

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 10 mg nivolumab.

En injektionsflaska med 4 ml innehåller 40 mg nivolumab.

En injektionsflaska med 10 ml innehåller 100 mg nivolumab.

En injektionsflaska med 12 ml innehåller 120 mg nivolumab.

En injektionsflaska med 24 ml innehåller 240 mg nivolumab.

Nivolumab produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

En ml koncentrat innehåller 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla ett fåtal ljusa partiklar. Lösningen har ett pH-värde på cirka 6,0 och en osmolalitet på cirka 340 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melanom

OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom.

Jämfört med nivolumab monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen nivolumab och ipilimumab endast visats hos patienter med lågt tumörtryck av PD-L1 (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Adjuvant behandling av melanom

OPDIVO som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre efter total resektion av melanom i stadium IIB eller IIC, melanom som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (se avsnitt 5.1).

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

OPDIVO i kombination med ipilimumab och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna med metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation.

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi.

Neoadjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

OPDIVO i kombination med platinabaserad kemoterapi är indicerat för neoadjuvant behandling av resektabel icke-småcellig lungcancer med hög risk för återfall hos vuxna vars tumörer har PD-L1-uttryck ≥ 1 % (se avsnitt 5.1 för urvalskriterier).

Malignt pleuramesoteliom (MPM)

OPDIVO i kombination med ipilimumab är indicerat för första linjens behandling av vuxna med icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom.

Njurcellscancer (RCC)

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling.

OPDIVO i kombination med ipilimumab är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos (se avsnitt 5.1).

OPDIVO i kombination med kabozantinib är indicerat som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer (se avsnitt 5.1).

Klassiskt Hodgkins lymfom

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

Skivepitelial huvud- och halscancer (SCCHN)

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer hos vuxna som progredierat under eller efter platinabaserad behandling (se avsnitt 5.1).

Urotelcellscancer

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinabaserad behandling.

Adjuvant behandling av urotelcellscancer

OPDIVO som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna, med muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) med PD-L1 tumörcellsuttryck ≥ 1 %, med hög risk för återfall efter radikal resektion av MIUC (se avsnitt 5.1).

Kolorektalcancer (CRC) som uppvisar defekt mismatch repair (dMMR) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H)

OPDIVO i kombination med ipilimumab är indicerat för behandling av vuxna med metastaserande kolorektalcancer som uppvisar defekt mismatch repair eller hög mikrosatellitinstabilitet efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi i kombination (se avsnitt 5.1).

Esofaguscancer av skivepiteltyp (OSCC)

OPDIVO i kombination med ipilimumab är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %.

OPDIVO i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %.

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp efter tidigare fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi i kombination.

Adjuvant behandling av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången (OC eller GEJC)

OPDIVO som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna med esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi (se avsnitt 5.1).

Adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången (GEJ) eller esofagus

OPDIVO i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av vuxna patienter med HER2-negativt avancerat eller metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus, vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 5 enligt metoden combined positive score (CPS).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

PD-L1-testning

Om det är specificerat i indikationen ska urvalet av patienter som ska behandlas med OPDIVO, baserat på tumöruttrycket av PD-L1, bekräftas med ett validerat test (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

OPDIVO som monoterapi

Rekommenderad dos av OPDIVO är antingen 240 mg nivolumab varannan vecka **eller** 480 mg var fjärde vecka beroende på indikation och patientgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2), enligt tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dos och infusionstid för intravenös administrering av nivolumab som monoterapi

Indikation*	Rekommenderad dos och infusionstid
Melanom (avancerat melanom eller adjuvant behandling)	Vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger 50 kg eller mer): 240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter eller under 30 minuter (adjuvant behandling av melanom, se avsnitt 5.1)
	Ungdomar (12 år och äldre som väger mindre än 50 kg): 3 mg/kg varannan vecka under 30 minuter eller 6 mg/kg var fjärde vecka under 60 minuter
Njurcellscancer Muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) (adjuvant behandling)	240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter
Esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången (adjuvant behandling)	240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 30 minuter de första 16 veckorna, följt av 480 mg var fjärde vecka under 30 minuter
Icke-småcellig lungcancer Klassiskt Hodgkins lymfom Skivepitelial huvud- och halscancer Urotelcellscancer Esofaguscancer av skivepiteltyp	240 mg varannan vecka under 30 minuter

*Vid monoterapi för indikationerna i avsnitt 4.1.

Om patienter med melanom, njurcellscancer, esofaguscancer, cancer i gastroesofageala övergången eller muskelinvasiv urotelcellscancer (adjuvant behandling) behöver byta från doseringen 240 mg varannan vecka till 480 mg var fjärde vecka ska den första dosen på 480 mg ges två veckor efter den sista dosen på 240 mg. Omvänt gäller att om patienter behöver byta från doseringen 480 mg var fjärde vecka till 240 mg varannan vecka ska den första dosen på 240 mg ges fyra veckor efter den sista dosen på 480 mg.

OPDIVO i kombination med ipilimumab

Melanom

Hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer är den rekommenderade doseringen för de fyra första doserna 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab intravenöst var tredje vecka. Detta följs sedan av en monoterapifas där nivolumab ges intravenöst antingen som 240 mg varannan vecka **eller** som 480 mg var fjärde vecka (se avsnitt 5.1 och 5.2), enligt tabell 2. I monoterapifasen ska den första dosen av nivolumab ges:

- 3 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 240 mg varannan vecka **eller**
- 6 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 480 mg var fjärde vecka.

Hos ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg är den rekommenderade doseringen för de fyra första doserna 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab intravenöst var tredje vecka. Detta följs sedan av en monoterapifas där nivolumab ges intravenöst antingen som 3 mg/kg varannan vecka **eller** som 6 mg/kg var fjärde vecka (se avsnitt 5.1 och 5.2), enligt tabell 2. I monoterapifasen ska den första dosen av nivolumab ges:

- 3 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 3 mg/kg varannan vecka **eller**
- 6 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 6 mg/kg var fjärde vecka.

Tabell 2: Rekommenderade doser och infusionstider för intravenös administrering av nivolumab i kombination med ipilimumab vid melanom

	Kombinationsfas, var tredje vecka i fyra doseringscykler	Monoterapifas
Nivolumab	Vuxna och ungdomar 12 år och äldre: 1 mg/kg under 30 minuter	Vuxna och ungdomar (12 år och äldre som väger 50 kg eller mer): 240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter Ungdomar (12 år och äldre som väger mindre än 50 kg): 3 mg/kg varannan vecka under 30 minuter eller 6 mg/kg var fjärde vecka under 60 minuter
Ipilimumab	Vuxna och ungdomar 12 år och äldre: 3 mg/kg under 30 minuter	-

Malignt pleuramesoteliom

Den rekommenderade doseringen är 360 mg nivolumab intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i kombination med 1 mg/kg ipilimumab intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka. Behandlingen fortsätter i upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression.

Njurcellscancer och dMMR eller MSI-H kolorektalcancer

Den rekommenderade doseringen för de fyra första doserna är 3 mg/kg nivolumab i kombination med 1 mg/kg ipilimumab intravenöst var tredje vecka. Detta följs sedan av en monoterapifas där nivolumab ges intravenöst antingen som 240 mg varannan vecka **eller** som 480 mg var fjärde vecka (endast njurcellscancer), se tabell 3. I monoterapifasen ska den första dosen av nivolumab ges:

- 3 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 240 mg varannan vecka; eller
- 6 veckor efter den sista dosen av kombinationen nivolumab och ipilimumab om doseringen är 480 mg var fjärde vecka (endast njurcellscancer).

Tabell 3: Rekommenderade doser och infusionstider för intravenös administrering av nivolumab i kombination med ipilimumab vid njurcellscancer och dMMR eller MSI-H kolorektalcancer

	Kombinationsfas, var tredje vecka i fyra doseringscykler	Monoterapifas
Nivolumab	3 mg/kg under 30 minuter	240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter (endast njurcellscancer)
Ipilimumab	1 mg/kg under 30 minuter	-

Esofagus cancer av skivepiteltyp

Den rekommenderade doseringen är antingen 3 mg/kg nivolumab varannan vecka eller 360 mg nivolumab var tredje vecka administrerat intravenöst under 30 minuter i kombination med 1 mg/kg ipilimumab intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka. Behandling rekommenderas fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression.

OPDIVO i kombination med kabozantinib

Njurcellscancer

Den rekommenderade doseringen är nivolumab intravenöst antingen 240 mg varannan vecka **eller** 480 mg var fjärde vecka i kombination med 40 mg kabozantinib administrerat oralt varje dag.

Tabell 4: Rekommenderade doser och infusionstider för intravenös administrering av nivolumab i kombination med oral administrering av kabozantinib vid njurcellscancer

	Kombinationsfas
Nivolumab	240 mg varannan vecka under 30 minuter eller 480 mg var fjärde vecka under 60 minuter
Kabozantinib	40 mg en gång dagligen

OPDIVO i kombination med ipilimumab och kemoterapi

Icke-småcellig lungcancer

Den rekommenderade doseringen är 360 mg nivolumab intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i kombination med 1 mg/kg ipilimumab intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka. Efter att två cykler med kemoterapi avslutats fortsätter behandlingen med 360 mg nivolumab intravenöst var tredje vecka i kombination med 1 mg/kg ipilimumab var sjätte vecka. Behandling rekommenderas fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression.

OPDIVO i kombination med kemoterapi

Neoadjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer

Den rekommenderade doseringen är 360 mg nivolumab administrerat intravenöst under 30 minuter i kombination med platinabaserad kemoterapi var tredje vecka i 3 cykler (se avsnitt 5.1).

Esofaguscancer av skivepiteltyp

Den rekommenderade doseringen av nivolumab är 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka administrerat intravenöst under 30 minuter i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi (se avsnitt 5.1). Behandling med nivolumab rekommenderas fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression.

Adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus

Den rekommenderade doseringen är 360 mg nivolumab intravenöst under 30 minuter i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka **eller** 240 mg nivolumab intravenöst under 30 minuter i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi varannan vecka (se avsnitt 5.1). Behandling med nivolumab rekommenderas fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression.

Behandlingsperiod

Behandling med OPDIVO, antingen som monoterapi eller i kombination med ipilimumab eller andra läkemedel, bör fortsätta så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten (och upp till maximal behandlingstid om detta specificeras för indikationen).

Vid adjuvant behandling är den maximala behandlingstiden med OPDIVO 12 månader.

För OPDIVO i kombination med kabozantinib bör behandling med OPDIVO fortsätta fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader hos patienter utan sjukdomsprogression. Behandling med kabozantinib bör fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Se produktresumén för kabozantinib.

