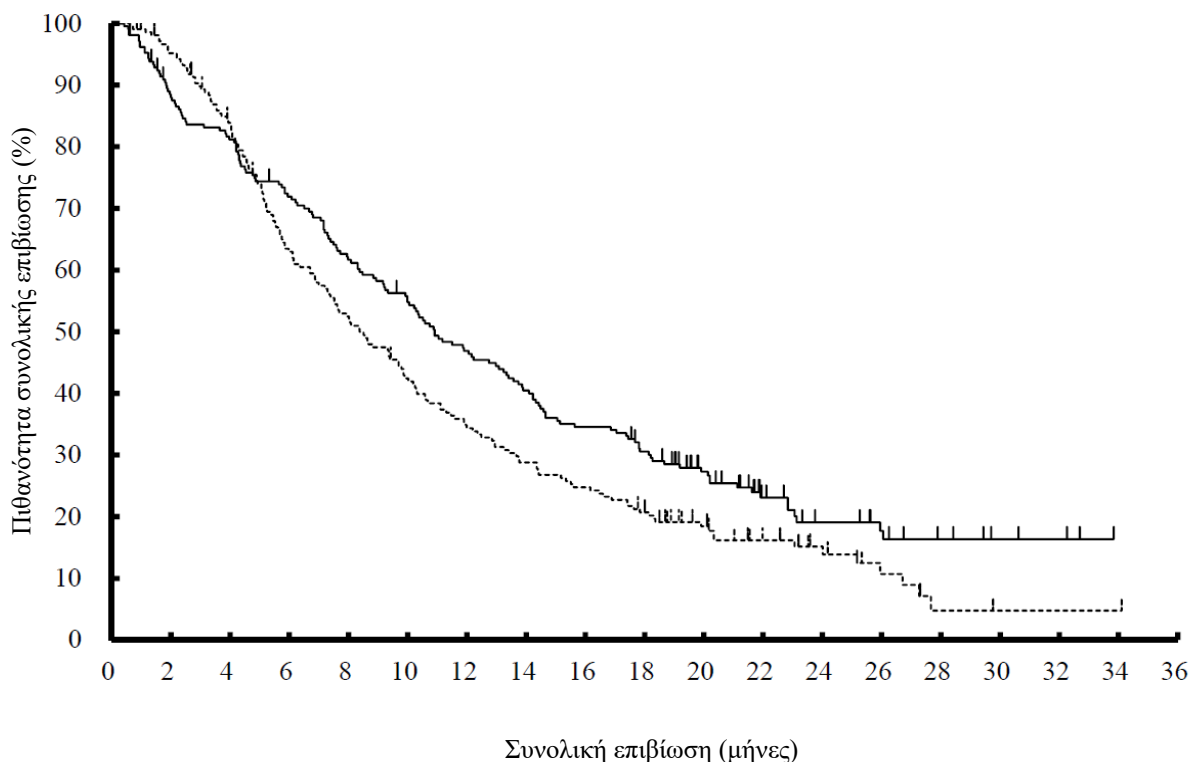
^β Βάσει διαστρωματομένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων.

^γ Βάσει διαστρωματομένου ελέγχου log-rank.

^δ Βάσει ανάλυσης του αξιολογήσιμου ως προς την ανταπόκριση συνόλου (RES), n=171 στην ομάδα του nivolumab και n=158 στην ομάδα επιλογής του ερευνητή.

^ε Μη σημαντικό, τιμή p 0,6323.

Εικόνα 23: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS (ONO-4538-24/CA209473)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab

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

Επιλογή του ερευνητή

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

———— Nivolumab - - - - - Επιλογή του ερευνητή

Από τους 419 ασθενείς, το 48% είχαν έκφραση του PD-L1 στον όγκο $\geq 1\%$. Το υπόλοιπο 52% των ασθενών είχαν έκφραση του PD-L1 στον όγκο $<1\%$. Η αναλογία κινδύνου (HR) για την OS ήταν 0,69 (95% CI: 0,51, 0,94) με διάμεση επιβίωση 10,9 και 8,1 μήνες για το σκέλος του nivolumab και της επιλεγμένης από τον ερευνητή χημειοθεραπείας με ταξάνη, αντίστοιχα, στην υποομάδα με θετικότητα στον PD-L1 στον όγκο. Στην υποομάδα των ασθενών με OSCC και αρνητικότητα στο PD-L1 στον όγκο, η HR για την OS ήταν 0,84 (95% CI: 0,62, 1,14) με διάμεση επιβίωση 10,9 και 9,3 μήνες για το σκέλος του nivolumab και της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα.

Τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι χημειοθεραπείας και του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας ως θεραπεία πρώτης γραμμής (CA209648)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα, ανοικτή μελέτη (CA209648). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν, μη χειρουργήσιμο, προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό OSCC. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα και η έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων ή αδenoπλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου που δεν επιδέχεται χημειοακτινοθεραπείας και/ή χειρουργικής επέμβασης. Επιτράπηκε η προηγούμενη επικουρική, νεοεπικουρική ή οριστική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία εάν είχε χορηγηθεί στα πλαίσια σχήματος με πρόθεση την ίαση πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς που είχαν αρχική βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας ≥ 2 , είχαν μεταστάσεις στον εγκέφαλο που ήταν συμπτωματικές, είχαν ενεργή αυτοάνοση νόσο,

χρησιμοποιούσαν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά ή οι ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας ή συριγγίου λόγω εμφανούς διήθησης του όγκου σε όργανα παρακείμενα στον όγκο του οισοφάγου, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την κατάσταση ως προς το PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα ($\geq 1\%$ έναντι $< 1\%$ ή απροσδιόριστης), την περιοχή (Ανατολική Ασία έναντι της υπόλοιπης Ασίας έναντι του υπόλοιπου κόσμου), την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1) και τον αριθμό των οργάνων με μεταστάσεις (≤ 1 έναντι ≥ 2).

Συνολικά, 970 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ($n = 325$), nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ($n = 321$) ή χημειοθεραπεία ($n = 324$). Από αυτούς, 473 ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$, 158 στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, 158 στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 157 στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έλαβαν nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες και οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έλαβαν nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες τις ημέρες 1 και 15, φθοριουρακίλη 800 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 έως 5 (για 5 ημέρες) και σισπλατίνη 80 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1 (ενός κύκλου 4 εβδομάδων). Οι ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν φθοριουρακίλη 800 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 έως 5 (για 5 ημέρες) και σισπλατίνη 80 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1 (ενός κύκλου 4 εβδομάδων). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή για έως 24 μήνες. Στους ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab που διέκοψαν τη θεραπεία συνδυασμού λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας που αποδόθηκε στο ipilimumab επιτράπη να συνεχίσουν να λαμβάνουν nivolumab ως μεμονωμένο παράγοντα. Στους ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους οποίους διεκόπη η φθοριουρακίλη και/ή σισπλατίνη, επιτράπη να συνεχίσουν τα άλλα συστατικά του θεραπευτικού σχήματος.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$, η διάμεση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 26-85), το 8,2% ήταν ≥ 75 ετών, το 81,8% ήταν άνδρες, το 73,1% ήταν Ασιάτες και το 23,3% ήταν λευκοί. Οι ασθενείς είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνωμα του οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων (98,9%) ή αδενοπλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (1,1%). Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (45,2%) ή 1 (54,8%).

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι χημειοθεραπείας

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS (βάσει BICR) και η OS που αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σύμφωνα με τον προκαθορισμένο ιεραρχικό έλεγχο περιελάμβαναν την OS, την PFS (βάσει BICR) και το ORR (βάσει BICR) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Οι αξιολογήσεις του όγκου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες έως και την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Στην κύρια προκαθορισμένη ανάλυση, με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 13,1 μηνών, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 38.

Πίνακας 38: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	χημειοθεραπεία^α (n = 157)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Αναλογία κινδύνου (98,6% CI) ^β		0,64 (0,46, 0,90)
Τιμή p ^γ		0,0010
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες ^δ	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^ε		
Συμβάντα	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Αναλογία κινδύνου (98,5% CI) ^β		1,02 (0,73, 1,43)
Τιμή p ^γ		0,8958
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες ^δ	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, n (%)^ε		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Πλήρης ανταπόκριση	28 (17,7)	8 (5,1)
Μερική ανταπόκριση	28 (17,7)	23 (14,6)
Διάρκεια ανταπόκρισης^ε		
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Εύρος	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^α Φθοριοουρακίλη και σισπλατίνη

^β Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox.

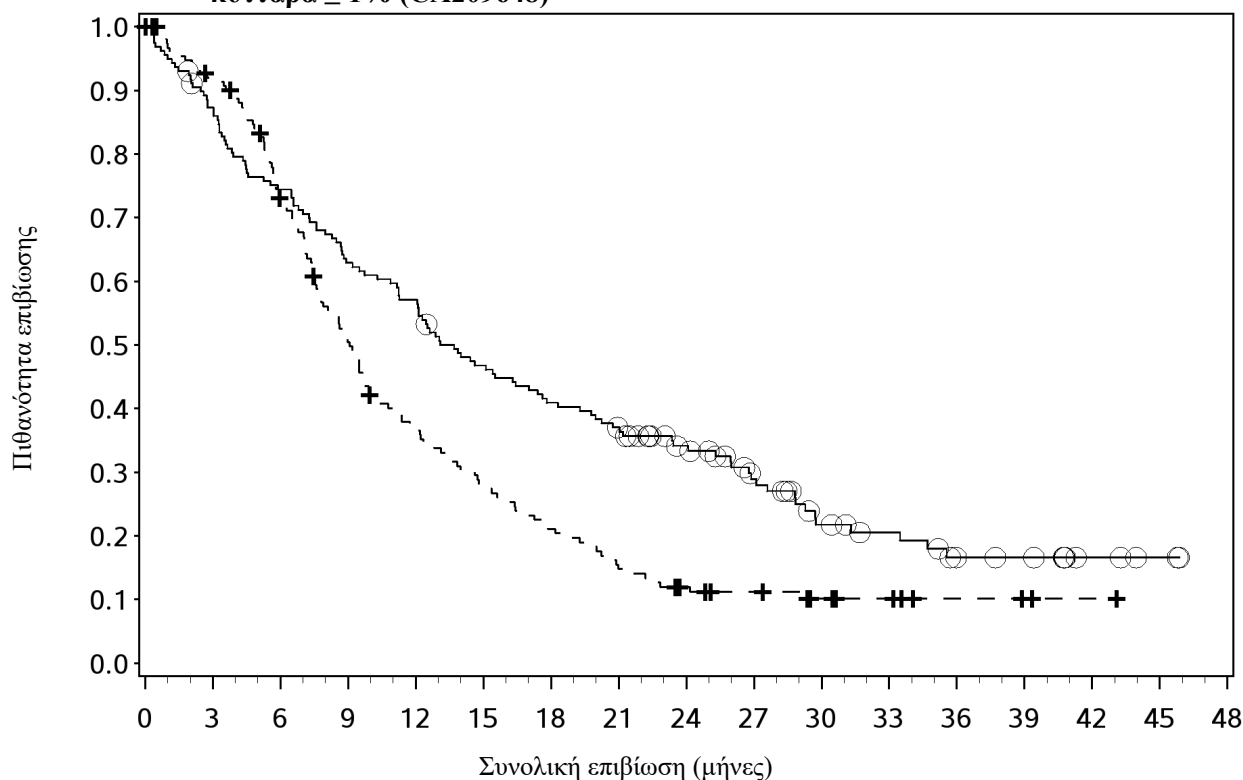
^γ Βάσει διαστρωματωμένου αμφίπλευρου ελέγχου log-rank.

^δ Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

^ε Αξιολόγηση βάσει BICR.

Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 20 μηνών, οι βελτιώσεις στην OS ήταν σε συμφωνία με την κύρια ανάλυση. Η διάμεση OS ήταν 13,70 μήνες (95% CI: 11,24, 17,41) για το nivolumab συν ipilimumab, έναντι 9,07 μηνών (95% CI: 7,69, 10,02) για τη χημειοθεραπεία (HR = 0,63, 95% CI: 0,49, 0,82). Η διάμεση PFS ήταν 4,04 μήνες (95% CI: 2,40, 4,93) για το nivolumab συν ipilimumab, έναντι 4,44 μηνών (95% CI: 2,89, 5,82) για τη χημειοθεραπεία (HR = 1,02, 95% CI: 0,77, 1,34). Το ORR ήταν 35,4% (95% CI: 28,0, 43,4) για το nivolumab συν ipilimumab, έναντι 19,7% (95% CI: 13,8, 26,8) για τη χημειοθεραπεία. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 20 μηνών παρουσιάζονται στην Εικόνα 24.