Atypiska svar (det vill säga en initial temporär ökning av tumörstorleken eller tillkomst av små nya lesioner inom de första behandlingsmånaderna följt av tumörkrympning) har observerats. Det rekommenderas att kliniskt stabila patienter med initiala tecken på sjukdomsprogression ska stå kvar på behandling med nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab till dess att sjukdomsprogression har bekräftats.

Upptrappning eller nedtrappning av OPDIVO-dosen rekommenderas inte, varken vid monoterapi eller vid kombination med andra läkemedel. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans. Riktlinjer för permanent utsättning eller dosuppehåll finns beskrivna i tabell 5. Detaljerade riktlinjer för hantering av immunrelaterade biverkningar finns beskrivna i avsnitt 4.4. När nivolumab administreras i kombination med andra läkemedel, se respektive produktresumé för dessa läkemedels dosering.

Tabell 5: Rekommenderade behandlingsjusteringar för OPDIVO eller OPDIVO i kombination

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjustering
Immunrelaterad pneumonit	Grad 2 pneumonit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört, röntgenfynd förbättrats och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 3 eller 4 pneumonit	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad kolit	Grad 2 diarré eller kolit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	Grad 3 diarré eller kolit - OPDIVO monoterapi	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad hepatit OBS: för patienter med njurcellscancer som behandlas med OPDIVO i kombination med kabozantinib och som får stegrade leverenzymmer, se doseringsriktlinjer i texten nedanför denna tabell.	Grad 4 diarré eller kolit	Sätt ut behandlingen permanent
	Grad 2 stegring av aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT) eller totalbilirubin	Gör dosuppehåll tills laboratorievärdena återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen, om så krävs, är avslutad
	Grad 3 eller 4 stegring av ASAT, ALAT eller totalbilirubin	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion	Grad 2 eller 3 kreatininstegring	Gör dosuppehåll tills kreatininnivån återgår till ursprungsnivån och kortikosteroidbehandlingen är avslutad
	Grad 4 kreatininstegring	Sätt ut behandlingen permanent
Immunrelaterad endokrinopati	Symtomatisk Grad 2 eller 3 hypotyreoos, hypertyreoos, hypofysit Grad 2 binjurebarksvikt Grad 3 diabetes	Gör dosuppehåll tills symtom upphört och kortikosteroidbehandlingen (om det krävs för symtom på akut inflammation) är avslutad. Behandlingen bör fortsätta samtidigt med hormonersättningsbehandling ^b , så länge inga symtom observeras
	Grad 4 hypotyreoos Grad 4 hypertyreoos Grad 4 hypofysit Grad 3 eller 4 binjurebarksvikt Grad 4 diabetes	Sätt ut behandlingen permanent

Immunrelaterad biverkning	Allvarlighetsgrad	Behandlingsjustering
Immunrelaterade hudbiverkningar	Grad 3 utslag	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad.
	Grad 4 utslag	Sätt ut behandlingen permanent
	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Sätt ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.4)
Immunrelaterad myokardit	Grad 2 myokardit	Gör dosuppehåll tills symtomen upphört och kortikosteroidbehandlingen är avslutad ^c
	Grad 3 eller 4 myokardit	Sätt ut behandlingen permanent
Övriga immunrelaterade biverkningar	Grad 3 (första gången)	Gör dosuppehåll
	Grad 4 eller återkommande Grad 3; bestående Grad 2 eller 3 trots behandlingsjustering; ej möjligt att minska kortikosteroiddosen till 10 mg prednison per dag eller motsvarande	Sätt ut behandlingen permanent

Observera: Toxicitetsgraderna är i enlighet med ”National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Sätt ut behandlingen permanent om diarré eller kolit av grad 3 uppstår under monoterapifasen med nivolumab (efter kombinationsfasen).

^b Rekommendationer för användning av hormonersättningsbehandling finns i avsnitt 4.4.

^c Säkerheten för att återuppta behandling med nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab hos patienter som tidigare haft immunrelaterad myokardit är inte känd.

OPDIVO som monoterapi eller OPDIVO i kombination med andra läkemedel ska sättas ut permanent vid:

- Grad 4- eller återkommande Grad 3-biverkningar
- Bestående Grad 2- eller 3-biverkningar trots vidtagna behandlingsjusteringar

Patienter som behandlas med OPDIVO måste få ett patientkort och få information om riskerna med OPDIVO (se även bipacksedeln).

Vid behandlingsuppehåll när OPDIVO administreras i kombination med ipilimumab, görs uppehåll med båda läkemedlen. Om dosering återupptas efter ett avbrott kan behandling, med kombinationen eller OPDIVO monoterapi, återupptas utifrån bedömning av varje enskild patient.

När OPDIVO administreras i kombination med kemoterapi, se respektive produktresumé för dessa läkemedels dosering. Om behandlingsuppehåll görs för något av läkemedlen kan behandlingen med de andra fortsätta. Om dosering återupptas efter ett avbrott kan behandling med kombinationen, OPDIVO monoterapi eller kemoterapi återupptas utifrån bedömning av varje enskild patient.

OPDIVO i kombination med kabozantinib vid njurcellscancer

När OPDIVO används i kombination med kabozantinib, gäller även de behandlingsjusteringar som anges ovan i tabell 5 för OPDIVO-komponenten. Därtill, gällande leverenzymstegring hos patienter med njurcellscancer som behandlas med OPDIVO i kombination med kabozantinib:

- Om ALAT eller ASAT > 3 gånger det övre normala gränsvärdet (upper limit of normal [ULN]) men ≤ 10 gånger ULN utan samtidig totalbilirubin ≥ 2 gånger ULN, gör uppehåll i behandling med både OPDIVO och kabozantinib tills dessa biverkningar återgår till grad 0–1. Behandling med kortikosteroider kan övervägas. Återinsättning av ett av läkemedlen eller båda kan övervägas efter återhämtning. Om kabozantinib återinsätts, se produktresumén för kabozantinib.
- Om ALAT eller ASAT > 10 gånger ULN eller > 3 gånger ULN med samtidig totalbilirubin ≥ 2 gånger ULN ska både OPDIVO och kabozantinib sättas ut permanent och behandling med kortikosteroider kan övervägas.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för OPDIVO för barn under 18 år har ännu inte fastställts med undantag av ungdomar 12 år och äldre med melanom. Nuvarande tillgängliga data från OPDIVO som monoterapi eller i kombination med ipilimumab beskrivs i avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2.

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) resultat, krävs ingen dosjustering för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med gravt nedsatt njurfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) resultat, krävs ingen dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Data från patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion är för begränsade för att dra några slutsatser för den här populationen. OPDIVO ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt (totalbilirubin $> 1,5 \times$ till $3 \times$ det övre normala gränsvärdet (upper limit of normal [ULN]) och oavsett ASAT-värde) eller gravt (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

OPDIVO ska enbart ges som en intravenös infusion och ska administreras under 30 eller 60 minuter beroende på dosen (se tabell 1, 2, 3 och 4). Infusionen ska administreras genom ett sterilt, icke-pyrogen, inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad med en porstorlek på 0,2-1,2 μm .

OPDIVO ska inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Den totala dosen av OPDIVO kan administreras direkt som en infusion med 10 mg/ml lösning eller kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion (se avsnitt 6.6).

Vid administrering i kombination med ipilimumab och/eller kemoterapi, ska läkemedlen ges på samma dag med OPDIVO först, följt av ipilimumab (om tillämpligt) och därefter kemoterapi. Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Bedömning av PD-L1-status

Vid bedömning av tumörens PD-L1-status är det viktigt att en väl validerad och robust metod används.

Immunrelaterade biverkningar

När nivolumab administreras i kombination, se produktresumén för de andra läkemedlen i kombinationen innan behandlingen påbörjas. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när nivolumab administrerades i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi. Immunrelaterade biverkningar inträffade med liknande frekvens när OPDIVO administrerades i kombination med kabozantinib jämfört med nivolumab som monoterapi. Vägledningen för immunrelaterade biverkningar nedan gäller därför OPDIVO-komponenten i kombinationen, om inte annat anges. De flesta immunrelaterade biverkningar förbättrades eller upphörde med lämplig hantering, inklusive kortikosteroidbehandling och behandlingsjusteringar (se avsnitt 4.2).

Immunrelaterade biverkningar som påverkar fler än ett system i kroppen kan förekomma samtidigt.

Hjärt- och lungbiverkningar inklusive lungemboli har också rapporterats vid kombinationsbehandling. Patienter ska övervakas kontinuerligt för hjärt- och lungbiverkningar så väl som för kliniska tecken, symtom och onormala laborativvärden som tyder på störningar i elektrolytbalansen och dehydrering innan och regelbundet under behandlingen. Nivolumab i kombination med ipilimumab ska sättas ut vid livshotande eller återkommande allvarliga hjärt- och lungbiverkningar (se avsnitt 4.2).

Patienter ska övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling.

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar, ska en adekvat utvärdering göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab göras och kortikosteroider administreras. Om immunsuppression med kortikosteroider används för att behandla en biverkning, bör en nedtrappning på åtminstone 1 månad påbörjas vid en förbättring. En snabb nedtrappning kan leda till att biverkningen förvärras eller återkommer. Icke-kortikosteroid immunsuppressiv behandling ska läggas till om det förvärras eller om förbättring uteblir trots användning av kortikosteroider.

Behandling med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab ska inte återupptas medan patienten får immunsuppressiva doser av kortikosteroider eller annan immunsuppressiv behandling. Profylaktisk antibiotikabehandling ska användas för att förhindra opportunistiska infektioner hos patienter som får immunsuppressiv behandling.

Sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som återkommer och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Immunrelaterad pneumonit

Allvarlig pneumonit eller interstitiell lungsjukdom, inklusive fall med dödlig utgång, har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi eller i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på pneumonit såsom röntgenförändringar (t.ex. fokala GGO "ground glass opacities", fläckiga infiltrat), dyspné och hypoxi. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid pneumonit av grad 3 eller 4, sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid pneumonit av grad 2 (symtomatisk), gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 2 till 4 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent.

Immunrelaterad kolit

Allvarlig diarré eller kolit har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för diarré och ytterligare symtom på kolit, som buksmärta och slem eller blod i avföringen. Infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) har rapporterats hos patienter med kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade orsaker till diarrén med adekvata laboratorietester och undersökningar. I de fall då diagnosen kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit bekräftats, överväg tillägg av ett alternativt immunosuppressivt medel till kortikosteroidbehandlingen, eller byte av kortikosteroidbehandling.

Vid diarré eller kolit av grad 4, sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid diarré eller kolit av grad 3, gör uppehåll med nivolumab som monoterapi och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab monoterapi återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, sätt ut nivolumab monoterapi permanent. Diarré eller kolit av grad 3, som observerats vid behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, kräver att behandlingen sätts ut permanent och att behandling med kortikosteroider påbörjas vid en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid diarré eller kolit av grad 2, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab. Ihållande diarré eller kolit ska behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent.