Εικόνα 24: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209648)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Χημειοθεραπεία

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (συμβάντα: 119/158), διάμεση τιμή και 95% CI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 130/157), διάμεση τιμή και 95% CI: 9,07 (7,69, 10,02)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 23 Αυγούστου 2021, ελάχιστη παρακολούθηση 20 μηνών

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS (βάσει BICR) και η OS σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σύμφωνα με τον προκαθορισμένο ιεραρχικό έλεγχο περιελάμβαναν την OS, την PFS (βάσει BICR) και το ORR (βάσει BICR) σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Οι αξιολογήσεις του όγκου σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες έως και την εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Στην κύρια προκαθορισμένη ανάλυση, με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 12,9 μηνών, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS και της PFS στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 39.

Πίνακας 39: Δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + χημειοθεραπεία (n = 158)	χημειοθεραπεία^a (n = 157)
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Αναλογία κινδύνου (99,5% CI) ^β		0,54 (0,37, 0,80)
Τιμή p ^γ		<0,0001
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες ^δ	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^ε		
Συμβάντα	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Αναλογία κινδύνου (98,5% CI) ^β		0,65 (0,46, 0,92)
Τιμή p ^γ		0,0023
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες ^δ	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, n (%)^ε		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Πλήρης ανταπόκριση	26 (16,5)	8 (5,1)
Μερική ανταπόκριση	58 (36,7)	23 (14,6)
Διάρκεια ανταπόκρισης^ε		
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^δ	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Εύρος	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Φθοριοουρακίλη και σισπλατίνη

^β Βάσει διαστρωματωμένου μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox.

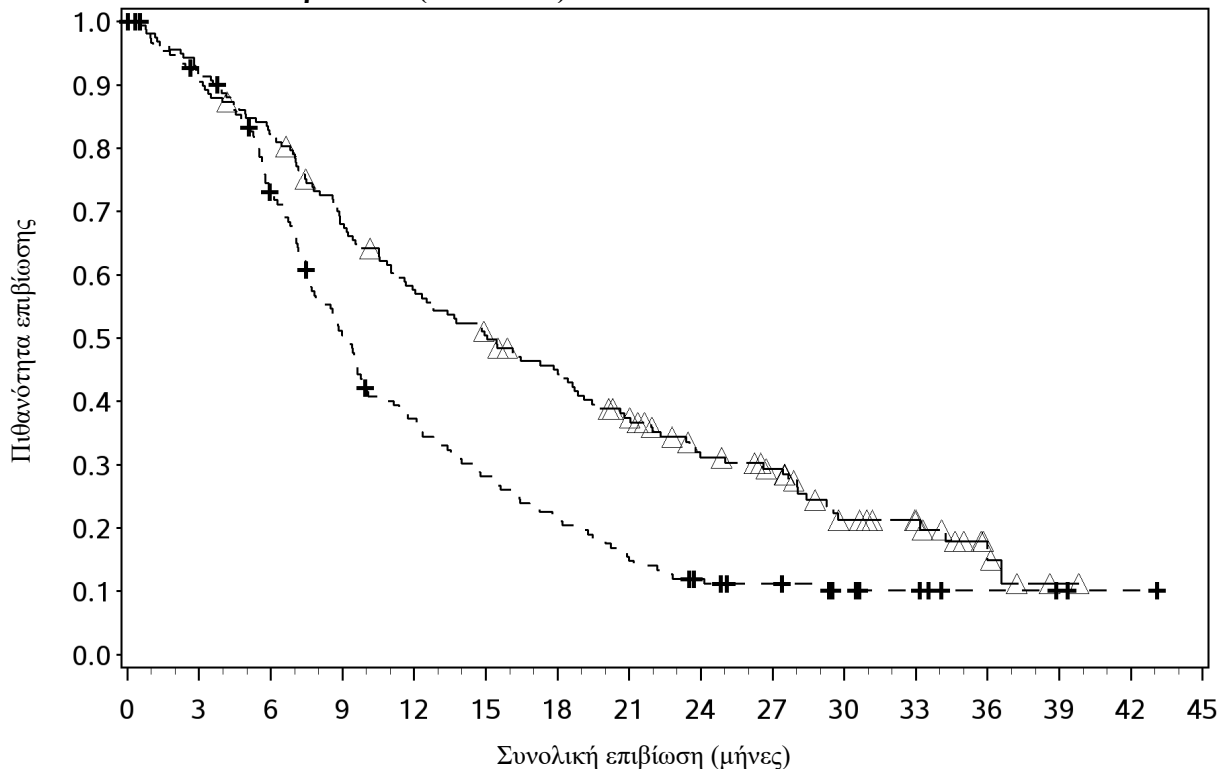
^γ Βάσει διαστρωματωμένου αμφίπλευρου ελέγχου log-rank.

^δ Βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier.

^ε Αξιολόγηση βάσει BICR.

Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 20 μηνών, η βελτιώσεις στην OS ήταν σε συμφωνία με την κύρια ανάλυση. Η διάμεση OS ήταν 15,05 μήνες (95% CI: 11,93, 18,63) για το nivolumab συν χημειοθεραπεία, έναντι 9,07 μηνών (95% CI: 7,69, 10,02) για τη χημειοθεραπεία (HR = 0,59, 95% CI: 0,46, 0,76). Η διάμεση PFS ήταν 6,93 μήνες (95% CI: 5,68, 8,35) για το nivolumab συν χημειοθεραπεία, έναντι 4,44 μηνών (95% CI: 2,89, 5,82) για τη χημειοθεραπεία (HR = 0,66, 95% CI: 0,50, 0,87). Το ORR ήταν 53,2% (95% CI: 45,1, 61,1) για το nivolumab συν χημειοθεραπεία, έναντι 19,7% (95% CI: 13,8, 26,8) για τη χημειοθεραπεία. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 20 μηνών παρουσιάζονται στις Εικόνες 25 και 26.

Εικόνα 25: Καμπύλες Kaplan-Meier της OS σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209648)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab+ χημειοθεραπεία

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Χημειοθεραπεία

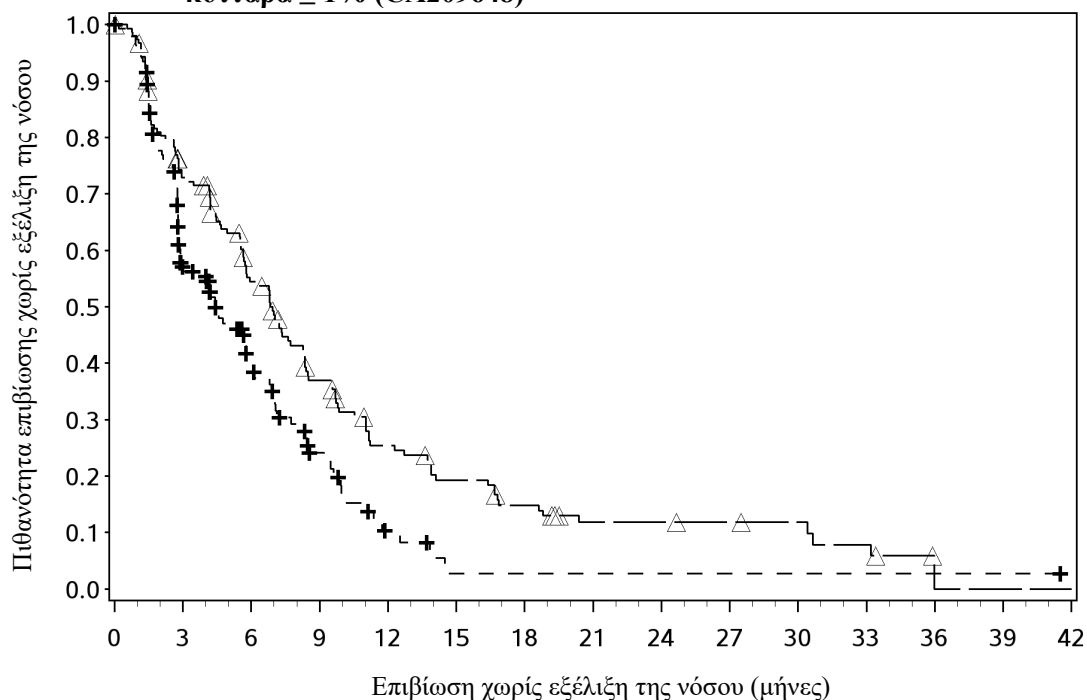
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---Δ--- Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 118/158), διάμεση τιμή και 95% CI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 130/157), διάμεση τιμή και 95% CI: 9,07 (7,69, 10,02)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 23 Αυγούστου 2021, ελάχιστη παρακολούθηση 20 μηνών

Εικόνα 26: Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS σε ασθενείς με PD-L1 στα νεοπλασματικά κύτταρα $\geq 1\%$ (CA209648)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab+ χημειοθεραπεία

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Χημειοθεραπεία

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---Δ--- Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 123/158), διάμεση τιμή και 95% CI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 101/157), διάμεση τιμή και 95% CI: 4,44 (2,89, 5,82)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 23 Αυγούστου 2021, ελάχιστη παρακολούθηση 20 μηνών

Επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με nivolumab για την επικουρική θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής αξιολογήθηκε σε μία φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (CA209577). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει CRT, ακολουθούμενη από πλήρη χειρουργική εξαίρεση του καρκινώματος εντός 16 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι είχαν υπολειμματική παθολογοανατομική νόσο όπως επιβεβαιώθηκε από τον ερευνητή, με τουλάχιστον ypN1 ή ypT1. Οι ασθενείς με αρχική βαθμολογία λειτουργικότητας ≥ 2 , οι οποίοι δεν είχαν λάβει συγχρηγούμενη CRT πριν από τη χειρουργική επέμβαση, με εξαιρέσιμη νόσο σταδίου IV, ενεργή αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από την μελέτη. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1 στον όγκο.

Συνολικά 794 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη nivolumab 240 mg (n = 532) ή εικονικού φαρμάκου (n = 262). Στους ασθενείς το nivolumab χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες για 16 εβδομάδες ακολουθούμενο από έγχυση 480 mg σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας την εβδομάδα 17. Στους ασθενείς χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο σε διάστημα 30 λεπτών με το ίδιο δοσολογικό σχήμα με το nivolumab. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την κατάσταση ως προς τον PD-L1 ($\geq 1\%$ έναντι $<1\%$ ή απροσδιόριστος ή μη αξιολογήσιμος), την παθολογοανατομική κατάσταση των λεμφαδένων (θετικοί \geq ypN1 έναντι αρνητικών ypN0) και τον ιστολογικό τύπο (εκ πλακωδών κυττάρων έναντι αδενοκαρκινώματος). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση υποτροπής της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για συνολικό διάστημα 1 έτους. Το κύριο μέτρο έκβασης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν η

επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή μακριά από την πρωτοπαθή εξαιρεθείσα εστία) ή του θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτα. Οι ασθενείς υπό θεραπεία υποβλήθηκαν σε απεικονιστική εξέταση για υποτροπή του όγκου κάθε 12 εβδομάδες για 2 έτη και σε τουλάχιστον μία τομογραφία κάθε 6 έως 12 μήνες για τα έτη 3 έως 5.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμοιρασμένα μεταξύ των δύο ομάδων. Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 26-86), το 36% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 5% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκοί (82%) και άνδρες (85%). Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (58%) ή 1 (42%).

Τη στιγμή της κύριας προκαθορισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης (ελάχιστη παρακολούθηση 6,2 μηνών και διάμεση παρακολούθηση 24,4 μηνών), η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην DFS στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο nivolumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η διάμεση DFS, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, ήταν 22,41 μήνες (95% CI: 16,62, 34,00) για το nivolumab έναντι 11,04 μηνών (95% CI: 8,34, 14,32) για το εικονικό φάρμακο, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56, 0,86), τιμή $p < 0,0003$. Η κύρια ανάλυση της DFS περιελάμβανε περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία. Τα αποτελέσματα για την DFS με και χωρίς περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία ήταν σε συμφωνία. Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση της DFS, με ελάχιστη παρακολούθηση 14 μηνών και διάμεση παρακολούθηση 32,2 μηνών, η βελτίωση της DFS επιβεβαιώθηκε. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από αυτή την περιγραφική δευτερεύουσα ανάλυση παρουσιάζονται στον Πίνακα 40 και στην Εικόνα 27.

Πίνακας 40: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (CA209577)

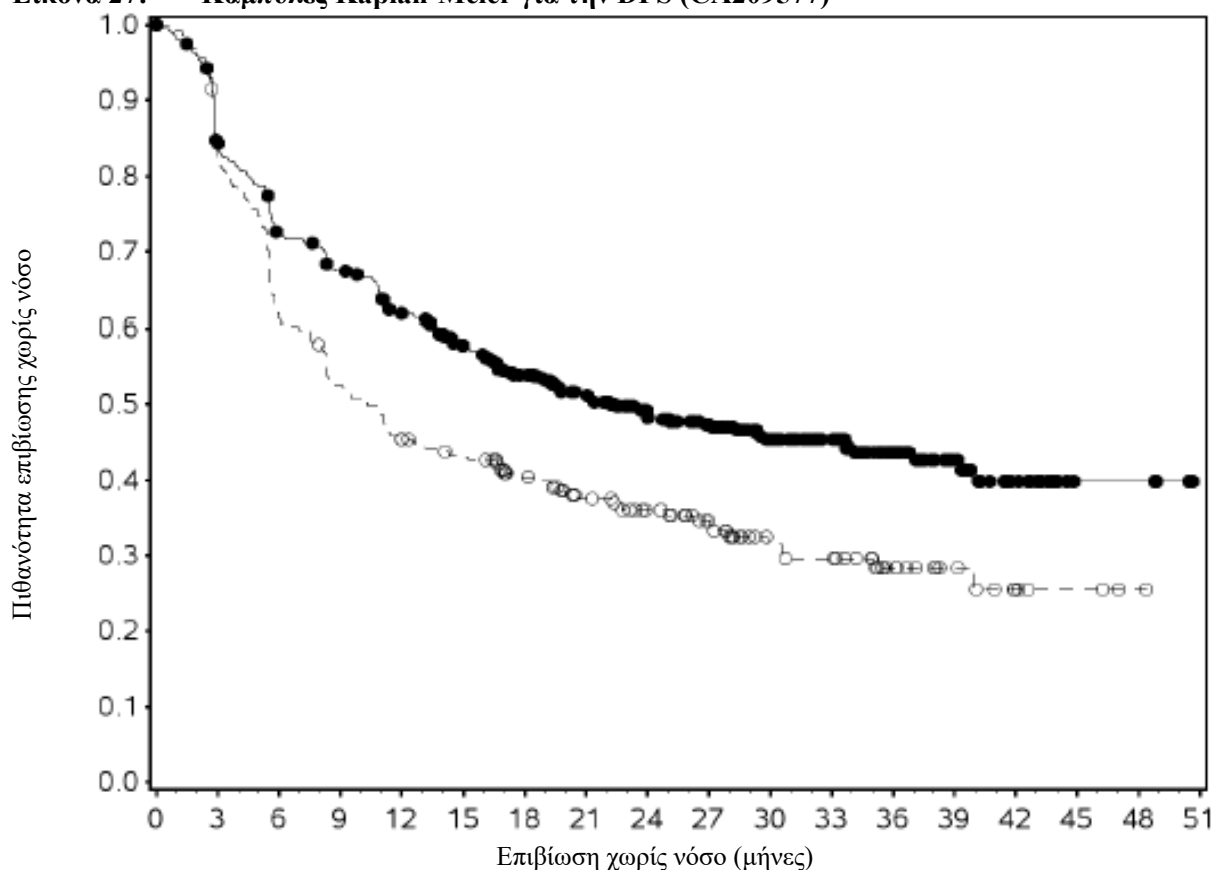
	nivolumab (n = 532)	εικονικό φάρμακο (n = 262)
Επιβίωση χωρίς νόσο^a με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 14 μηνών^γ		
Συμβάντα (%)	268 (50)	171 (65)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β	0,67 (0,55, 0,81)	
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Ποσοστό (95% CI) στους 6 μήνες	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Ποσοστό (95% CI) στους 24 μήνες	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Με βάση όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς.

^β Με βάση διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox.

^γ Περιγραφική ανάλυση με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 18 Φεβρουαρίου 2021.

Εικόνα 27: Καμπύλες Kaplan-Meier για την DFS (CA209577)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Εικονικό φάρμακο

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Nivolumab (συμβάντα: 268/532), διάμεση τιμή και 95% CI: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Εικονικό φάρμακο (συμβάντα: 171/262), διάμεση τιμή και 95% CI: 10,35 (8,31, 13,93)

Με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 18 Φεβρουαρίου 2021, ελάχιστη παρακολούθηση 14 μηνών

Όφελος ως προς την DFS παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο και την έκφραση του PD-L1.

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab 240 mg χορηγούμενου κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg χορηγούμενου κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (η δόση και το σχήμα του nivolumab επιλέχθηκαν ανάλογα με το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε, βλ. παρακάτω) αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη (CA209649). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) με μη αντιμετωπισμένο στο παρελθόν, προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ) ή του οισοφάγου, χωρίς προηγούμενη συστηματική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων HER2) και βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση ως προς το PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και η έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική επαναβαθμολόγηση της κατάστασης ως προς το PD-L1 στον όγκο των ασθενών χρησιμοποιώντας την CPS χρησιμοποιώντας τα δείγματα όγκου με χρώση ως προς το PD-L1 που χρησιμοποιήθηκαν για την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς με γνωστούς HER2-θετικούς όγκους, οι οποίοι είχαν αρχική βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2 , μη αντιμετωπισμένες μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενεργή, γνωστή ή

πιθανολογούμενη αυτοάνοση νόσο ή ιατρικές καταστάσεις που χρήζουν συστηματικής ανοσοκαταστολής αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Συνολικά στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 643 ασθενείς με απροσδιόριστη κατάσταση ως προς το HER2 (40,3% του πληθυσμού της μελέτης). Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την κατάσταση ως προς το PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα ($\geq 1\%$ έναντι $< 1\%$ ή απροσδιόριστη), την περιοχή (Ασία έναντι ΗΠΑ έναντι του υπόλοιπου κόσμου), την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1) και το χημειοθεραπευτικό σχήμα. Η χημειοθεραπεία αποτελείτο από FOLFOX (φθοριοουρακίλη, λευκοβορίνη και οξαλιπλατίνη) ή CapeOX (καπεσιταβίνη και οξαλιπλατίνη).

Συνολικά 1.581 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Από αυτούς, 955 ασθενείς είχαν PD-L1 CPS ≥ 5 , 473 στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 482 στο σκέλος της χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έλαβαν nivolumab 240 mg χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με FOLFOX (οξαλιπλατίνη 85 mg/m², λευκοβορίνη 400 mg/m² και φθοριοουρακίλη 400 mg/m² ενδοφλεβίως την ημέρα 1 και φθοριοουρακίλη 1.200 mg/m² ενδοφλεβίως με συνεχή έγχυση σε διάστημα 24 ωρών ημερησίως ή σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα τις ημέρες 1 και 2) κάθε 2 εβδομάδες, ή nivolumab 360 mg χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών σε συνδυασμό με CapeOX (οξαλιπλατίνη 130 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλεβίως την ημέρα 1 και καπεσιταβίνη 1.000 mg/m² χορηγούμενη από στόματος δις ημερησίως τις ημέρες 1-14) κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για έως 24 μήνες για το nivolumab μόνο. Στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και στους οποίους διεκόπη η χορήγηση της χημειοθεραπείας, επιτράπη η χορήγηση μονοθεραπείας με nivolumab στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, των 360 mg κάθε 3 εβδομάδες ή των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες για έως 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αξιολογήσεις του όγκου πραγματοποιήθηκαν κάθε 6 εβδομάδες έως και την εβδομάδα 48 και εν συνεχεία κάθε 12 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν γενικά ομοιόμορφα διαμερισμένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στους ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 , η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη (εύρος: 18-90), το 11% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών, το 71% ήταν άντρες, το 25% ήταν Ασιάτες και το 69% ήταν λευκοί. Η αρχική λειτουργική κατάσταση κατά ECOG ήταν 0 (42%) ή 1 (58%). Οι όγκοι κατανεμήθηκαν ως προς τη θέση σε όγκους του στομάχου (70%), της GEJ (18%) και του οισοφάγου (12%).

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS (βάσει BICR) και η OS που αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 με βάση τη δοκιμασία PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σύμφωνα με τον προκαθορισμένο ιεραρχικό έλεγχο ήταν η OS στους ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 1 και σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Περαιτέρω καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το ORR (BICR) στους ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 και σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Στην κύρια προκαθορισμένη ανάλυση, με ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 12,1 μηνών, η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και την PFS στους ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 . Η διάμεση OS ήταν 14,4 μήνες (95% CI: 13,1, 16,2) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 11,1 μήνες (95% CI: 10,0, 12,1) για τη χημειοθεραπεία (HR = 0,71, 98,4% CI: 0,59, 0,86, τιμή p<0,0001). Η διάμεση PFS ήταν 7,69 μήνες (95% CI: 7,03, 9,17) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 6,05 μήνες (95% CI: 5,55, 6,90) για τη χημειοθεραπεία (HR = 0,68, 98% CI: 0,56, 0,81, τιμή p<0,0001). Το ORR ήταν 60% (95% CI: 55, 65) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι 45% (95% CI: 40, 50) για τη χημειοθεραπεία.

Σε μία επικαιροποιημένη περιγραφική ανάλυση με ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 19,4 μηνών, η βελτιώσεις στην OS ήταν σε συμφωνία με την κύρια ανάλυση. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 41 και στις Εικόνες 28 και 29.

Πίνακας 41: Αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)

	nivolumab + χημειοθεραπεία (n = 473)	χημειοθεραπεία (n = 482)
Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 19,4 μήνες ^α		
Συνολική επιβίωση		
Συμβάντα	344 (73%)	397 (82%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β		0,69 (0,60, 0,81)
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^γ	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^δ		
Συμβάντα	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI) ^β		0,68 (0,59, 0,79)
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^γ	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Ποσοστό (95% CI) στους 12 μήνες	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, n^{δ,ε}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% CI)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Πλήρης ανταπόκριση	12,2%	6,7%
Μερική ανταπόκριση	47,9%	38,5%
Διάρκεια της ανταπόκρισης^{δ,ε}		
Διάμεση τιμή (95% CI) (μήνες) ^γ	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^α Περιγραφική ανάλυση με βάση την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων: 04 Ιανουαρίου 2021.