Immunrelaterad hepatit

Allvarlig hepatit har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi eller i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken och symtom på hepatit som stegring av transaminas och totalbilirubin. Uteslut infektions- och sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 3 eller 4, sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid transaminas- eller totalbilirubinstegring av grad 2, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab. Ihållande stegring av dessa laboratorievärden bör behandlas med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab eller kombination av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller

utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent.

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

Allvarlig nefrit och nedsatt njurfunktion har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi eller i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för tecken eller symtom på nefrit eller nedsatt njurfunktion. De flesta patienterna har en asymtomatisk ökning av serumkreatinin. Uteslut sjukdomsrelaterade etiologier.

Vid serumkreatininstegring av grad 4, sätt ut nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab permanent och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande.

Vid serumkreatininstegring av grad 2 eller 3, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja behandling med kortikosteroider med en dos på 0,5 till 1 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Vid försämring eller utebliven förbättring trots påbörjad behandling med kortikosteroider, öka dosen kortikosteroider till 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande och nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab ska sättas ut permanent.

Immunrelaterad endokrinopati

Allvarliga endokrinopati, inklusive hypotyreos, hypertyreos, binjurebarksvikt (inklusive sekundär binjurebarksvikt), hypofysit (inklusive hypopituitarism), diabetes mellitus och diabetisk ketoacidosis (DKA) har setts vid behandling med nivolumab som monoterapi eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på endokrinopati och för hyperglykemi och förändringar i sköldkörtelfunktionen (när behandlingen påbörjas och under behandlingen, baserat på klinisk bedömning). Patienter kan ha symtom som trötthet, huvudvärk, ändrad mental status, buksmärta, ovanliga tarmvanor och hypotension eller icke-specifika symtom som kan likna de som ses vid hjärnmetastaser eller underliggande sjukdom. Såvida inte en annan etiologi har identifierats ska tecken eller symtom på endokrinopati anses vara immunrelaterade.

Vid symtomatisk hypotyreos, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja behandling med hormonersättning, efter behov. Vid symtomatisk hypertyreos, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja behandling med antityreoida läkemedel, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande bör också övervägas om akut inflammation av sköldkörteln misstänks. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Övervakning av sköldkörtelns funktion bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges. Vid livshotande hypertyreos eller hypotyreos ska behandling med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab sättas ut permanent.

Vid symtomatisk binjurebarksvikt av grad 2, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja en fysiologisk ersättningsbehandling med kortikosteroider, efter behov. Vid allvarlig (grad 3) eller livshotande (grad 4) binjurebarksvikt ska behandling med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab sättas ut permanent. Övervakning av binjurebarkens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig kortikosteroidbehandling ges.

Vid symtomatisk hypofysit av grad 2 eller 3, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja hormonersättning, efter behov. Kortikosteroider med en dos på 1 till 2 mg/kg/dag av metylprednisolon eller motsvarande ska övervägas om akut inflammation av

hypofysen misstänks. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning, om så krävs, av kortikosteroidbehandling. Vid livshotande hypofysit (grad 4) ska behandling med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab sättas ut permanent. Övervakning av hypofysens funktion och hormonnivåer bör fortsätta för att säkerställa att lämplig hormonersättning ges.

Vid symtomatisk diabetes, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och påbörja behandling med insulin, efter behov. Övervakning av blodsocker bör fortsätta för att säkerställa att lämplig insulinbehandling ges. Vid livshotande diabetes ska behandling med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab sättas ut permanent.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Allvarliga utslag har setts med kombinationen av nivolumab och ipilimumab och, i mindre vanliga fall, med nivolumab som monoterapi (se avsnitt 4.8). Vid utslag av grad 3, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och sätt ut behandlingen vid utslag av grad 4. Allvarliga utslag behandlas med en hög dos kortikosteroider på 1 till 2 mg/kg metylprednisolon eller motsvarande.

Sällsynta fall av SJS och TEN inklusive fatala fall har observerats. Om symtom eller tecken på SJS eller TEN uppträder, ska behandlingen med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab sättas ut och patienten remitteras till en specialistenhet för utvärdering och behandling. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN vid användning av nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab, rekommenderas att behandlingen sätts ut permanent (se avsnitt 4.2).

Försiktighet ska iaktas när man överväger användning av nivolumab till en patient som tidigare har haft en allvarlig eller livshotande hudreaktion vid tidigare behandling med andra immunstimulerande läkemedel mot cancer.

Övriga immunrelaterade biverkningar

Följande immunrelaterade biverkningar rapporterades hos färre än 1 % av patienterna behandlade med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombination med ipilimumab i kliniska studier, oavsett dos eller tumörtyper: pankreatit, uveit, demyelinisering, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparet), Guillain-Barrés syndrom, myastenia gravis, myasteniskt syndrom, aseptisk meningit, encefalit, gastrit, sarkoidos, duodenit, myosit, myokardit, rabdomyolys och myelit. Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, hypoparatyreoidism och icke-infektiös cystit har rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid misstänkta immunrelaterade biverkningar ska adekvat utredning göras för att bekräfta etiologi eller utesluta andra orsaker. Baserat på allvarlighetsgraden av biverkningen, gör uppehåll med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab och ge kortikosteroider. Vid förbättring kan nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab återupptas efter nedtrappning av kortikosteroidbehandling. Nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab ska sättas ut permanent vid alla allvarliga immunrelaterade biverkningar som inträffar igen och vid alla livshotande immunrelaterade biverkningar.

Fall av myotoxicitet (myosit, myokardit och rabdomyolys), inklusive fatala fall, har rapporterats med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab. Om en patient utvecklar tecken eller symtom på myotoxicitet, ska patienten övervakas noga och utan dröjsmål remitteras till specialist för utvärdering och behandling. Beroende på myotoxicitetens allvarlighetsgrad bör man göra ett dosuppehåll eller avbryta behandlingen med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab, och sätta in lämplig behandling.

Myokardit ska betraktas som en klart möjlig diagnos. Patienter med hjärt- eller hjärt-lungsymtom bör utvärderas för potentiell myokardit. Om misstanke om myokardit föreligger bör man snabbt initiera behandling med hög dos av steroider (prednison 1-2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1-2 mg/kg/dag) och omedelbart initiera kontakt med kardiologkonsult för en noggrann kardiologisk utredning enligt gällande klinisk praxis. När myokardit har fastställts, bör uppehåll göras i behandlingen med

nivolumab, eller nivolumab i kombination med ipilimumab, alternativt bör behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Avstötning av organtransplantat har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare. Behandling med nivolumab kan öka avstötningens risken hos organtransplanterade patienter. Nyttan med behandling med nivolumab ska vägas mot risken för möjlig organavstötning hos dessa patienter.

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH) har setts med nivolumab som monoterapi och nivolumab i kombination med ipilimumab. Försiktighet bör iaktas när nivolumab administreras som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Vid bekräftad HLH ska administreringen av nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab avbrytas och behandling av HLH inledas.

Infusionsreaktioner

Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats i kliniska studier med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab (se avsnitt 4.8). Vid fall av allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska infusionen med nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab avslutas och lämplig medicinsk behandling ges. Patienter med mild eller måttlig infusionsreaktion kan få nivolumab eller kombinationen av nivolumab och ipilimumab under noggrann övervakning och tillsammans med premedicinering i enlighet med lokala riktlinjer för profylax mot infusionsreaktioner.

Sjukdomsspecifik försiktighet

Avancerat melanom

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, autoimmun sjukdom samt patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling innan studiestart, exkluderades från de pivotala kliniska studierna med nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.5 och 5.1). Patienter med okulärt/uvealt melanom exkluderades från de pivotala kliniska studierna vid melanom. Utöver det exkluderades även patienter som haft en biverkning av grad 4 som var relaterad till anti-CTLA-4-behandling i CA209037 (se avsnitt 5.1). Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status 2), behandlade leptomeningeala metastaser, okulärt/uvealt melanom, autoimmun sjukdom och patienter som haft en biverkning av grad 3–4 (som var relaterad till tidigare anti-CTLA-4-behandling) inkluderades i studien CA209172 (se avsnitt 5.1). I frånvaro av data på patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling innan studiestart och patienter med aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

I jämförelse med nivolumab som monoterapi, sågs för nivolumab i kombination med ipilimumab en ökad progressionsfri överlevnad (PFS) endast hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Förbättringen i totalöverlevnad var liknande mellan nivolumab i kombination med ipilimumab och nivolumab som monoterapi hos patienter med högt tumöruttryck av PD-L1 (PD-L1 ≥ 1 %). Innan behandling med kombinationen påbörjas, rekommenderas läkare att noggrant utvärdera den enskilda patienten och tumörkaraktistikan samt väga in den observerade effekten och toxiciteten av kombinationen jämfört med nivolumab som monoterapi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Användning av nivolumab till patienter med melanom med snabbt progredierande sjukdom

Innan behandling påbörjas hos patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab (se avsnitt 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Det finns inga data från adjuvant behandling av patienter med melanom med följande riskfaktorer (se avsnitt 4.5 och 5.1):

- patienter med tidigare autoimmun sjukdom eller annat tillstånd som kräver systemisk behandling med antingen kortikosteroider (≥ 10 mg prednison dagligen eller motsvarande) eller annan immunsuppressiv medicinering

- patienter som tidigare behandlats för melanom (förutom patienter som opererats, erhållit adjuvant strålbehandling efter neurokirurgisk resektion för lesioner i centrala nervsystemet eller erhållit adjuvant interferonbehandling som avslutats ≥ 6 månader före randomisering)
- patienter som tidigare behandlats med anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 eller anti-CTLA-4-antikroppar (inklusive ipilimumab eller någon annan antikropp eller läkemedel som specifikt riktar in sig på co-stimulering av T-celler eller checkpoint-vägar)
- patienter under 18 år

I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risken för den enskilda individen.

Icke-småcellig lungcancer

Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer

Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom, sjukdomar som kräver systemisk immunsuppressiv behandling, aktiva (obehandlade) hjärnmetastaser, som tidigare erhållit systemisk behandling för avancerad sjukdom, eller som haft sensibiliserande EGFR-mutationer eller ALK-translokationer exkluderades från den pivotala studien vid första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). Data för äldre patienter (≥ 75 år) är begränsade (se avsnitt 5.1). Hos dessa patienter ska nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi användas med försiktighet efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Behandling av icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser, autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom och patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling innan studiestart, exkluderades från de pivotala kliniska studierna på icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status 2) inkluderades i studien CA209171 (se avsnitt 5.1). I frånvaro av data på patienter med autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom, aktiva hjärnmetastaser och patienter som hade fått systemisk immunsuppressiv behandling innan studiestart, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab. Vid icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp observerades fler dödsfall de första 3 månaderna för nivolumab jämfört med docetaxel. Faktorer som associerades med tidigt dödsfall var sämre prognostiska faktorer och/eller mer aggressiv sjukdom kombinerat med lågt eller inget uttryck av PD-L1 i tumören (se avsnitt 5.1).

Neoadjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom, medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression eller icke-resektabel eller metastaserad sjukdom vid studiestart och som tidigare hade fått cancerbehandling för resektabel sjukdom eller som hade kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer, exkluderades från den pivotala studien av neoadjuvant behandling av resektabel icke-småcellig lungcancer (se avsnitt 5.1). I frånvaro av data ska nivolumab i kombination med kemoterapi användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Malignt pleuramesoteliom

Patienter med primitivt peritonealt, perikardiellt eller tunica vaginalis mesoteliom, testikelmesoteliom, interstitiell lungsjukdom, aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression eller hjärnmetastaser (såvida de inte opererats bort eller behandlats med stereotaktisk strålbehandling och inte vidareutvecklats inom 3 månader före studiestart) exkluderades från den pivotala kliniska studien vid första linjens behandling av malignt pleuramesoteliom (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data ska nivolumab i kombination med ipilimumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Njurcellscancer

Nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab

Patienter med tidigare samtidigt förekommande hjärnmetastaser, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från de kliniska studierna med nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Nivolumab i kombination med kabozantinib

Patienter med aktiva hjärnmetastaser, autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från de kliniska studierna med nivolumab i kombination med kabozantinib (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab i kombination med kabozantinib användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

När nivolumab ges med kabozantinib har högre frekvens av ALAT-och ASAT-stegring, grad 3 och 4, rapporterats jämfört med nivolumab monoterapi hos patienter med avancerad njurcellscancer (se avsnitt 4.8). Leverenzymvärden ska granskas innan behandling påbörjas och regelbundet under pågående behandling. Följ riktlinjerna (se avsnitt 4.2 och produktresumén för kabozantinib) för den medicinska hanteringen av båda läkemedlen.

Klassiskt Hodgkins lymfom

Patienter med aktiv autoimmun sjukdom och symtomatisk interstitiell lungsjukdom exkluderades från kliniska studier mot klassiskt Hodgkins lymfom (se avsnitt 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation vid klassiskt Hodgkins lymfom

Fall av akut graft-versus-host disease (GVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet har observerats vid uppföljning av patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som genomgår hematopoetisk stamcellstransplantation efter tidigare exponering för nivolumab. Den möjliga nyttan med hematopoetisk stamcellstransplantation, och den eventuellt ökade risken för transplantationsrelaterade komplikationer, bör noggrant övervägas från fall till fall (se avsnitt 4.8).

Efter godkännandet för försäljning har rapporter inkommit om snabbt utvecklande och allvarlig GVHD, i vissa fall fatala, hos patienter som behandlats med nivolumab efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Risken för allvarlig GVHD och död, speciellt hos dem som redan haft GVHD, kan öka vid behandling med nivolumab hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. För dessa patienter måste nyttan i förhållande till risken med behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Huvud- och halscancer

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppressiv behandling, eller primär cancer i nasofarynx eller spottkörtlarna exkluderades från den kliniska studien på skivepitelial huvud- och halscancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab. Vid huvud- och halscancer observerades fler dödsfall de första 3 månaderna för nivolumab jämfört med docetaxel. Faktorer som associerades med tidigt dödsfall var ECOG performance-status, snabbt progredierande sjukdom vid tidigare platinabehandling och stor tumörbörda.

Urotelcellscancer

Behandling av avancerad urotelcellscancer

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, aktiv autoimmun sjukdom, eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppressiv behandling exkluderades från de kliniska studierna på urotelcellscancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Adjuvant behandling av urotelcellscancer

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2) (förutom patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status 2) som inte har fått neoadjuvant cisplatinbaserad kemoterapi och som inte anses vara lämpade för adjuvant cisplatinkemoterapi), evidens på sjukdom efter kirurgi, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från den kliniska studien avseende adjuvant behandling av urotelcellscancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data ska nivolumab användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

dMMR eller MSI-H kolorektalcancer

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, aktiv autoimmun sjukdom, eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppressiv behandling exkluderades från den kliniska studien på metastaserande dMMR eller MSI-H kolorektalcancer (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab i kombination med ipilimumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Esofagus cancer av skivepiteltyp

Första linjens behandling av esofagus cancer av skivepiteltyp

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), samtida hjärnmetastaser i anamnesen, aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression eller med hög risk för blödningar eller fistlar p.g.a. tydlig tumörinvasion i organ intill den esofageala tumören exkluderades från den kliniska studien på esofagus cancer av skivepiteltyp (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data ska nivolumab i kombination med ipilimumab eller kemoterapi användas med försiktighet i dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

I studien med första linjens behandling av esofagus cancer av skivepiteltyp observerades ett högre antal dödsfall inom fyra månader med nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi. Innan behandling påbörjas hos patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab i kombination med ipilimumab (se avsnitt 5.1).

Behandling av esofagus cancer av skivepiteltyp efter tidigare första linjens kemoterapi

Majoriteten av tillgänglig klinisk data vid esofagus cancer av skivepiteltyp kommer från behandling av patienter med asiatiskt ursprung (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), hjärnmetastaser som var symptomatiska eller krävde behandling, tydlig tumörinvasion i esofagus intilliggande organ, (till exempel aortan eller luftvägarna), aktiv autoimmun sjukdom, eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppressiv behandling exkluderades från den kliniska studien på esofagus cancer av skivepiteltyp (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Innan behandling påbörjas hos patienter med esofagus cancer av skivepiteltyp, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av nivolumab. Vid 2,5 månader efter randomisering observerades fler dödsfall med nivolumab jämfört med kemoterapi. Ingen specifik faktor associerad med tidig död kunde identifieras (se avsnitt 5.1).

Adjuvant behandling av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången

Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), som inte fick samtidig kemoradioterapi (KRT) före operation, med stadium IV resektabel sjukdom, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppressiv behandling exkluderades från den kliniska studien på esofaguscancer och cancer i gastroesofageala övergången (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data, ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nytta/risk-balansen för den enskilda individen.

Adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus

Patienter med ECOG performance-status ≥ 2 vid studiestart, obehandlade metastaser i centrala nervsystemet, aktiv, känd eller misstänkt autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde immunsuppression exkluderades från den kliniska studien avseende adenocarcinom i ventrikeln, GEJ eller esofagus (se avsnitt 4.5 och 5.1). I frånvaro av data ska nivolumab i kombination med kemoterapi användas med försiktighet hos dessa populationer efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan/risken för den enskilda individen.

Studie CA209649 exkluderade patienter med känd HER2-positiv status. Patienter med obestämmd status tilläts att delta i studien och representerade 40,3 % av patienterna (se avsnitt 5.1).

Patienter med kontrollerad salt diet

Varje ml av detta läkemedel innehåller 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Detta läkemedel innehåller 10 mg natrium per 4 ml injektionsflaska, 25 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, 30 mg natrium per 12 ml injektionsflaska eller 60 mg natrium per 24 ml injektionsflaska, motsvarande 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % respektive 3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Patientkort

Alla som förskriver OPDIVO måste vara insatta i förskrivarinformationen och behandlingsriktlinjerna avseende OPDIVO. Förskrivaren måste diskutera riskerna med OPDIVO-behandling med patienten. Patienten ska förses med ett patientkort vid varje förskrivningstillfälle.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nivolumab är en human monoklonal antikropp och därför har farmakokinetiska interaktionsstudier inte utförts. Då monoklonala antikroppar inte metaboliseras av cytokrom P450(CYP)-enzymer eller andra läkemedelsmetaboliserande enzymer, förväntas inte samtidig administrering av läkemedel som inhiberar eller inducerar dessa enzymer påverka farmakokinetiken av nivolumab.

Andra former av interaktioner

Systemisk immunsuppression

Användningen av systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva behandlingar vid start, innan behandling med nivolumab påbörjas, bör undvikas med anledning av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. Systemiska kortikosteroider och andra immunsuppressiva behandlingar kan dock användas, efter att behandling med nivolumab har påbörjats, för behandling av immunrelaterade biverkningar. De preliminära resultaten visar att systemisk immunsuppression efter att behandling med nivolumab påbörjats inte verkar försämra effekten av nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av nivolumab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryofetala toxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG4 passerar placentabarriären och då nivolumab är en IgG4 kan nivolumab potentiellt överföras från modern till det växande fostret. Nivolumab rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte den kliniska nyttan överväger den möjliga risken. Preventivmedel ska användas i minst 5 månader efter den sista dosen av nivolumab.

Amning

Det är okänt om nivolumab utsöndras i bröstmjölk. Eftersom många läkemedel, inklusive antikroppar, kan utsöndras i bröstmjölk kan en risk för nyfödda barn/spädbarn inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med nivolumab, beroende på fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Studier som utvärderar effekten av nivolumab på fertilitet har inte utförts. Därmed är effekten av nivolumab på manlig och kvinnlig fertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nivolumab eller nivolumab i kombination med ipilimumab kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för biverkningar som trötthet (se avsnitt 4.8) ska patienter rådas att vara försiktiga då de framför fordon eller använder maskiner tills de är säkra på att nivolumab inte har negativ inverkan på dem.