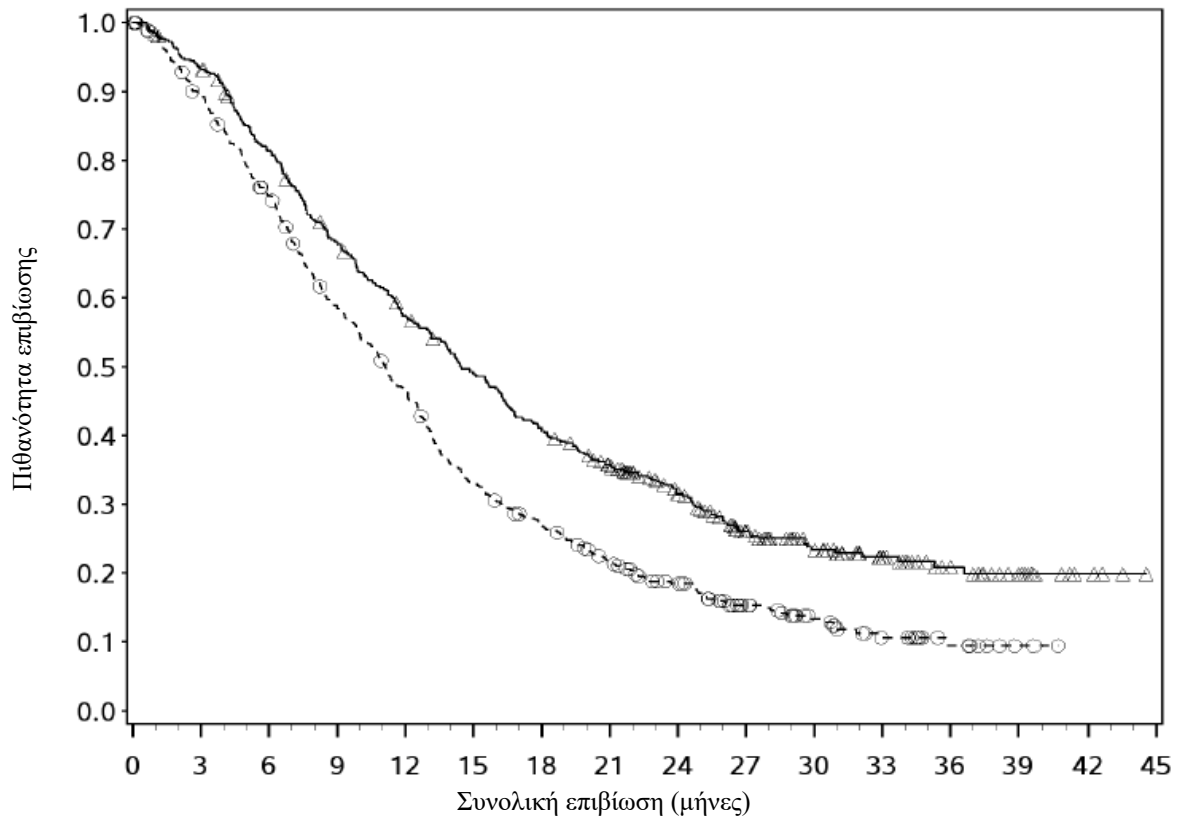
^β Βάσει διαστρωματομένου μακράς διάρκειας μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox.

^γ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

^δ Επιβεβαίωση μέσω BICR.

^ε Βάσει ασθενών με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη της μελέτης.

Εικόνα 28: Καμπύλες Kaplan-Meier για την OS σε ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Nivolumab+ χημειοθεραπεία

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Χημειοθεραπεία

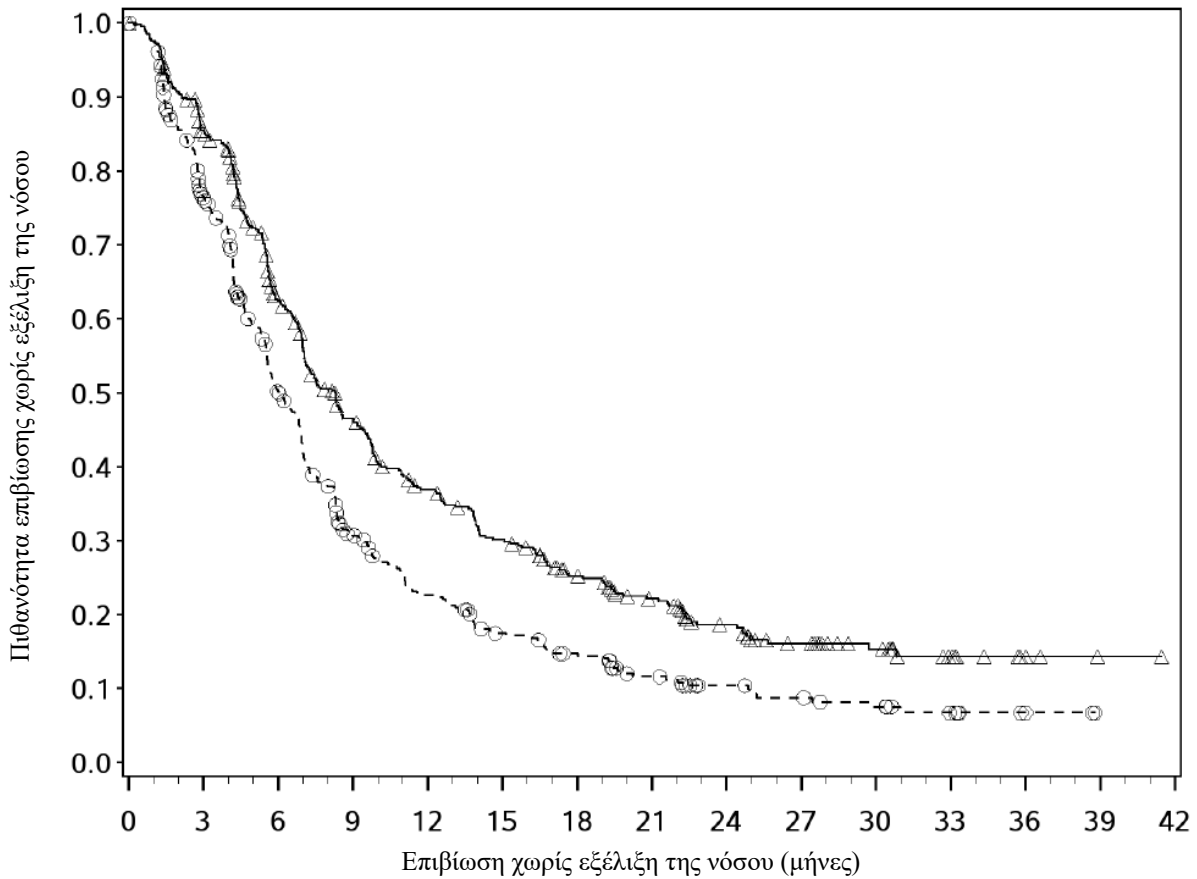
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 344/473), διάμεση τιμή και 95% CI: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 397/482), διάμεση τιμή και 95% CI: 11,10 (10,02, 12,09)

Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 19,4 μήνες

Εικόνα 29: Καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS σε ασθενείς με PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο

Νivolumab+ χημειοθεραπεία

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Χημειοθεραπεία

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + χημειοθεραπεία (συμβάντα: 342/473), διάμεση τιμή και 95% CI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Χημειοθεραπεία (συμβάντα: 397/482), διάμεση τιμή και 95% CI: 6,05 (5,55, 6,90)

Ελάχιστο διάστημα παρακολούθησης 19,4 μήνες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανοικτή μελέτη φάσης 1/2 (CA209070)

Η μελέτη CA209070 ήταν μία ανοικτή, μονού σκέλους, φάσης 1/2 μελέτη για την επιβεβαίωση και την επέκταση της δόσης του nivolumab ως μεμονωμένου παράγοντα και σε συνδυασμό με ipilimumab σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς ή αιματολογικούς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του νευροβλαστώματος, του ραβδομυοσαρκώματος, του σαρκώματος Ewing, του προχωρημένου μελανώματος, του cHL και του μη-Hodgkin λεμφώματος (NHL). Από τους 126 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 97 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 12 μηνών έως < 18 ετών. Από τους 97 παιδιατρικούς ασθενείς, 64 αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με nivolumab (3 mg/kg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες) και 33 αντιμετωπίστηκαν με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ή 3 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε διάστημα 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις, και στη συνέχεια nivolumab 3 mg/kg ως μονοθεραπεία κάθε 2 εβδομάδες). Οι ασθενείς έλαβαν είτε nivolumab ως μονοθεραπεία για διάμεσο 2 δόσεων (εύρος: 1, 89) είτε nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab για διάμεσο 2 δόσεων (εύρος: 1, 24). Τα βασικά μέτρα πρωτεύουσας έκβασης ήταν η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η αντινεοπλασματική δραστηριότητα όπως αξιολογούνται περιγραφικά μέσω του ORR και της OS.

Από τους 64 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, 60 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση (μελάνωμα n = 1, συμπαγείς όγκοι n = 47 και αιματολογικοί όγκοι n = 12). Στους 48 παιδιατρικούς ασθενείς με μελάνωμα ή συμπαγείς όγκους που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση, δεν παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Στους 12 παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικούς όγκους που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση, το ORR ήταν 25,0% (95% CI: 5,5, 57,2), συμπεριλαμβανομένης 1 περίπτωσης πλήρους ανταπόκρισης στο cHL και 2 περιπτώσεων μερικής ανταπόκρισης, μίας στο cHL και μίας στο NHL. Στις περιγραφικές αναλύσεις για τους 64 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab, η διάμεση OS ήταν 6,67 μήνες (95% CI: 5,98, NA), 6,14 μήνες (95% CI: 5,39, 24,67) για ασθενείς με μελάνωμα ή συμπαγείς όγκους και δεν επιτεύχθηκε για ασθενείς με αιματολογικούς όγκους.

Στους 30 παιδιατρικούς ασθενείς που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (μόνο συμπαγείς όγκοι εκτός του μελανώματος), δεν παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Για τους 33 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, η διάμεση OS ήταν 8,25 μήνες (95% CI: 5,45, 16,95) σε μια περιγραφική ανάλυση.

Ανοικτή μελέτη φάσης 1b/2 (CA209908)

Η μελέτη CA209908 ήταν μία ανοικτή, διαδοχικών σκελών, φάσης 1b/2 κλινική μελέτη του nivolumab ως μονοθεραπεία και του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab σε παιδιατρικούς και νεαρούς ενήλικες ασθενείς με υψηλού βαθμού πρωτοπαθείς κακοήθειες του ΚΝΣ, που περιλάμβαναν διάχυτο διηθητικό γλοίωμα της γέφυρας (DIPG), γλοίωμα υψηλού βαθμού, μυελοβλάστωμα, επενδύωμα και άλλους υποτροπιάζοντες υποτύπους υψηλού βαθμού κακοηθειών του ΚΝΣ (π.χ., πινεοβλάστωμα, άτυπος τερατοειδής/ραβδοειδής όγκος και εμβρυϊκοί όγκοι του ΚΝΣ). Από τους 151 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών) που εντάχθηκαν στη μελέτη, 77 έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab (3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες) και 74 έλαβαν θεραπεία με nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (3 mg/kg nivolumab και ακολούθως 1 mg/kg ipilimumab, κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις, και εν συνεχεία μονοθεραπεία με nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS στην κοορτή DIPG και η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS, με βάση τα κριτήρια RANO, για όλους τους άλλους τύπους όγκων. Η διάμεση OS στην κοορτή DIPG ήταν 10,97 μήνες (80% CI: 9,92, 12,16) στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab και 10,50 μήνες (80% CI: 9,10, 12,32) στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab. Για όλους τους άλλους τύπους παιδιατρικών όγκων του ΚΝΣ που μελετήθηκαν, η διάμεση PFS κυμαινόταν από 1,23 έως 2,35 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με nivolumab και από 1,45 έως 3,09 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab. Στη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις με εξαίρεση έναν ασθενή με επενδύωμα, ο οποίος έλαβε μονοθεραπεία με nivolumab και εμφάνισε μερική ανταπόκριση. Τα αποτελέσματα για την OS, την PFS και το ORR που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CA209908 δεν υποδηλώνουν κλινικά σημαντικό όφελος σε σχέση με αυτό που μπορεί να αναμένεται σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το nivolumab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση κακοηθών νεοπλασμάτων του λεμφικού ιστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Συνολικά δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) και νεότερους ασθενείς (< 65 ετών). Τα δεδομένα από ασθενείς με SCCHN, μελάνωμα υπό επικουρική θεραπεία και OC ή GEJC υπό επικουρική θεραπεία ηλικίας 75 ετών και άνω είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό. Τα δεδομένα από ασθενείς με cHL ηλικίας 65 ετών ή άνω είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό. Τα δεδομένα από ασθενείς με MPM έδειξαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων

ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω (68% και 35%, αντίστοιχα) σε σχέση με το σύνολο των ασθενών που έλαβαν nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab (54% και 28%, αντίστοιχα).

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Μονοθεραπεία με nivolumab

Η φαρμακοκινητική (PK) του nivolumab είναι γραμμική στο εύρος δόσεων από 0,1 έως 10 mg/kg. Η γεωμετρική μέση κάθαρση (CL), ο τελικός χρόνος ημιζωής και η μέση έκθεση σε σταθερή κατάσταση στο nivolumab χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες στη δόση των 3 mg/kg ήταν 7,9 ml/h, 25,0 ημέρες και 86,6 µg/ml αντίστοιχα, με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Η CL του nivolumab σε ασθενείς με cHL ήταν περίπου 32% χαμηλότερη σε σχέση με τον NSCLC. Η αρχική CL του nivolumab σε ασθενείς με μελάνωμα υπό επικουρική θεραπεία ήταν κατά 40% περίπου χαμηλότερη και η CL σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν κατά 20% περίπου χαμηλότερη σε σύγκριση με το προχωρημένο μελάνωμα. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια, αυτές οι μειώσεις της κάθαρσης δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Η μεταβολική οδός του nivolumab δεν έχει προσδιοριστεί. Αναμένεται ότι το nivolumab διασπάται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab

Κατά τη χορήγηση nivolumab 1 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg, η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 29% και η CL του ipilimumab αυξήθηκε κατά 9%, μεταβολή η οποία δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική. Κατά τη χορήγηση nivolumab 3 mg/kg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg, η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 1% και η CL του ipilimumab μειώθηκε κατά 1,5%, μεταβολές οι οποίες δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Κατά τη συγχορήγηση με ipilimumab, η CL του nivolumab αυξήθηκε κατά 20% παρουσία αντισωμάτων έναντι του nivolumab και η CL του ipilimumab αυξήθηκε κατά 5,7% παρουσία αντισωμάτων έναντι του ipilimumab. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία

Κατά τη χορήγηση nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες μαζί με 2 κύκλους χημειοθεραπείας, η CL του nivolumab μειώθηκε περίπου κατά 10% και η CL του ipilimumab αυξήθηκε περίπου κατά 22%, οι οποίες δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν κατέδειξε διαφορές στην κάθαρση του nivolumab με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον τύπο του συμπαγούς όγκου, το μέγεθος του όγκου και την ηπατική δυσλειτουργία. Παρόλο που η κατάσταση κατά ECOG, ο αρχικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η λευκωματίνη, το σωματικό βάρος και η ήπια ηπατική δυσλειτουργία επηρέασαν την κάθαρση του nivolumab, η επίδραση δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για τη μονοθεραπεία με nivolumab, οι εκθέσεις στο nivolumab σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg αναμένεται ότι θα είναι συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς στη συνιστώμενη δόση. Συνιστάται η δοσολογία να βασίζεται στο σωματικό βάρος για εφήβους ηλικίας 12 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg.

Για το nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab, οι εκθέσεις στο nivolumab και ipilimumab σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω αναμένεται ότι θα είναι συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες ασθενείς στη συνιστώμενη δόση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια (GFR < 90 και ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 379), μέτρια (GFR < 60 και ≥ 30 ml/min/1,73 m², n = 179) ή σοβαρή (GFR < 30 και ≥ 15 ml/min/1,73 m², n = 2) νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 342) στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab μεταξύ των ασθενών με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον πληθυσμό αυτό (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση του nivolumab αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $1,0 \times$ έως $1,5 \times$ ULN ή AST > ULN με βάση τα κριτήρια του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου για την ηπατική δυσλειτουργία, n = 92) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST \leq ULN, n = 804) στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του nivolumab μεταξύ των ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το nivolumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > $1,5 \times$ έως $3 \times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > $3 \times$ ULN οποιαδήποτε τιμή AST) (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μοντέλα ποντικών για την κύηση έχει αποδειχθεί ότι ο αποκλεισμός της σηματοδοτικής οδού του PD-L1 διαταράσσει την ανοχή στο έμβρυο και αυξάνει την εμβρυϊκή απώλεια. Οι επιδράσεις του nivolumab στην προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη αξιολογήθηκαν σε πιθήκους που έλαβαν nivolumab δύο φορές την εβδομάδα από την έναρξη της οργανογένεσης στο πρώτο τρίμηνο έως τον τοκετό, σε επίπεδα έκθεσης 8 ή 35 φορές υψηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται με την κλινική δόση των 3 mg/kg του nivolumab (με βάση την AUC). Δοσοεξαρτώμενη αύξηση των αποβολών και αυξημένη νεογνική θνησιμότητα σημειώθηκε από την αρχή του τρίτου τριμήνου.

Οι υπόλοιποι απόγονοι των θηλυκών που έλαβαν nivolumab επιβίωσαν έως την προγραμματισμένη ολοκλήρωση της κύησης, χωρίς σχετιζόμενα με τη θεραπεία κλινικά σημεία, αλλοιώσεις στη φυσιολογική ανάπτυξη, επιδράσεις στο βάρος των οργάνων, ή μακροσκοπικές και μικροσκοπικές παθολογικές μεταβολές. Τα αποτελέσματα για τους δείκτες ανάπτυξης, όπως και οι παράμετροι τερατογένεσης, οι νευροσυμπεριφορικές παράμετροι, οι ανοσολογικές παράμετροι και οι κλινικοπαθολογικές παράμετροι για όλη τη μεταγεννητική περίοδο των 6 μηνών ήταν συγκρίσιμα με αυτά της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, με βάση το μηχανισμό δράσης του, η έκθεση του εμβρύου στο nivolumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό διαταραχών ή να μεταβάλλει τη φυσιολογική ανοσολογική ανταπόκριση, ενώ σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό διαταραχές έχουν αναφερθεί σε ποντικούς με εξουδετερωμένο (knockout) γονίδιο PD-1.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το nivolumab.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό κιτρικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Μαννιτόλη (E421)
Πεντετικό οξύ (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το OPDIVO δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο
3 χρόνια

Μετά από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από τον χρόνο προετοιμασίας έχει αποδειχθεί ως εξής (οι χρόνοι περιλαμβάνουν την περίοδο χορήγησης):

Προετοιμασία έγχυσης	Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση	
	Αποθήκευση στους 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως	Αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) και φως δωματίου
Μη αραιωμένο ή αραιωμένο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	30 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 30 ημερών)
Αραιωμένο με 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης	7 ημέρες	8 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 7 ημερών)

Από μικροβιολογικής άποψης, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση, ανεξάρτητα από το διαλύτη, πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 7 ημέρες στους 2°C έως 8°C ή τις 8 ώρες (από τις συνολικές 7 ημέρες αποθήκευσης) σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Κατά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός (βλέπε παράγραφο 6.6).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου μέχρι τους 25°C με φως δωματίου για έως και 48 ώρες.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 10 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και σκούρα μπλε αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
10 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 10 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και γκρι αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
12 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 25 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και μπλε αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.
24 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο των 25 ml (γυαλί Τύπου I) με πώμα (επικάλυψη από βουτυλικό καουτσούκ) και κόκκινη αποσπώμενη σφραγίδα (αλουμίνιο). Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

Προετοιμασία και χορήγηση

Υπολογισμός της δόσης

Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια OPDIVO για να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

Μονοθεραπεία με nivolumab

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ενήλικο ασθενή είναι 240 mg ή 480 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και ανάλογα με την ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελάνωμα (προχωρημένο ή επικουρική θεραπεία) σε εφήβους. Η συνταγογραφούμενη δόση για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg είναι 240 mg ή 480 mg. Για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg, η συνταγογραφούμενη δόση χορηγείται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφούμενη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί.

- Η συνολική δόση nivolumab σε mg = το σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφούμενη δόση σε mg/kg.
- Ο όγκος πυκνού διαλύματος OPDIVO που απαιτείται για την παρασκευή της δόσης (ml) = η συνολική δόση nivolumab σε mg, διαιρεμένη διά 10 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος OPDIVO είναι 10 mg/ml).

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφούμενη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί (βλ. παραπάνω).

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab στο MPM

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab στο OSCC

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή μπορεί να βασιστεί στο σωματικό βάρος (3 mg/kg) ή είναι 360 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο εξαιρεσίμο NSCLC

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο OSCC

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 240 mg ή 480 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της GEJ ή του οισοφάγου

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg ή 240 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι nivolumab 240 mg ή 480 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Προετοιμασία της έγχυσης

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το OPDIVO μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- χωρίς αραιώση, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα, είτε
- μετά από αραιώση σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 10 mg/ml
 - ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160 ml. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, ο συνολικός όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους του ασθενούς.

Το πυκνό διάλυμα OPDIVO μπορεί να αραιωθεί με:

- ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
- ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

ΒΗΜΑ 1

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα OPDIVO για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το πυκνό διάλυμα OPDIVO είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη εκτός από λίγα ημιδιαφανή έως λευκά σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος OPDIVO χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

ΒΗΜΑ 2

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μία αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης (από PVC ή πολυολεφίνη).
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προγεμισμένο σάκο που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%).
- Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του OPDIVO δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το διάλυμα OPDIVO με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών, ανάλογα με τη δόση.

Το διάλυμα OPDIVO δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιείστε μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιείστε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του OPDIVO είναι συμβατή με περιέκτες από PVC και πολυολεφίνη, γυάλινες φιάλες, σετ έγχυσης από PVC και εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του nivolumab, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Απορριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιουνίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το OPDIVO, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς /φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το OPDIVO, έχουν πρόσβαση ή τους έχει παρασχεθεί η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς.

- **Η κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
- Ότι η θεραπεία με το OPDIVO ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο για:
 - Πνευμονίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Κολίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Ηπατίτιδα που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό
 - Νεφρίτιδα και νεφρική δυσλειτουργία που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Ενδοκρινοπάθειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
 - Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό
- Σημεία ή συμπτώματα της κατάστασης που προκαλεί ανησυχία αναφορικά με την ασφάλεια και τότε θα πρέπει να αναζητείται φροντίδα από έναν επαγγελματία υγείας
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογράφησε το OPDIVO
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
1. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω η συμβολή του ipilimumab στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα του σχήματος συνδυασμού nivolumab με ipilimumab, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλλει τα αποτελέσματα μίας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab έναντι της μονοθεραπείας με nivolumab σε μη αντιμετωπισμένους στο παρελθόν ενήλικες ασθενείς με ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών και με ένα κατάλληλο φάσμα επιπέδων έκφρασης του PD-L1. Η μελέτη αυτή θα πρέπει να διεξαχθεί σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 ^η Οκτωβρίου 2024
2. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του nivolumab ως επικουρική θεραπεία για ενήλικες ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα δεδομένα για την OS από τη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση και την τελική ανάλυση της OS της Φάσης III μελέτης CA209577.	Έως την 30 ^η Σεπτεμβρίου 2024
3. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του nivolumab ως νεοεπικουρική θεραπεία για ενήλικες με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα δεδομένα για την OS από την τελική ανάλυση της OS της Φάσης 3 μελέτης CA209816.	Έως την 30 ^η Ιουνίου 2025

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
4. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του nivolumab ως επικουρική θεραπεία για ενήλικες με μυοδιθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα δεδομένα για την OS από τη 2 ^η ενδιάμεση ανάλυση και από την τελική ανάλυση της OS από τη Φάσης 3 μελέτη CA209274 για τον πληθυσμό ITT και για τον πληθυσμό με PD-L1 $\geq 1\%$.	Έως την 31 ^η Δεκεμβρίου 2027
5. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του nivolumab ως επικουρική θεραπεία για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα σταδίου IIB ή σταδίου IIC, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει τα δεδομένα για την OS από την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση της OS από τη Φάσης 3 μελέτη CA20976K.	Έως την 31 ^η Μαρτίου 2029

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OPDIVO 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
nivolumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 40 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 12 ml περιέχει 120 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 24 ml περιέχει 240 mg nivolumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδικό κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E433), υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για Παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1014/001 40 mg φιαλίδιο

EU/1/15/1014/002 100 mg φιαλίδιο

EU/1/15/1014/003 240 mg φιαλίδιο

EU/1/15/1014/004 120 mg φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

OPDIVO 10 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
nivolumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 12 ml περιέχει 120 mg nivolumab.
Κάθε φιαλίδιο των 24 ml περιέχει 240 mg nivolumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διυδρικό κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E433), υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Στείρο πυκνό διάλυμα

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
IV χρήση
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1014/003 φιαλίδιο 240 mg

EU/1/15/1014/004 φιαλίδιο 120 mg

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

OPDIVO 10 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
nivolumab
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