4.8 Biverkningar

Nivolumab som monoterapi (se avsnitt 4.2)

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den sammanslagna datan från alla tumörtyper med nivolumab som monoterapi (n = 4 646) med en minsta uppföljningstid på 2,3 till 28 månader, var de vanligast ($\geq 10\%$) förekommande biverkningarna trötthet (44 %), muskuloskeletal smärta (28 %), diarré (26 %), hudutslag (24 %), hosta (22 %), illamående (22 %), klåda (19 %), minskad aptit (17 %), artralgi (17 %), förstoppning (16 %), dyspné (16 %), buksmärta (15 %), övre luftvägsinfektion (15 %), feber (13 %), huvudvärk (13 %), anemi (13 %) och kräkningar (12 %). Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga (grad 1 eller 2). Incidensen av biverkningar av grad 3–5 var 44 %, varav 0,3 % var biverkningar med dödlig utgång som kunde tillskrivas studieläkemedlet. Vid en uppföljningstid på minst 63 månader inom icke-småcellig lungcancer, sågs inga nya säkerhetssignaler.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna datan för patienter som behandlats med nivolumab som monoterapi (n = 4 646) presenteras i tabell 6. Biverkningarna är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar för nivolumab monoterapi

	Nivolumab monoterapi
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion
Vanliga	lunginflammation ^a , bronkit
Sällsynta	aseptisk meningit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Sällsynta	histiocytisk nekrotiserande lymfadenit (Kikuchi lymfadenit)
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	lymfopeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , neutropeni ^{a,b} , trombocytopeni ^b
Mindre vanliga	eosinofili
Ingen känd frekvens	hemofagocyterande lymfocytos

Nivolumab monoterapi	
Immunsystemet	
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion (inklusive cytokinfrisättningsyndrom), överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)
Mindre vanliga	sarkoidos
Ingen känd frekvens	avstötning av transplanterat organ ^f
Endokrina systemet	
Vanliga	hypotyreos, hypertyreos, tyreoidit
Mindre vanliga	binjurebarksvikt ^l , hypopituitarism, hypofysit, diabetes mellitus
Sällsynta	diabetisk ketoacidosis, hypoparatyreoidism
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	minskad aptit, hyperglykemi ^b
Vanliga	dehydrering, viktnedgång, hypoglykemi ^b
Mindre vanliga	metabolisk acidosis
Ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom ^g
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	perifer neuropati, yrsel
Mindre vanliga	polyneuropati, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducensparet)
Sällsynta	Guillain-Barrés syndrom, demyelinisering, myasteniskt syndrom, encefalit ^{a,k}
Ingen känd frekvens	myelit (inklusive transversell myelit)
Ögon	
Vanliga	dimsyn, torra ögon
Mindre vanliga	uveit
Ingen känd frekvens	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom ^f
Hjärtat	
Vanliga	takykardi, förmaksflimmer
Mindre vanliga	myokardit ^a , perikardiella rubbningar ^h , arytmier (inklusive ventrikulär arytmier)
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni
Sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné ^a , hosta
Vanliga	pneumonit ^a , pleurautgjutning
Mindre vanliga	lunginfiltration
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning
Vanliga	kolit ^a , stomatit, torr mun
Mindre vanliga	pankreatit, gastrit
Sällsynta	duodenalsår
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	hepatit, kolestas
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	hudutslag ^c , klåda
Vanliga	vittligo, torr hud, erytem, alopeci
Mindre vanliga	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urtikaria
Sällsynta	toxisk epidermal nekrolys ^{a,d} , Stevens-Johnsons syndrom ^a
Ingen känd frekvens	lichen sclerosus ^g , andra lichensjukdomar

Nivolumab monoterapi	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta ^c , artralgi
Vanliga	artrit
Mindre vanliga	polymyalgia reumatika
Sällsynta	Sjögrens syndrom, myopati, myosit (inklusive polymyosit) ^a , rabdomyolys ^{a,d}
Njurar och urinvägar	
Vanliga	njursvikt (inklusive akut njurskada) ^a
Sällsynta	tubulointerstitiell nefrit, icke-infektiös cystit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	trötthet, feber
Vanliga	smärta, bröstsmärta, ödem ^l
Undersökningar^b	
Mycket vanliga	ökning av ASAT, hyponatremi, hypoalbuminemi, ökning av alkaliskt fosfat, ökning av kreatinin, ökning av ALAT, ökning av lipas, hyperkalemi, ökning av amylas, hypokalcemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hyperkalcemi
Vanliga	ökning av totalbilirubin, hypernatremi, hypermagnesemi

Biverkningsfrekvenser som presenteras i tabell 6 kan inte helt hänföras till nivolumab utan kan innehålla bidrag från den underliggande sjukdomen.

^a Fall med dödlig utgång har rapporterats i slutförda eller pågående studier.

^b Frekvenserna av laboratoriefynd motsvarar andelen patienter som fick försämrade laboratorievärden jämfört med utgångsvärdet. Se "Beskrivning av utvalda biverkningar; Onormala laboratorievärden" nedan.

^c Hudutslag är en sammansatt term som innefattar makulopapulöst, erytematöst, klådliknande, follikulärt, makulöst, morbilliformt, papulöst, pustulöst, vesikulärt och exfoliativt utslag, dermatit inklusive akneliknande, allergisk, atopisk, bullös, exfoliativ och psoriasiform dermatit, läkemedelsorsakat utslag samt pemfigoid.

^d Även rapporterat i studier utanför den sammanslagna datan. Frekvensen är baserad på exponeringen i hela programmet.

^e Muskuloskeletal smärta är en sammansatt term som innefattar ryggsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal obehag, myalgi, interkostal myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter och spinal smärta.

^f Biverkning som rapporterats efter godkännandet för försäljning (se även avsnitt 4.4).

^g Rapporterat i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

^h Perikardiella rubbningar är en sammansatt term som innefattar perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad och Dresslers syndrom.

ⁱ Anemi är en sammansatt term som bland annat innefattar hemolytisk anemi och autoimmun anemi, minskat hemoglobinvärde, järnbristanemi och minskat antal röda blodkroppar.

^j Inkluderar binjurebarksvikt, akut binjurebarkinsufficiens och sekundär binjurebarkinsufficiens.

^k Inkluderar encefalit och limbisk encefalit.

^l Ödem är en sammansatt term som inkluderar generaliserat ödem, perifert ödem, perifer svullnad och svullnad.

Nivolumab i kombination med andra läkemedel (se avsnitt 4.2)

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

När nivolumab administreras i kombination med andra läkemedel, se produktresumén för dessa läkemedel för ytterligare information om säkerhetsprofilen innan behandlingen påbörjas.

Nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)

I den sammanslagna datan från patienter som behandlats med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) vid olika tumörtyper (n = 2 094), med en minsta uppföljningstid i intervallet 6 till 47 månader, var de vanligast förekommande biverkningarna (≥ 10 %) trötthet (50 %), utslag (38 %), diarré (37 %), illamående (31 %), klåda (29 %), muskuloskeletal smärta (28 %), feber (25 %), hosta (24 %), minskad aptit (23 %), kräkningar (20 %), dyspné (19 %), förstoppning (19 %), artralgi (19 %), buksmärtor (18 %), hypotyreos (16 %), huvudvärk (16 %), övre luftvägsinfektion (15 %), ödem (13 %) och yrsel (11 %). Incidensen av biverkningar av grad 3–5 var 67 % för nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi), varav 0,7 % var biverkningar med dödlig utgång som kunde tillskrivas studieläkemedlet. Bland de patienter som behandlats med nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg rapporterades trötthet (62 %), utslag (57 %), diarré (52 %), illamående (42 %), klåda (40 %), feber (36 %) och huvudvärk (26 %) med en ≥ 10 % högre incidens än i den sammanslagna datan för

nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi). Bland patienter som behandlats med 360 mg nivolumab i kombination med ipilimumab 1 mg/kg och kemoterapi rapporterades anemi (32 %) och neutropeni (15 %) med en ≥ 10 % högre incidens än i den sammanslagna datan för nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi).

Nivolumab i kombination med kemoterapi

I den sammanslagna datan från patienter som behandlats med nivolumab 240 mg varannan vecka eller 360 mg var tredje vecka i kombination med kemoterapi vid olika tumörtyper (n = 1 268), med en minsta uppföljningstid i intervallet 12,1 till 20 månader vid adenocarcinom i ventrikeln, GEJ eller esofagus och esofagus cancer av skivepiteltyp, eller efter 3 behandlingscykler av resektabel icke småcellig lungcancer, var de vanligast förekommande biverkningarna (≥ 10 %) illamående (51 %), perifer neuropati (39 %), trötthet (39 %), diarré (33 %), minskad aptit (33 %), förstoppning (31 %), kräkningar (27 %), stomatit (22 %), buksmärtor (21 %), hudutslag (18 %), feber (17 %), muskuloskeletal smärta (16 %), hosta (13 %), ödem (inklusive perifert ödem) (12 %) och hypoalbuminemi (11 %). Incidensen av biverkningar av grad 3–5 var 71 % för nivolumab i kombination med kemoterapi, varav 1,2 % var biverkningar med dödlig utgång som kunde tillskrivas nivolumab i kombination med kemoterapi. Vid adenocarcinom i ventrikeln, GEJ eller esofagus och esofagus cancer av skivepiteltyp var mediantiden för behandling 6,44 månader (95 % KI: 5,95, 6,80) för nivolumab i kombination med kemoterapi och 4,34 månader (95 % KI: 4,04, 4,70) för kemoterapi. Vid resektabel icke-småcellig lungcancer erhöll 93 % av patienterna 3 cykler med nivolumab i kombination med kemoterapi.

Nivolumab i kombination med kabozantinib

Enligt data från patienter som behandlats med nivolumab 240 mg varannan vecka i kombination med kabozantinib 40 mg en gång dagligen vid njurcellscancer (n = 320), med en minsta uppföljningstid på 16,0 månader, var de vanligaste biverkningarna (≥ 10 %) diarré (64,7 %), trötthet (51,3 %), palmar-plantar erythrodysestesi (40,0 %), stomatit (38,8 %), muskuloskeletal smärta (37,5 %), hypertoni (37,2 %), utslag (36,3 %), hypotyreoos (35,6 %), minskad aptit (30,3 %), illamående (28,8 %), buksmärtor (25,0 %), dysgeusi (23,8 %), övre luftvägsinfektion (20,6 %), hosta (20,6 %), klåda (20,6 %), artralgi (19,4 %), kräkningar (18,4 %), dysfoni (17,8 %), huvudvärk (16,3 %), dyspepsi (15,9 %), yrsel (14,1 %), förstoppning (14,1 %), pyrexia (14,1 %), ödem (13,4 %), muskelspasmer (12,2 %), dyspné (11,6 %), proteinuri (10,9 %) och hypertyreoos (10,0 %). Incidensen av biverkningar av grad 3–5 var 78 %, varav 0,3 % var biverkningar med dödlig utgång som kunde tillskrivas studieläkemedlet.