OPDIVO 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση nivolumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε πάντα μαζί σας την κάρτα προειδοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το OPDIVO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το OPDIVO
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το OPDIVO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το OPDIVO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το OPDIVO και ποια είναι η χρήση του

Το OPDIVO είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του:

- προχωρημένου μελανώματος (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω
- μελανώματος μετά από πλήρη χειρουργική αφαίρεση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (η θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επικουρική θεραπεία)
- προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ένας τύπος καρκίνου του πνεύμονα) σε ενήλικες
- μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ένας τύπος καρκίνου του πνεύμονα) πριν από εξαίρεση σε ενήλικες (η θεραπεία πριν από χειρουργική επέμβαση ονομάζεται νεοεπικουρική θεραπεία)
- προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (προχωρημένος καρκίνος του νεφρού) σε ενήλικες
- του κακοήθους μεσοθηλιώματος του υπεζωκότα (ένας τύπος καρκίνου που προσβάλλει την επένδυση του πνεύμονα) σε ενήλικες.
- κλασσικού λεμφώματος Hodgkin που έχει επανεμφανιστεί μετά από προηγούμενες θεραπείες ή δεν έχει ανταποκριθεί σε προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (μεταμόσχευση των δικών σας κυττάρων που παράγουν αίμα) σε ενήλικες
- προχωρημένου καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου σε ενήλικες
- προχωρημένου ουροθηλιακού καρκινώματος (καρκίνος της ουροδόχου κύστης και των ουροφόρων οδών) σε ενήλικες
- ουροθηλιακού καρκινώματος μετά από πλήρη χειρουργική αφαίρεση σε ενήλικες
- προχωρημένου ορθοκολικού καρκίνου (καρκίνος του παχέος εντέρου ή του ορθού) σε ενήλικες
- προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου σε ενήλικες
- καρκίνου του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής με υπολειμματική παθολογοανατομική νόσο μετά από χημειοακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση σε ενήλικες
- προχωρημένου αδενοκαρκινώματος του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου (καρκίνος του στομάχου ή του οισοφάγου) σε ενήλικες.

Περιέχει τη δραστική ουσία nivolumab που είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, ένα τύπο πρωτεΐνης που έχει σχεδιαστεί για να αναγνωρίζει και να συνδέεται σε μία συγκεκριμένη ουσία-στόχο στον οργανισμό.

Το nivolumab συνδέεται σε μία πρωτεΐνη-στόχο που ονομάζεται υποδοχέας προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1), που μπορεί να απενεργοποιήσει τη δραστηριότητα των Τ-κυττάρων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, της φυσικής άμυνας του οργανισμού). Μέσω της σύνδεσης στο PD-1, το nivolumab αναστέλλει τη δράση του και αποτρέπει την απενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Αυτό βοηθά να αυξηθεί η δραστηριότητά τους ενάντια στα καρκινικά κύτταρα του μελανώματος, του καρκίνου του πνεύμονα, του καρκίνου του νεφρού, του καρκίνου του λεμφικού συστήματος, του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου, του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του καρκίνου του παχέος εντέρου, του καρκίνου του ορθού, του καρκίνου του στομάχου, του καρκίνου του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

Το OPDIVO μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης που αφορά αυτά τα άλλα φάρμακα. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το OPDIVO

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το OPDIVO

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο nivolumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 «Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). **Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν δεν είστε σίγουροι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το OPDIVO, διότι μπορεί να προκαλέσει:

- **Προβλήματα με την καρδιά σας** όπως μεταβολή στον ρυθμό ή στη συχνότητα του καρδιακού παλμού ή μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός.
- **Προβλήματα με τους πνεύμονές σας** όπως δυσκολία στην αναπνοή ή βήχα. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια).
- **Διάρροια** (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα) ή οποιαδήποτε συμπτώματα **φλεγμονής του εντέρου** (κολίτιδα), όπως πόνος του στομάχου και παρουσία βλέννης ή αίματος στα κόπρανα.
- **Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)**. Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατίτιδας μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, κιτρίνισμα των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος), πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας ή κούραση.
- **Φλεγμονή ή προβλήματα με τους νεφρούς σας**. Στα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας ή μειωμένος όγκος ούρων.
- **Προβλήματα με τους ενδοκρινείς σας αδένες** (συμπεριλαμβανομένων της υπόφυσης, του θυρεοειδούς, του παραθυρεοειδούς και των επινεφριδίων) τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τη λειτουργία των εν λόγω αδένων. Στα σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας των εν λόγω αδένων μπορεί να περιλαμβάνονται κόπωση (υπερβολική κούραση), μεταβολές στο σωματικό βάρος ή πονοκέφαλος, μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και οπτικές διαταραχές.
- **Διαβήτη** συμπεριλαμβανομένου ενός σοβαρού, ορισμένες φορές απειλητικού για τη ζωή προβλήματος λόγω της παρουσίας οξέος στο αίμα που παράγεται από τον διαβήτη (διαβητική κετοξέωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εντονότερο αίσθημα πείνας ή δίψας από το συνηθισμένο, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, απώλεια σωματικού βάρους, αίσθημα κούρασης ή προβλήματα διαύγειας, αναπνοή με γλυκιά ή φρουτώδη οσμή, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή των ούρων ή του ιδρώτα, τάση προς έμετο ή έμετος, πόνος στο στομάχι και βαθιά ή ταχεία αναπνοή.
- **Φλεγμονή του δέρματος** που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δερματική αντίδραση (γνωστή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση και σύνδρομο Stevens-Johnson). Στα σημεία και τα συμπτώματα της σοβαρής δερματικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνονται εξάνθημα, φαγούρα και ξεφλούδισμα του δέρματος (πιθανώς θανατηφόρο).

- **Φλεγμονή των μυών** όπως μυοκαρδίτιδα (φλεγμονή του καρδιακού μυός), μυοσίτιδα (φλεγμονή των μυών) και ραβδομύωση (δυσκαμψία των μυών και των αρθρώσεων, μυϊκός σπασμός). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μυαλγία, δυσκαμψία, αδυναμία, πόνος στο θώρακα ή σοβαρή κούραση.
- **Απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.**
- **Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή.**
- **Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση** Μια σπάνια νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό μας σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά, φυσιολογικά κατά τα άλλα, κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος ή/και του σπληνός, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, προβλήματα αναπνοής, εύκολη ανάπτυξη μολωπισμών, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως αν εμφανίσετε κάποια από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα ή αν αυτά επιδεινωθούν. **Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.** Ο γιατρός σας μπορεί

- να σας δώσει άλλα φάρμακα ώστε να προληφθούν οι επιπλοκές και να μειωθούν τα συμπτώματά σας,
- να καθυστερήσει την επόμενη δόση του OPDIVO,
- ή να διακόψει τελείως τη θεραπεία με το OPDIVO.

Επισημαίνεται ότι αυτά τα σημεία και συμπτώματα **ορισμένες φορές παρουσιάζονται καθυστερημένα** και μπορεί να εμφανιστούν εβδομάδες ή μήνες μετά από την τελευταία σας δόση. Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα ελέγξει τη γενική κατάσταση της υγείας σας. Θα κάνετε επίσης **εξετάσεις αίματος** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το OPDIVO εάν:

- έχετε κάποιο **αυτοάνοσο νόσημα** (μία κατάσταση στην οποία ο οργανισμός επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε **οφθαλμικό μελάνωμα**
- σας έχει χορηγηθεί στο παρελθόν ipilimumab, ένα άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του μελανώματος και εμφανίσατε **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** εξαιτίας αυτού του φαρμάκου
- σας έχουν πει ότι ο **καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλό σας**
- έχετε οποιοδήποτε **ιστορικό φλεγμονής των πνευμόνων**
- έχετε λάβει **φάρμακα για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος.**

Επιπλοκές της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στην οποία χρησιμοποιούνται αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής) μετά από θεραπεία με OPDIVO.

Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές και να οδηγήσουν στο θάνατο. Ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα σας παρακολουθεί για σημεία επιπλοκών σε περίπτωση που υποβληθείτε σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Παιδιά και έφηβοι

Το OPDIVO δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, εκτός των εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα.

Άλλα φάρμακα και OPDIVO

Προτού σας χορηγηθεί το OPDIVO, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα ενδέχεται να επηρεάσουν τη δράση του OPDIVO. Ωστόσο, ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με OPDIVO, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει κορτικοστεροειδή για τη μείωση οποιωνδήποτε πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, χωρίς αυτό να επηρεάσει την επίδραση του φαρμάκου.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. **Μην παίρνετε άλλα φάρμακα** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα το γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ή εάν θηλάζετε.

Μην χρησιμοποιήσετε το OPDIVO αν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το πει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Οι επιδράσεις του OPDIVO σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές, αλλά είναι πιθανό η δραστική ουσία, το nivolumab, να προκαλέσει βλάβες στο αγέννητο μωρό.

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μία **αποτελεσματική αντισύλληψη** κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το OPDIVO και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά από την τελευταία δόση του OPDIVO, εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος.
- Αν μείνετε έγκυος ενόσω χρησιμοποιείτε το OPDIVO **ενημερώστε το γιατρό σας**.

Δεν είναι γνωστό εάν το OPDIVO περνά στο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. **Ρωτήστε το γιατρό σας** αν μπορείτε να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το OPDIVO ή μετά από αυτή.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το OPDIVO ή το OPDIVO σε συνδυασμό με ipilimumab μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, να είστε προσεκτικοί όταν εκτελείτε αυτές τις δραστηριότητες έως ότου βεβαιωθείτε ότι το OPDIVO δεν σας επηρεάζει δυσμενώς.

Το OPDIVO περιέχει νάτριο

Ενημερώστε το γιατρό σας αν βρίσκεστε σε διαίτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (αλάτι) προτού σας χορηγηθεί το OPDIVO. Το φάρμακο αυτό περιέχει 2,5 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε ml πυκνού διαλύματος. Το OPDIVO περιέχει 10 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 4 ml, 25 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 10 ml, 30 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 12 ml ή 60 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 24 ml, που ισοδυναμούν με το 0,5%, 1,25%, 1,5% ή 3%, αντίστοιχα, της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Τα κύρια μηνύματα από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης θα τα βρείτε επίσης στην κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να τη δείξετε στον (στην) σύντροφό σας ή στους φροντιστές σας.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το OPDIVO

Πόσο OPDIVO χορηγείται

Όταν το OPDIVO χορηγείται μόνο του, η συνιστώμενη δόση είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες, ανάλογα με την ένδειξη.

Όταν το OPDIVO χορηγείται μόνο του, για την αντιμετώπιση καρκίνου του δέρματος σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 240 mg χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες είτε 480 mg χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες. Για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg, η συνιστώμενη δόση είναι είτε 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες είτε 6 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του καρκίνου του δέρματος σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 1 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO (φάση μονοθεραπείας) είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg ή 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες ή 6 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (φάση μονοθεραπείας).

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες (φάση μονοθεραπείας).

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του κακοήθους μεσοθηλώματος του υπεζωκότα, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 360 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 3 mg nivolumab ανά κιλό σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη νεοεπικουρική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 360 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου αδενοκαρκινώματος του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 360 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 240 mg κάθε 2 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 360 mg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση 2 κύκλων χημειοθεραπείας, το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab. Η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 360 mg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με cabozantinib για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού, η συνιστώμενη δόση του OPDIVO είναι 240 mg χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg χορηγούμενη κάθε 4 εβδομάδες.

Ανάλογα με τη δόση σας, η κατάλληλη ποσότητα του OPDIVO θα αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια OPDIVO για να παρασκευαστεί η απαιτούμενη δόση.

Πώς χορηγείται το OPDIVO

Η θεραπεία με OPDIVO θα σας χορηγηθεί σε ένα νοσοκομείο ή κλινική υπό την επίβλεψη έμπειρου γιατρού.

Το OPDIVO θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης (στάγδην) σε μία φλέβα (ενδοφλεβίως) σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε. Ο γιατρός σας θα συνεχίσει να σας χορηγεί το OPDIVO για όσο διάστημα εξακολουθείτε να ωφελείστε από αυτό ή έως ότου σταματήσετε να ανέχετε τη θεραπεία.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για την αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος, του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών ή του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού, θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις (φάση συνδυασμού). Στη συνέχεια θα χορηγείται ως έγχυση σε

διάστημα 30 ή 60 λεπτών, κάθε 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε (φάση μονοθεραπείας).

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για την αντιμετώπιση του κακοήθους μεσοθελιώματος του υπεζωκότα, θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου, θα σας χορηγείται μία έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών, κάθε 2 ή 3 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη νεοεπικουρική θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του οισοφάγου, θα σας χορηγείται μία έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών, κάθε 2 ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου αδενοκαρκινώματος του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου, θα σας χορηγείται μία έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες ή κάθε 2 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, θα σας χορηγείται μια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με cabozantinib, θα σας χορηγείται με τη μορφή έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών ή 60 λεπτών, κάθε 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες, ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε.

Αν χάσετε μια δόση του OPDIVO

Είναι πολύ σημαντικό για εσάς να τηρήσετε όλα τα ραντεβού σας για να λάβετε το OPDIVO. Αν χάσετε ένα ραντεβού, ρωτήστε το γιατρό σας πότε μπορεί να προγραμματιστεί η επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το OPDIVO

Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην διακόψετε τη θεραπεία με OPDIVO εκτός αν το έχετε συζητήσει με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας ή με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό σας.

Όταν το OPDIVO χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, πρώτα θα σας χορηγείται το OPDIVO και στη συνέχεια το άλλο φάρμακο.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης αυτών των άλλων φαρμάκων προκειμένου να κατανοήσετε τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με αυτά, ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ο γιατρός σας θα τις συζητήσει μαζί σας και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας σας.

Να είστε σε επαγρύπνηση για σημαντικά συμπτώματα φλεγμονής. Το OPDIVO δρα στο ανοσοποιητικό σας σύστημα και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή σε διάφορα μέρη του οργανισμού σας. Η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οργανισμό σας και μερικές φλεγμονώδεις καταστάσεις ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή και να απαιτείται θεραπεία ή διακοπή του OPDIVO.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί **με το OPDIVO μεμονωμένα:**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία μεταφέρουν το οξυγόνο), λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) ή αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- Μειωμένη όρεξη, υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Πονοκέφαλος
- Λαχάνιασμα (δύσπνοια), βήχας
- Διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), έμετος, ναυτία, πόνος του στομάχου, δυσκοιλιότητα
- Δερματικό εξάνθημα ορισμένες φορές με φυσαλίδες, φαγούρα
- Πόνος στους μύες, τα οστά (μυοσκελετικός πόνος) και τις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Αίσθηση κούρασης ή αδυναμίας, πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Σοβαρή λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία), βρογχίτιδα
- Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου, αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή αλλεργικής αντίδρασης)
- Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (η οποία μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κούρασης ή πρόσληψη σωματικού βάρους), υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (η οποία μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, εφίδρωση και απώλεια σωματικού βάρους), πρήξιμο του θυρεοειδούς αδένου
- Αφυδάτωση, μείωση του σωματικού βάρους, χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)
- Φλεγμονή των νεύρων (που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή επώδυνο αίσθημα καύσου στα χέρια και στα πόδια), ζάλη
- Θαμπή όραση, ξηροφθαλμία
- Ταχυκαρδία, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, που χαρακτηρίζεται από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή), συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες
- Φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα), στοματικά έλκη και επιχείλιος έρπης (στοματίτιδα), ξηροστομία
- Αλλαγή του χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (λεύκη), ξηροδερμία, ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών
- Φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα)
- Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης απότομης απώλειας της νεφρικής λειτουργίας)
- Πόνος, πόνος στον θώρακα, οίδημα (πρήξιμο)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- Αύξηση ορισμένων τύπων λευκοκυττάρων
- Χρόνια νοσήματα που σχετίζονται με συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων σε διάφορα όργανα και ιστούς, πιο συχνά στους πνεύμονες (σαρκοείδωση)
- Μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς), υπολειτουργία (υποϋποφυσισμός) ή φλεγμονή (υποφυσίτιδα) της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, διαβήτης
- Αυξημένα επίπεδα οξέων στο αίμα (μεταβολική οξέωση)

- Βλάβη στα νεύρα που προκαλεί μούδιασμα και αδυναμία (πολυνευροπάθεια), φλεγμονή των νεύρων που προκαλείται από την επίθεση του οργανισμού στον εαυτό του, προκαλώντας μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηγκιασμα ή επώδυνο αίσθημα καύσου (αυτοάνοση νευροπάθεια)
- Φλεγμονή του οφθαλμού (που προκαλεί πόνο και ερυθρότητα)
- Φλεγμονή του καρδιακού μυός, φλεγμονή της επένδυσης της καρδιάς και συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά (περικαρδιακές διαταραχές), μεταβολές στο ρυθμό ή τη συχνότητα του καρδιακού παλμού
- Συλλογή υγρού στους πνεύμονες
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- Φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), απόφραξη των χοληφόρων πόρων (χολόσταση)
- Δερματική νόσος με ερυθρές δερματικές πλάκες που εμφανίζουν πάχυνση, συχνά με αργυρόχρωμες φολίδες (ψωρίαση), δερματική νόσος του προσώπου στην οποία η μύτη και τα μάγουλα παρουσιάζουν ασυνήθιστο ερυθρό χρώμα (ροδόχρους ακμή), σοβαρή πάθηση του δέρματος που προκαλεί ερυθρές, συχνά κνησμώδεις κηλίδες, παρόμοιες με το εξάνθημα της ιλαράς, η οποία ξεκινάει στα άκρα και μερικές φορές στο πρόσωπο και το υπόλοιπο σώμα (πολύμορφο ερύθημα), κνίδωση (κνησμώδεις, τραχύ εξάνθημα)
- Φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία (ρευματική πολυμυαλγία)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- Παροδική και αναστρέψιμη μη λοιμώδης φλεγμονή των προστατευτικών μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (άσηπτη μηνιγγίτιδα)
- Μία νόσος που προκαλεί φλεγμονή ή διόγκωση ενός λεμφαδένα (λεμφαδενίτιδα Kikuchi)
- Οξύ στο αίμα που παράγεται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση), μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένου
- Προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré), απώλεια του προστατευτικού περιβλήματος των νεύρων (απομυελίνωση), μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες καθίστανται αδύναμοι και κουράζονται εύκολα (μυασθενικό σύνδρομο), φλεγμονή του εγκεφάλου
- Φλεγμονώδης νόσος των αιμοφόρων αγγείων
- Έλκος του λεπτού εντέρου
- Σοβαρό και πιθανώς θανατηφόρο ξεφλούδισμα του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens-Johnson)
- Νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρασία για το σώμα, π.χ., δάκρυα και σάλιο (σύνδρομο Sjogren), πόνος στους μύες, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία που δεν οφείλονται σε άσκηση (μυοπάθεια), (φλεγμονή των μυών (μυοσίτιδα), δυσκαμψία των μυών και των αρθρώσεων, μυϊκός σπασμός (ραβδομυόλυση)
- Φλεγμονή των νεφρών, φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, τα σημεία και τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, πόνο ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Μία πάθηση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, τα οποία ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση)
- Απόρριψη μεταμοσχευμένων συμπαγών οργάνων
- Μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που εμφανίζονται μετά την αντικαρκινική θεραπεία που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα καλίου και φωσφόρου στο αίμα και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης όγκου)
- Μία φλεγμονώδης διαταραχή (πιθανότατα αυτοάνοσης προέλευσης) που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada)

- Πόνος, μούδιασμα, μυρμηγκιασμα ή αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, προβλήματα με την ουροδόχο κύστη ή το έντερο, που περιλαμβάνουν ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, ακράτεια ούρων, δυσκολία στην ούρηση και δυσκοιλιότητα (μυελίτιδα/εγκάρσια μυελίτιδα)
- Μεταβολές σε οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος και/ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με ξηρότητα, λέπτυνση, φαγούρα και πόνο (σκληρυντικός λειχήνας ή άλλες διαταραχές τύπου λειχήνα)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί **με το OPDIVO σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα** (η συχνότητα και η βαρύτητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να ποικίλλουν ανάλογα με τον συνδυασμό των αντικαρκινικών φαρμάκων που λαμβάνονται):

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία μεταφέρουν το οξυγόνο), λευκών αιμοσφαιρίων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) ή αιμοπεταλίων (κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- Υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, (η οποία μπορεί να προκαλέσει αίσθημα κούρασης ή πρόσληψη σωματικού βάρους), υπερλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα (η οποία μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, εφίδρωση και απώλεια σωματικού βάρους)
- Μειωμένη όρεξη, μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα, υψηλά (υπεργλυκαιμία) ή χαμηλά (υπογλυκαιμία) επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- Φλεγμονή των νεύρων (που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηγκιασμα ή επώδυνο αίσθημα καύσου στα χέρια και στα πόδια), πονοκέφαλος, ζάλη, αλλοίωση της γεύσης
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Λαχάνιασμα (δύσπνοια), βήχας, μη φυσιολογικός ήχος ομιλίας (δυσφωνία)
- Διάρροια (υδαρή, πολτώδη ή μαλακά κόπρανα), δυσκοιλιότητα, έμετος, ναυτία, στομαχικός πόνος, στοματικά έλκη και επιχειλίτις (στοματίτιδα), δυσπεψία
- Δερματικό εξάνθημα ορισμένες φορές με φυσαλίδες, φαγούρα, πόνος στα χέρια ή στα πέλματα των ποδιών: εξάνθημα ή ερυθρότητα του δέρματος, μυρμηγκίαση και ευαισθησία που εξελίσσονται σε συμμετρική ερυθρότητα, πρήξιμο και πόνο κυρίως στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των ποδιών (σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), πόνος στους μύες και στα οστά (μυοσκελετικός πόνος), μυϊκοί σπασμοί
- Περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα
- Αίσθηση κούρασης ή αδυναμίας, πυρετός, οίδημα (πρήξιμο)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- Σοβαρή λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία), βρογχίτιδα, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)
- Αύξηση ορισμένων τύπων λευκοκυττάρων, μείωση των ουδετερόφιλων με πυρετό
- Αλλεργική αντίδραση, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- Μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια (αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς), υπολειτουργία (υποϋποφυσισμός) ή φλεγμονή (υποφυσίτιδα) της υπόφυσης που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, πρήξιμο του θυρεοειδούς αδένα, διαβήτης
- Αφυδάτωση, μειωμένα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα
- Αισθήσεις όπως μούδιασμα και μυρμηγκίαση (παραίσθησία)
- Επίμονος ήχος στα αυτιά όταν δεν υπάρχει ήχος (εμβοές)
- Θαμπή όραση, ξηροφθαλμία
- Ταχυκαρδία, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, φλεγμονώδης νόσος των αιμοφόρων αγγείων
- Σχηματισμός θρόμβου αίματος μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση)
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα, που χαρακτηρίζεται από βήχα και δυσκολία στην αναπνοή), συλλογή υγρού γύρω από τους πνεύμονες, θρόμβοι αίματος, αιμορραγία από τη μύτη
- Φλεγμονή του εντέρου (κολίτιδα), φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), ξηροστομία, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), πόνος στο στόμα, αιμορροΐδες
- Φλεγμονή του ήπατος