Biverkningstabell

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna datan för patienter som behandlats med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) (n = 2 094), nivolumab i kombination med kemoterapi (n = 1 268) och nivolumab i kombination med kabozantinib (n = 320) presenteras i tabell 7. Biverkningarna är uppdelade efter organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Biverkningar med nivolumab i kombination med andra läkemedel

	Kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)	Kombination med kemoterapi	Kombination med kabozantinib
Infektioner och infestationer			
Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion		övre luftvägsinfektion
Vanliga	lunginflammation, bronkit, konjunktivit	övre luftvägsinfektion, lunginflammation ^a	lunginflammation
Sällsynta	aseptisk meningit		

	Kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)	Kombination med kemoterapi	Kombination med kabozantinib
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga	anemi ^{b,i} , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , neutropeni ^b	neutropeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , trombocytopeni ^b	anemi ^b , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , neutropeni ^b
Vanliga	eosinofili	febril neutropeni ^a	eosinofili
Mindre vanliga	febril neutropeni	eosinofili	
Ingen känd frekvens	hemofagocyterande lymfohistiocytos		
Immunsystemet			
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion (inklusive cytokinfrisättnings-syndrom), överkänslighet	överkänslighet, infusionsrelaterad reaktion (inklusive cytokinfrisättnings-syndrom)	överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)
Mindre vanliga			infusionsrelaterad överkänslighetsreaktion
Sällsynta	sarkoidos		
Ingen känd frekvens	avstötning av transplanterat organ ^f		
Endokrina systemet			
Mycket vanliga	hypotyreos		hypotyreos, hypertyreos
Vanliga	hypertyreos, tyreoidit, binjurebarksvikt, hypofysit, hypopituitarism, diabetes mellitus	hypotyreos, hypertyreos	binjurebarksvikt
Mindre vanliga	diabetisk ketoacidosis	binjurebarksvikt, tyreoidit, hypopituitarism, diabetes mellitus	hypofysit, tyreoidit
Sällsynta	hypoparatyreos	hypofysit	
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	minskad aptit, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	minskad aptit, hypoalbuminemi, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	minskad aptit, hypoglykemi ^b , hyperglykemi ^b , viktminskning
Vanliga	dehydrering, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, viktminskning	hypofosfatemi	dehydrering
Mindre vanliga	metabolisk acidosis		
Sällsynta		tumörlyssyndrom	
Ingen känd frekvens	tumörlyssyndrom ^g		

	Kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)	Kombination med kemoterapi	Kombination med kabozantinib
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	huvudvärk, yrsel	perifer neuropati	dysgeusi, yrsel, huvudvärk
Vanliga	perifer neuropati	parestesi, yrsel, huvudvärk	perifer neuropati
Mindre vanliga	polyneuropati, peroneuspare, autoimmun neuropati (inklusive ansikts- och abducenspare), encefalit, myastenia gravis		autoimmun encefalit, Guillain-Barrés syndrom, myasteniskt syndrom
Sällsynta	Guillain-Barrés syndrom, neurit, myelit (inklusive transversell myelit)	Guillain-Barrés syndrom, encefalit	
Ingen känd frekvens		myelit (inklusive transversell myelit)	
Öron och balansorgan			
Vanliga			tinnitus
Ögon			
Vanliga	dimsyn, torra ögon	torra ögon, dimsyn	torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga	uveit, episklerit	uveit	uveit
Sällsynta	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom		
Hjärtat			
Vanliga	takykardi, förmaksflimmer	takykardi, förmaksflimmer	förmaksflimmer, takykardi
Mindre vanliga	myokardit ^a , arytni (inklusive ventrikulär arytni) ^a , bradykardi	myokardit	myokardit
Ingen känd frekvens	perikardiella rubbningar ^h		
Blodkärl			
Mycket vanliga			hypertoni
Vanliga	hypertoni	trombos ^{a,j} , hypertoni, vaskulit	trombos ^j
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Mycket vanliga	hosta, dyspné	hosta	dysfoni, dyspné, hosta
Vanliga	pneumonit ^a , lungemboli ^a , pleurautgjutning	pneumonit ^a , dyspné	pneumonit, lungembolism, pleurautgjutning, epistaxis
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning	diarré ^a , stomatit, kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning	diarré, kräkningar, illamående, förstoppning, stomatit, buksmärta, dyspepsi
Vanliga	kolit ^a , pankreatit, stomatit, gastrit, muntorrhet	kolit, muntorrhet	kolit, gastrit, oral smärta, muntorrhet, hemorrojder
Mindre vanliga	duodenit	pankreatit	pankreatit, tunntarmsperforation ^a , smärta i tungan
Sällsynta	tarmperforation ^a		

	Kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)	Kombination med kemoterapi	Kombination med kabozantinib
Lever och gallvägar			
Vanliga	hepatit		hepatit
Mindre vanliga		hepatit	
Hud och subkutan vävnad			
Mycket vanliga	hudutslag ^c , klåda	hudutslag ^c	palmar-plantar erytrodysestesi, hudutslag ^c , klåda
Vanliga	alopeci, vitiligo, urtikaria, torr hud, erytem,	palmar-plantar erytrodysestesi, klåda, hyperpigmentering, alopeci, torr hud, erytem	alopeci, torr hud, erytem, förändrad hårfärg
Mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, psoriasis		psoriasis, urtikaria
Sällsynta	toxisk epidermal nekrolys ^{a,d} , lichen sclerosus, andra lichensjukdomar		
Ingen känd frekvens			lichen sclerosus, andra lichensjukdomar
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta ^c , artralgi	muskuloskeletal smärta ^c	muskuloskeletal smärta ^c , artralgi, muskelspasmer
Vanliga	muskelspasmer, muskelsvaghet, artrit	artralgi, muskelsvaghet	artrit
Mindre vanliga	polymyalgia reumatika, myopati, myosit (inklusive polymyosit) ^a		myopati, osteonekros i käken, fistel
Sällsynta	spondylartrit, Sjögrens syndrom, rabdomyolys ^a		
Njurar och urinvägar			
Mycket vanliga			proteinuri
Vanliga	njursvikt (inklusive akut njurskada) ^a	njursvikt ^a	njursvikt, akut njurskada
Mindre vanliga	tubulointerstitiell nefrit, nefrit	icke-infektiös cystit	nefrit
Sällsynta	icke-infektiös cystit	nefrit	icke-infektiös cystit ^g
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	trötthet, feber, ödem (inklusive perifert ödem)	trötthet, feber, ödem (inklusive perifert ödem)	trötthet, feber, ödem
Vanliga	bröstsmärta, smärta, frossa	sjukdomskänsla	smärta, bröstsmärta

	Kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi)	Kombination med kemoterapi	Kombination med kabozantinib
Undersökningar			
Mycket vanliga	ökat alkaliskt fosfatas ^b , ökat ASAT ^b , ökat ALAT ^b , ökat totalbilirubin ^b , ökat kreatinin ^b , ökat amylas ^b , ökat lipas ^b , hyponatremi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b	hypokalcemi ^b , ökade transaminaser ^b , hyponatremi ^b , ökat amylas ^b , hypomagnesemi ^b , ökat alkaliskt fosfatas ^b , hypokalemi ^b , ökat kreatinin ^b , ökat lipas ^b , hyperkalemi ^b , ökat totalbilirubin ^b	ökat alkaliskt fosfatas ^b , ökat ALAT ^b , ökat ASAT ^b , ökat totalbilirubin ^b , ökat kreatinin ^b , ökat amylas ^b , ökat lipas ^b , hypokalemi ^b , hypomagnesemi ^b , hyponatremi ^b , hypokalemi ^b , hyperkalemi ^b , hypofosfatemi ^b , hyperkalemi ^b , hypermagnesemi ^b , hypernatremi ^b
Vanliga	hypernatremi ^b , hypermagnesemi ^b , ökning av tyroideastimulerande hormon, ökning av gammaglutamyltransferas	hypernatremi ^b , hyperkalemi ^b , hypermagnesemi ^b	ökning av blodkolesterol, hypertriglyceridemi

Biverkningsfrekvenserna som anges i tabell 7 kan inte helt hänföras till enbart nivolumab eller nivolumab i kombination med andra läkemedel utan kan innehålla bidrag från den underliggande sjukdomen eller på läkemedel som används i kombination.

^a Fall med dödlig utgång har rapporterats i slutförda eller pågående kliniska studier.

^b Frekvenserna av laboratoriefynden motsvarar andelen patienter som fick försämrade laboratorievärden jämfört med utgångsvärdet. Se ”Beskrivning av utvalda biverkningar; Onormala laboratorievärden” nedan.

^c Hudutslag är en sammansatt term som innefattar makulopapulöst, erytematöst, klådliknande, follikulärt, makulöst, morbilliformt, papulöst, pustulöst, papuloskvamöst, vesikulärt och generaliserat utslag, exfoliativt utslag, dermatit inklusive akneliknande, allergisk, atopisk, bullös, exfoliativ och psoriasiform dermatit, läkemedelsorsakat utslag, nodulärt utslag samt pemfigoid.

^d Även rapporterat i studier utanför den sammanslagna datan. Frekvensen är baserad på exponeringen i hela programmet.

^e Muskuloskeletal smärta är en sammansatt term som innefattar ryggsmärta, skelettsmärta, muskuloskeletal bröstsmärta, muskuloskeletal obehag, myalgi, interkostal myalgi, nacksmärta, smärta i extremiteter och spinal smärta.

^f Biverkning som rapporterats efter godkännandet för försäljning (se även avsnitt 4.4).

^g Rapporterat i kliniska studier och efter godkännandet för försäljning.

^h Perikardiella rubbningar är en sammansatt term som innefattar perikardit, perikardiell utgjutning, hjärttamponad och Dresslers syndrom.

ⁱ Anemi är en sammansatt term som bland annat innefattar hemolytisk anemi och autoimmun anemi, minskat hemoglobinvärde, järnbristanemi och minskat antal röda blodkroppar.

^j Trombos är en sammansatt term som innefattar portavenstrombos, lungvenstrombos, lungtrombos, aorttrombos, arteriell trombos, djup ventrombos, bäckenvenstrombos, trombos i vena cava, ventrombos, ventrombos i armar och ben.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nivolumab ensamt eller i kombination med andra läkemedel är associerat med immunrelaterade biverkningar. Med lämplig medicinsk behandling upphörde de immunrelaterade biverkningarna i de flesta fall. Permanent utsättning av behandlingen krävdes i allmänhet för en större andel av patienterna som fick nivolumab i kombination med andra läkemedel än för de som fick nivolumab som monoterapi. Tabell 8 visar andelen patienter med immunrelaterade biverkningar där behandling sattes ut permanent utifrån doseringsregim. För de patienter som upplevde en biverkning visar tabell 8 även andelen patienter med biverkningar som krävde högdos kortikosteroidbehandling (motsvarande minst 40 mg prednison dagligen) utifrån doseringsregim. Riktlinjer hur dessa biverkningar ska hanteras beskrivs i avsnitt 4.4.

Tabell 8: Immunrelaterade biverkningar som ledde till permanent utsättning eller krävde kortikosteroider i hög dos uppdelat per doseringsregim (nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi), nivolumab i kombination med kemoterapi eller nivolumab i kombination med kabozantinib)

	Nivolumab som monoterapi %	Nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) %	Nivolumab i kombination med kemoterapi %	Nivolumab i kombination med kabozantinib %
Immunrelaterade biverkningar som ledde till permanent utsättning				
Pneumonit	1,4	2,5	2,1	2,5
Kolit	1,2	6	2,1	2,5
Hepatit	1,1	5	1,0	4,1
Nefrit och nedsatt njurfunktion	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrinopati	0,5	2,0	0,5	1,3
Hudbiverkningar	0,8	1,0	1,1	2,2
Överkänslighets-/infusionsreaktion	0,1	0,3	2,3	0
Immunrelaterade biverkningar som krävde högdos kortikosteroidbehandling^{a,b}				
Pneumonit	65	59	59	56
Kolit	14	32	8	8
Hepatit	21	37	8	23
Nefrit och nedsatt njurfunktion	22	27	9	9
Endokrinopati	5	20	5	4,2
Hudbiverkningar	3,3	8	6	8
Överkänslighets-/infusionsreaktion	18	16	23	0

^a Motsvarande minst 40 mg prednison dagligen

^b Frekvenserna baseras på antalet patienter som upplevt immunrelaterade biverkningar

Immunrelaterad pneumonit

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom och lunginfiltration, 3,3 % (155/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 0,9 % (42/4 646) respektive 1,7 % (77/4 646) av patienterna. Fall av grad 3 och 4 rapporterades hos 0,7 % (33/4 646) respektive < 0,1 % (1/4 646) av patienterna. För sex av patienterna (0,1 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 15,1 veckor (intervall: 0,7-85,1). Hos 107 patienter (69,0 %) upphörde biverkningarna efter 6,7 veckor (medianvärde; intervall: 0,1⁺-109,1⁺), ⁺ anger att observation är censurerad).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 6,9 % (145/2 094). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 3,5 % (73/2 094), 1,1 % (24/2 094) respektive 0,4 % (8/2 094) av patienterna. För fyra av patienterna (0,2 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 2,7 månader (intervall: 0,1-56,8). Biverkningarna upphörde hos 119 patienter (82,1 %) efter 6,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,3-149,3⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 4,8 % (61/1 268). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 2,4 % (31/1 268), 1,0 % (13/1 268) respektive 0,2 % (3/1 268) av patienterna. För två av patienterna (0,2 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 24,1 veckor (intervall: 1,6-

96,9). Hos 42 patienter (68,9 %) upphörde biverkningarna efter 10,4 veckor (medianvärde; intervall: 0,3⁺–121,3⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabo­zantinib var incidensen av pneumonit, inklusive interstitiell lungsjukdom, 5,6 % (18/320). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 1,9 % (6/320) respektive 1,6 % (5/320) av patienterna. Mediantiden till debut var 26,9 veckor (intervall: 12,3–74,3 veckor). Hos 14 patienter (77,8 %) upphörde biverkningarna efter 7,5 veckor (medianvärde; intervall: 2,1–60,7⁺ veckor).

Immunrelaterad kolit

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av diarré, kolit eller ökad avföringsfrekvens 15,4 % (716/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 9,9 % (462/4 646) respektive 4,0 % (186/4 646) av patienterna. Fall av grad 3 och 4 rapporterades hos 1,4 % (67/4 646) respektive < 0,1 % (1/4 646) av patienterna. Mediantiden till debut var 8,3 veckor (intervall: 0,1–115,6). Hos 639 patienter (90,3 %) upphörde biverkningarna efter 2,9 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–124,4⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av diarré eller kolit 27,7 % (580/2 094). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 8,8 % (184/2 094), 6,8 % (142/2 094) respektive 0,1 % (3/2 094) av patienterna. För en patient (< 0,1 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 1,4 månader (intervall: 0,0–48,9). Biverkningarna upphörde hos 577 patienter (90,8 %) efter 2,7 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–159,4⁺). Bland patienterna som behandlades med 1 mg/kg nivolumab i kombination med 3 mg/kg ipilimumab var incidensen av diarré eller kolit 46,7 %, inklusive grad 2 (13,6 %), grad 3 (15,8 %) och grad 4 (0,4 %).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av diarré eller kolit 26,4 % (335/1 268). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 8,2 % (104/1 268), 3,5 % (45/1 268) respektive 0,5 % (6/1 268) av patienterna. För en patient (< 0,1 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 4,3 veckor (intervall: 0,1–93,6). Hos 293 patienter (88,0 %) upphörde biverkningarna efter 1,4 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–117,6⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabo­zantinib var incidensen av diarré, kolit, ökad avföringsfrekvens eller enterit 59,1 % (189/320). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 25,6 % (82/320) respektive 6,3 % (20/320) av patienterna. Grad 4 rapporterades hos 0,6 % (2/320). Mediantiden till debut var 12,9 veckor (intervall: 0,3–110,9 veckor). Hos 143 patienter (76,1 %) upphörde biverkningarna efter 12,9 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–139,7⁺ veckor).

Immunrelaterad hepatit

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 8,0 % (371/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 4,3 % (200/4 646) respektive 1,8 % (82/4 646) av patienterna. Fall av grad 3 och 4 rapporterades hos 1,6 % (74/4 646) respektive 0,3 % (15/4 646) av patienterna. Mediantiden till debut var 10,6 veckor (intervall: 0,1–132,0). Hos 298 patienter (81,4 %) upphörde biverkningarna efter 6,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–126,4⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 19,2 % (402/2 094). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 4,2 % (88/2 094), 7,8 % (163/2 094) respektive 1,2 % (25/2 094) av patienterna. Mediantiden till debut var 1,9 månader (intervall: 0,0–36,6). Biverkningarna upphörde hos 351 patienter (87,8 %) efter 5,3 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–175,9⁺). Bland patienter som behandlades med nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 30,1 %, inklusive grad 2 (6,9 %), grad 3 (15,8 %) och grad 4 (1,8 %).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 20 % (253/1 268). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 6,2 % (78/1 268), 2,9 % (37/1 268) respektive < 0,1 % (1/1 268) av patienterna. Mediantiden till debut

var 7,0 veckor (intervall: 0,1–84,1). Hos 202 patienter (81,1 %) upphörde biverkningarna efter 7,4 veckor (medianvärde; intervall: 0,4–150,6⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabozantinib var incidensen av onormala leverfunktionsvärden 41,6 % (133/320). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) respektive 0,6 % (2/320) av patienterna. Mediantiden till debut var 8,3 veckor (intervall: 0,1–107,9 veckor). Hos 101 patienter (75,9 %) upphörde biverkningarna efter 9,6 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–89,3⁺ veckor).

Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion 2,6 % (121/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 1,5 % (69/4 646) respektive 0,7 % (32/4 646) av patienterna. Fall av grad 3 och 4 rapporterades hos 0,4 % (18/4 646) respektive < 0,1 % (2/4 646) av patienterna. Mediantiden till debut var 12,1 veckor (intervall: 0,1–79,1). Hos 80 patienter (69,0 %) upphörde biverkningarna efter 8,0 veckor (medianvärde; intervall: 0,3–79,1⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion 6,1 % (128/2 094). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 2,3 % (49/2 094), 1,0 % (20/2 094) respektive 0,5 % (10/2 094) av patienterna. För två av patienterna (< 0,1 %) var utgången dödlig. Mediantiden till debut var 2,5 månader (intervall: 0,0–34,8). Biverkningarna upphörde hos 97 patienter (75,8 %) efter 6,3 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–172,1⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av nefrit eller nedsatt njurfunktion 8,8 % (112/1 268). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 3,3 % (42/1 268), 1,0 % (13/1 268) respektive 0,2 % (2/1 268) av patienterna. För en patient (< 0,1 %) var utgången dödlig. Mediantid till debut var 9,6 veckor (intervall: 0,7–60,7). Hos 72 patienter (64,3 %) upphörde biverkningarna efter 11,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–191,1⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabozantinib var incidensen av nefrit, immunmedierad nefrit, njursvikt, akut njurskada, ökning av blodkreatinin eller ökning av blodurea 10,0 % (32/320). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 3,4 % (11/320) respektive 1,3 % (4/320) av patienterna. Mediantid till debut var 14,2 veckor (intervall: 2,1–87,1 veckor). Hos 18 patienter (58,1 %) upphörde biverkningarna efter 10,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,6–90,9⁺ veckor).

Immunrelaterad endokrinopati

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av sköldkörtelrubbing, inklusive hypotyreos eller hypertyreos, 13,0 % (603/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 eller 2 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 6,6 % (305/4 646) respektive 6,2 % (290/4 646) av patienterna. Sköldkörtelrubbing av grad 3 rapporterades hos 0,2 % (8/4 646) av patienterna. Hypofysit (3 grad 1, 7 grad 2, 9 grad 3, och 1 grad 4), hypopituitarism (6 grad 2 och 1 grad 3), binjurebarksvikt (inklusive sekundär binjurebarksvikt, akut binjurebarksvikt och minskat kortikotropin i blodet) (2 grad 1, 23 grad 2 och 11 grad 3), diabetes mellitus (inklusive diabetes mellitus typ 1 och diabetisk ketoacidosis) (1 grad 1, 3 grad 2, 8 grad 3 och 2 grad 4) rapporterades. Mediantiden till debut av dessa endokrinopatier var 11,1 veckor (intervall: 0,1–126,7). Biverkningarna upphörde hos 323 patienter (48,7 %). Mediantiden till att biverkningarna upphörde var 48,6 veckor (intervall: 0,4–204,4⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av sköldkörtelrubbingar 22,9 % (479/2 094). Sköldkörtelrubbingar av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 12,5 % (261/2 094) respektive 1,0 % (21/2 094) av patienterna. Hypofysit (inklusive lymfocytisk hypofysit) av grad 2 och grad 3 inträffade hos 2,0 % (42/2 094) respektive 1,6 % (33/2 094) av patienterna. Hypopituitarism av grad 2 och grad 3 inträffade hos 0,8 % (16/2 094) respektive 0,5 % (11/2 094) av patienterna. Binjuresvikt (inklusive sekundär binjurebarksinsufficiens) av grad 2, grad 3 och grad 4 inträffade hos 2,3 % (49/2 094), 1,5 %

(32/2 094), respektive 0,2 % (4/2 094) av patienterna. Diabetes mellitus av grad 1, grad 2, grad 3 och grad 4 förekom hos 0,1 % (1/2 094), 0,2 % (4/2 094), < 0,1 % (1/2 094) respektive 0,1 % (3/2 094) av patienterna, och diabetisk ketoacidosis av grad 4 rapporterades hos < 0,1 % (2/2 094) av patienterna. Mediantid till debut för dessa endokrinopatier var 2,1 månader (intervall: 0,0–28,1). Biverkningarna upphörde hos 201 patienter (40,7 %). Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,3 och 257,1⁺ veckor.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av sköldkörtelrubbing 10,8 % (137/1 268). Sköldkörtelrubbing av grad 2 rapporterades hos 4,8 % (61/1 268) av patienterna. Hypofysit av grad 3 inträffade hos < 0,1 % (1/1 268) av patienterna. Hypopituitarism av grad 2 och grad 3 inträffade hos 0,2 % (3/1 268) respektive 0,2 % (3/1 268) av patienterna. Binjurebarksvikt av grad 2, grad 3 och grad 4 inträffade hos 0,6 % (8/1 268), 0,2 % (2/1 268) respektive < 0,1 % (1/1 268) av patienterna. Diabetes mellitus inklusive diabetes mellitus typ I och fulminant diabetes mellitus typ I (2 grad 2, 2 grad 3 och 1 grad 4) och diabetisk ketoacidosis (1 grad 4) rapporterades. Mediantid till debut för dessa endokrinopatier var 13,0 veckor (intervall: 2,0–124,3). Biverkningarna upphörde hos 63 patienter (40,9 %). Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,4 och 221,6⁺ veckor.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabozantinib var incidensen av sköldkörtelrubbing 43,1 % (138/320). Sköldkörtelrubbingar av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 23,1 % (74/320) respektive 0,9 % (3/320) av patienterna. Hypofysit inträffade hos 0,6 % (2/320) av patienterna, samtliga av grad 2. Binjurebarksvikt (inklusive sekundär adrenokortisk insufficiens) inträffade hos 4,7 % (15/320) av patienterna. Fall av grad 2 och grad 3 av binnjurebarksvikt rapporterades hos 2,2 % (7/320) respektive 1,9 % (6/320) av patienterna. Mediantid till debut av dessa endokrinopatier var 12,3 veckor (intervall: 2,0–89,7 veckor). Biverkningarna upphörde hos 50 patienter (35,2 %). Tiden till att biverkningarna upphörde varierade mellan 0,9 och 132,0⁺ veckor.