- Αλλαγή του χρώματος του δέρματος σε κηλίδες (συμπεριλαμβανομένης της λεύκης), ερυθρότητα του δέρματος, ασυνήθιστη τριχόπτωση ή αραίωση των μαλλιών, αλλαγή του χρώματος των τριχών, κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα), αποχρωματισμός ή μη φυσιολογικό σκούρο χρώμα του δέρματος (υπέρχρωση δέρματος), ξηροδερμία
- Φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα), μυϊκή αδυναμία, πόνος στους μύες
- Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης απότομης απώλειας της νεφρικής λειτουργίας)
- Πόνος, πόνος στο θώρακα, ρίγη
- Γενική αδιαθεσία (αίσθημα κακουχίας)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- Οξύ στο αίμα που παράγεται από διαβήτη (διαβητική κετοξέωση)
- Αυξημένα επίπεδα οξέων στο αίμα
- Προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση των άκρων (σύνδρομο Guillain-Barré), βλάβη στα νεύρα που προκαλεί μούδιασμα και αδυναμία (πολυνευροπάθεια), πτώση άκρου ποδός (παράλυση περνιαίου νεύρου), φλεγμονή των νεύρων που προκαλείται από επίθεση του οργανισμού στον εαυτό του, προκαλώντας μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή επώδυνο αίσθημα καύσου (αυτοάνοση νευροπάθεια), μυϊκή αδυναμία και κούραση χωρίς ατροφία (μυασθένεια gravis ή σύνδρομο)
- Φλεγμονή του εγκεφάλου
- Φλεγμονή του οφθαλμού (που προκαλεί πόνο και ερυθρότητα)
- Μεταβολές στο ρυθμό ή τη συχνότητα των καρδιακών παλμών, αργός καρδιακός παλμός, φλεγμονή του μυός της καρδιάς
- Διάτρηση του εντέρου, φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου, αίσθημα καύσου ή πόνου στη γλώσσα (γλωσσοδυνία)
- Σοβαρή και πιθανώς θανατηφόρα απολέπιση του δέρματος (σύνδρομο Stevens-Johnson), δερματική νόσος με ερυθρές δερματικές πλάκες που εμφανίζουν πάχυνση, συχνά με αργυρόχρωμες φολίδες (ψωρίαση), σοβαρή δερματική πάθηση που προκαλεί ερυθρές, συχνά κνησμάδεις κηλίδες, παρόμοιες με το εξάνθημα της ιλαράς, που εμφανίζεται αρχικά στα άκρα και μερικές φορές στο πρόσωπο και στο υπόλοιπο σώμα (πολύμορφο ερύθημα)
- Μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, που δεν προκαλείται από άσκηση (μυοπάθεια), φλεγμονή των μυών, (μυοσίτιδα), δυσκαμψία των μυών και των αρθρώσεων, φλεγμονή των μυών που προκαλεί πόνο ή δυσκαμψία (ρευματική πολυμυαλγία), βλάβη στο οστό της γνάθου, μη φυσιολογικό άνοιγμα ανάμεσα σε δύο μέρη του σώματος, όπως ένα όργανο ή αιμοφόρο αγγείο και μία άλλη δομή (συρίγγιο)
- Φλεγμονή των νεφρών, φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, τα σημεία και τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματοουρία, πόνο ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Παροδική και αναστρέψιμη μη λοιμώδης φλεγμονή των προστατευτικών μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (άσηπτη μηνιγγίτιδα)
- Χρόνια νοσήματα που σχετίζονται με συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων σε διάφορα όργανα και ιστούς, συνήθεστερα στους πνεύμονες (σαρκοείδωση)
- Μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδούς αδένου
- Μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που εμφανίζονται μετά από αντικαρκινική θεραπεία, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα καλίου και φωσφόρου στο αίμα και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (σύνδρομο λύσης του όγκου)
- Μία φλεγμονώδης διαταραχή (πιθανότατα αυτοάνοσης προέλευσης) που προσβάλλει τους οφθαλμούς, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada)
- Φλεγμονή των νεύρων
- Πόνος, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, προβλήματα με την ουροδόχο κύστη ή το έντερο, που περιλαμβάνουν ανάγκη για πιο συχνή ούρηση, ακράτεια ούρων, δυσκολία στην ούρηση και δυσκοιλιότητα (μυελίτιδα/εγκάρσια μυελίτιδα)
- Σοβαρό και πιθανώς θανατηφόρο ξεφλούδισμα του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση), μεταβολές σε οποιαδήποτε περιοχή του δέρματος και/ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων

που σχετίζονται με ξηρότητα, λέπτυνση, φαγούρα και πόνο (σκληρυντικός λειχήνας ή άλλες διαταραχές τύπου λειχήνα)

- Χρόνια νόσος των αρθρώσεων (σπονδυλοαρθροπάθεια), νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρά για τον οργανισμό, όπως τα δάκρυα και το σάλιο (σύνδρομο Sjogren), μυϊκός σπασμός (ραβδομυόλυση)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Πάθηση (που ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση) κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ποικίλα συμπτώματα
- Απόρριψη μεταμοσχευμένων συμπαγών οργάνων
- Φλεγμονή της επένδυσης της καρδιάς και συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά (περικαρδιακές διαταραχές)

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω. Μην προσπαθήσετε να θεραπεύσετε μόνοι σας τα συμπτώματά σας με άλλα φάρμακα.

Μεταβολές στα αποτελέσματα εξετάσεων

Το OPDIVO χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα αποτελέσματα των εξετάσεων που διεξάγονται από το γιατρό σας. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται:

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ασπάρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, γ-γλουταμυλτρανσφεράση ή αλκαλική φωσφατάση στο αίμα σας, υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, που αποτελεί άχρηστο προϊόν)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων της νεφρικής λειτουργίας (αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα σας)
- Αυξημένα επίπεδα του ενζύμου που διασπά τα λίπη καθώς και του ενζύμου που διασπά το άμυλο
- Αυξημένη ή μειωμένη ποσότητα ασβεστίου ή καλίου
- Αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα μαγνησίου ή νατρίου στο αίμα
- Αυξημένη ποσότητα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης
- Αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα
- Αύξηση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε το γιατρό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το OPDIVO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου μέχρι τους 25°C με φως δωματίου για έως και 48 ώρες.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το OPDIVO

- Η δραστική ουσία είναι το nivolumab.

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg nivolumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 40 mg (σε 4 ml), 100 mg (σε 10 ml), 120 mg (σε 12 ml) ή 240 mg (σε 24 ml) nivolumab.

- Τα άλλα συστατικά είναι διυδρικό κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το OPDIVO περιέχει νάτριο»), μαννιτόλη (E421), πεντετικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E433), υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του OPDIVO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα OPDIVO για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό που μπορεί να περιέχει ελάχιστα ελαφρά σωματίδια.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 φιαλίδιο των 4 ml, 1 φιαλίδιο των 10 ml, 1 φιαλίδιο των 12 ml ή 1 φιαλίδιο των 24 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προετοιμασία και χορήγηση του OPDIVO

Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ιδιαίτερα αναφορικά με την ασηψία.

Υπολογισμός της δόσης

Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια πυκνού διαλύματος OPDIVO για να παρασκευαστεί η συνολική δόση για τον ασθενή.

Μονοθεραπεία με nivolumab

Η συνταγογραφούμενη δόση για ενήλικες είναι 240 mg ή 480 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος και ανάλογα με την ένδειξη.

Μελάνωμα (προχωρημένο ή επικουρική θεραπεία) σε εφήβους. Η συνταγογραφούμενη δόση για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 50 kg είναι 240 mg ή 480 mg. Για εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 50 kg, η συνταγογραφούμενη δόση χορηγείται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφούμενη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί.

- Η **συνολική δόση nivolumab** σε mg = το σωματικό βάρος του ασθενούς σε kg × συνταγογραφούμενη δόση σε mg/kg.
- Ο **όγκος πυκνού διαλύματος OPDIVO** που απαιτείται για την παρασκευή της δόσης (ml) = η συνολική δόση nivolumab σε mg, διαιρεμένη διά 10 (η περιεκτικότητα του πυκνού διαλύματος OPDIVO είναι 10 mg/ml).

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab

Η **συνταγογραφούμενη δόση** για τον ασθενή δίνεται σε mg/kg. Με βάση αυτή τη συνταγογραφούμενη δόση, υπολογίστε τη συνολική δόση που πρέπει να χορηγηθεί (βλ. παραπάνω).

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab στο κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab στον προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή μπορεί να βασιστεί στο σωματικό βάρος (3 mg/kg) ή είναι 360 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον εξαιρεσίμο, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Η συνταγογραφημένη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg που χορηγούνται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο του οισοφάγου

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 240 mg ή 480 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής ή του οισοφάγου

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg ή 240 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab και χημειοθεραπεία

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι 360 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Nivolumab σε συνδυασμό με cabozantinib

Η συνταγογραφούμενη δόση για τον ασθενή είναι nivolumab 240 mg ή 480 mg, η οποία χορηγείται ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος.

Προετοιμασία της έγχυσης

Φροντίστε να διασφαλίσετε άσηπτους χειρισμούς όταν ετοιμάζετε την έγχυση.

Το OPDIVO μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια χορήγηση είτε:

- **χωρίς αραιώση**, αφού μεταφερθεί σε έναν περιέκτη έγχυσης χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα,
- ή
- **μετά από αραιώση** σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:
 - η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 10 mg/ml
 - ο συνολικό όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 160 ml. Για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, ο συνολικό όγκος της έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 ml ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους του ασθενούς.
- Το πυκνό διάλυμα OPDIVO μπορεί να αραιωθεί με:
 - ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή
 - ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

ΒΗΜΑ 1

- Ελέγξτε το πυκνό διάλυμα OPDIVO για την παρουσία σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το πυκνό διάλυμα OPDIVO είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματιδιακή ύλη εκτός από λίγα ημιδιαφανή έως λευκά σωματίδια.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο πυκνού διαλύματος OPDIVO χρησιμοποιώντας μία κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα.

ΒΗΜΑ 2

- Μεταφέρετε το πυκνό διάλυμα σε μία αποστειρωμένη, κενή γυάλινη φιάλη ή σε περιέκτη ενδοφλέβιας έγχυσης (από PVC ή πολυολεφίνη).
- Εάν χρειάζεται, αραιώστε με τον απαιτούμενο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Για ευκολία παρασκευής, το πυκνό διάλυμα μπορεί επίσης να μεταφερθεί απευθείας σε ένα προγεμισμένο σάκο που περιέχει τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml (5%).
- Αναμείξτε προσεκτικά το διάλυμα έγχυσης με κυκλικές κινήσεις με το χέρι. Μην ανακινείτε.

Χορήγηση

Η έγχυση του OPDIVO δεν πρέπει να πραγματοποιείται με τη μορφή ενδοφλέβιας ένεσης ή ταχείας (bolus) ένεσης.

Χορηγήστε το διάλυμα OPDIVO με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 ή 60 λεπτών, ανάλογα με τη δόση και την ένδειξη.

Το διάλυμα OPDIVO δεν πρέπει να εγχέεται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλους παράγοντες. Χρησιμοποιείστε μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Χρησιμοποιήστε ένα σετ έγχυσης και ένα εν σειρά, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm).

Η έγχυση του OPDIVO είναι συμβατή με:

- περιέκτες από PVC
- περιέκτες από πολυολεφίνη
- γυάλινες φιάλες
- σετ έγχυσης από PVC
- εν σειρά φίλτρα με μεμβράνες από σουλφονικό πολυαιθέρα με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm.

Μετά τη χορήγηση της δόσης του nivolumab, εκπλύνετε τη γραμμή με ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%).

Συνθήκες αποθήκευσης και διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Το OPDIVO πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Τα φιαλίδια πρέπει να φυλάσσονται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως. Το OPDIVO δεν θα πρέπει να καταψύχεται.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να αποθηκευτεί σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου μέχρι τους 25°C με φως δωματίου για έως και 48 ώρες.

Να μη χρησιμοποιείτε το OPDIVO μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Έγχυση OPDIVO

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από τον χρόνο προετοιμασίας έχει αποδειχθεί ως εξής (οι χρόνοι περιλαμβάνουν την περίοδο χορήγησης):

Προετοιμασία έγχυσης	Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση	
	Αποθήκευση στους 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως	Αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^\circ\text{C}$) και φως δωματίου
Μη αραιωμένο ή αραιωμένο με ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	30 ημέρες	24 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 30 ημερών)
Αραιωμένο με 50 mg/ml (5%) ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης	7 ημέρες	8 ώρες (συνολικής αποθήκευσης 7 ημερών)

Από μικροβιολογικής άποψης το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση, ανεξάρτητα από το διαλύτη, πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 7 ημέρες στους 2°C έως 8°C ή τις 8 ώρες (από τις συνολικές 7 ημέρες αποθήκευσης) σε θερμοκρασία δωματίου ($\leq 25^\circ\text{C}$). Κατά την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να διασφαλίζεται άσηπτος χειρισμός.

Απόρριψη

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.