Immunrelaterade hudbiverkningar

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av utslag 30,0 % (1 396/4 646). Majoriteten av fallen var av grad 1 i allvarlighetsgrad och rapporterades hos 22,8 % (1 060/4 646) av patienterna. Fall av grad 2 och 3 rapporterades hos 5,9 % (274/4 646) respektive 1,3 % (62/4 646) av patienterna. Mediantiden till debut var 6,7 veckor (intervall: 0,1–121,1). Biverkningarna upphörde hos 896 patienter (64,6 %) efter 20,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–192,7⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av utslag 46,2 % (968/2 094). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 14,1 % (296/2 094), 4,6 % (97/2 094) respektive < 0,1 % (2/2 094) av patienterna. Mediantiden till debut var 0,7 månader (intervall: 0,0–33,8). Biverkningarna upphörde hos 671 patienter (69,6 %) efter 11,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–268,7⁺). Bland patienter som behandlades med nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg var incidensen av utslag 65,2 %, inklusive grad 2 (20,3 %) och grad 3 (7,8 %).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av utslag 24,1 % (306/1 268). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 6,4 % (81/1 268) respektive 2,4 % (31/1 268) av patienterna. Mediantid till debut var 6,6 veckor (intervall: 0,1–97,4). Biverkningarna upphörde hos 205 patienter (67,0 %) efter 13,6 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–188,1⁺).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabozantinib var incidensen av utslag 62,8 % (201/320). Fall av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 23,1 % (74/320) respektive 10,6 % (34/320) av patienterna. Mediantid till debut var 6,14 veckor (intervall: 0,1–104,4 veckor). Biverkningarna upphörde hos 137 patienter (68,2 %) efter 18,1 veckor (medianvärde; intervall: 0,1–130,6⁺).

Sällsynta fall av SJS och TEN, inklusive fatala fall, har observerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Infusionsreaktioner

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var incidensen av överkänslighet/infusionsreaktioner 4,0 % (188/4 646) inklusive 9 fall av grad 3 och 3 fall av grad 4.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktioner 4,9 % (103/2 094). Fall av grad 1, grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 2,1 % (44/2 094), 2,5 % (53/2 094), 0,2 % (5/2 094) respektive < 0,1 % (1/2 094) av patienterna. Bland patienter med malignt pleuramesoteliom som behandlades med nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktioner 12 %.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktioner 9,8 % (124/1 268). Fall av grad 2, grad 3 och grad 4 rapporterades hos 5,7 % (72/1 268), 1,4 % (18/1 268) respektive 0,2 % (3/1 268) av patienterna.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kabozantinib var incidensen av överkänslighets-/infusionsreaktioner 2,5 % (8/320). Allvarlighetsgraden var 1 eller 2 för samtliga 8 patienter. Fall av grad 2 rapporterades hos 0,3 % (1/320) av patienterna.

Komplikationer med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation vid klassiskt Hodgkins lymfom
Snabb utveckling av GVHD har rapporterats vid användning av nivolumab före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 4.4).

Av 62 utvärderade patienter, från två studier mot klassiskt Hodgkins lymfom, som genomgick allogen hematopoetisk stamcellstransplantation efter avslutad monoterapi med nivolumab, rapporterades akut GVHD av grad 3 eller 4 hos 17/62 patienter (27,4 %). Hyperakut GVHD, definierad som akut GVHD som uppträder inom 14 dagar efter stamcellsinfusionen, rapporterades hos fyra patienter (6 %). Steroidkrävande feber, utan identifierad infektionsorsak, rapporterades för sex patienter (12 %) inom de första 6 veckorna efter transplantationen. Steroider användes hos fyra patienter och tre patienter svarade på steroidbehandlingen. Venös ocklusiv leversjukdom uppträdde hos två patienter, varav en dog av GVHD och multiorgansvikt. Nitton av 62 patienter (30,6 %) dog till följd av komplikationer av allogen hematopoetisk stamcellstransplantation efter nivolumab-behandling. För de 62 patienterna var mediantiden för uppföljning efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation 38,5 månader (intervall: 0–68 månader).

Förhöjda värden av leverenzym när nivolumab kombineras med kabozantinib vid njurcellscancer

I en klinisk studie med behandlingsnaiva patienter med njurcellscancer som fick nivolumab i kombination med kabozantinib observerades en högre incidens av ökat ALAT (10,1 %) och ASAT (8,2 %) av grad 3 och 4 jämfört med nivolumab monoterapi hos patienter med avancerad njurcellscancer. Hos patienter med ökat ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 (n = 85): mediantid till debut var 10,1 veckor (intervall: 2,0–106,6 veckor), 26 % fick kortikosteroider under en mediantid på 1,4 veckor (intervall: 0,9–75,3 veckor), och biverkningarna av grad 0–1 upphörde hos 91 % efter 2,3 veckor (medianvärde; intervall: 0,4–108,1⁺). Bland de 45 patienter med ökat ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 som återinsattes på antingen nivolumab (n=10) eller kabozantinib (n=10) administrerat som enskilt läkemedel eller båda (n=25), observerades återfall till ökat ALAT eller ASAT av grad ≥ 2 hos tre patienter som fick OPDIVO, fyra patienter som fick kabozantinib, och åtta patienter som fick både OPDIVO och kabozantinib.

Onormala laboratorievärden

Hos patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi var andelen patienter som fick en förändring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller 4 följande: 3,4 % för anemi (alla grad 3), 0,7 % för trombocytopeni, 0,7 % för leukopeni, 8,7 % för lymfocytopeni, 0,9 % för neutropeni, 1,7 % för ökat alkaliskt fosfat, 2,6 % för ökat ASAT, 2,3 % för ökat ALAT, 0,8 % för ökat totalbilirubin, 0,7 % för ökat kreatinin, 2,0 % för hyperglykemi, 0,7 % för hypoglykemi, 3,8 % för ökat amylas, 6,9 % för ökat lipas, 4,7 % för hyponatremi, 1,6 % för hyperkalemi, 1,3 % för hypokalemi, 1,1 % för hyperkalcemi, 0,6 % hypermagnesemi, 0,4 % för hypomagnesemi, 0,6 % för hypokalcemi, 0,6 % för hypoalbuminemi och < 0,1 % för hypernatremi.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (med eller utan kemoterapi) var andelen patienter som fick en försämring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller grad 4 följande: 4,9 % för anemi, 1,5 % för trombocytopeni, 2,3 % för leukopeni, 7,3 % för lymfopeni, 3,4 % för neutropeni, 2,9 % för ökat alkaliskt fosfat, 7,3 % för ökat ASAT, 8,4 % för ökat ALAT, 1,2 % för ökat totalbilirubin, 1,6 % för ökat kreatinin, 5,8 % för hyperglykemi, 0,9 % för hypoglykemi, 8,4 % för ökat amylas, 16,7 % för ökat lipas, 0,8 % för hypokalcemi, 0,2 % för hypernatremi, 1,0 % för hyperkalcemi, 1,9 % för hyperkalemi, 0,5 % för hypermagnesemi, 3,4 % för hypokalemi och 9,8 % för hyponatremi.

Bland patienter som behandlades med nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg förvärrades biverkningen ökat ALAT till grad 3 eller grad 4 från ursprungsnivån för en högre andel patienter (15,3 %).

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kemoterapi var andelen patienter som fick en försämring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller 4 följande: 14,5 % för anemi, 5,4 % för trombocytopeni, 10,7 % för leukopeni, 14,0 % för lymfopeni, 25,7 % för neutropeni, 2,4 % för ökat alkaliskt fosfat, 3,6 % för ökat ASAT, 2,7 % för ökat ALAT, 1,9 % för ökat bilirubin, 1,2 % för ökat kreatinin, 4,6 % för ökat amylas, 5,6 % för ökat lipas, 0,5 % för hypernatremi, 7,8 % för hyponatremi, 1,6 % för hyperkalemi, 6,4 % för hypokalemi, 0,9 % för hyperkalcemi, 1,8 % för hypokalcemi, 1,7 % för hypomagnesemi, 3,4 % för hyperglykemi och 0,6 % för hypoglykemi.

Hos patienter som behandlades med nivolumab i kombination med kaboantinib var andelen patienter som fick en försämring från ursprungsnivån till onormala laboratorievärden av grad 3 eller 4 följande: 3,5 % för anemi (samtliga grad 3), 0,3 % för trombocytopeni, 0,3 % för leukopeni, 7,5 % för lymfopeni, 3,5 % för neutropeni, 3,2 % för ökat alkaliskt fosfat, 8,2 % för ökat ASAT, 10,1 % för ökat ALAT, 1,3 % för ökat totalbilirubin, 1,3 % för ökat kreatinin, 11,9 % för ökat amylas, 15,6 % för ökat lipas, 3,5 % för hyperglykemi, 0,8 % för hypoglykemi, 2,2 % för hypokalcemi, 0,3 % för hyperkalcemi, 5,4 % för hyperkalemi, 4,2 % för hypermagnesemi, 1,9 % för hypomagnesemi, 3,2 % för hypokalemi, 12,3 % för hyponatremi och 21,2 % för hypofosfatemi.

Immunogenicitet

Av de 3529 patienter som behandlades med nivolumab som monoterapi 3 mg/kg eller 240 mg varannan vecka och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot läkemedlet, uppvisade 328 patienter (9,3 %) positiva svar för behandlingsrelaterade antikroppar mot läkemedlet och 21 patienter (0,6 %) uppvisade positiva svar för neutraliserande antikroppar.

Samtidig administrering med kemoterapi påverkade inte immunogeniciteten av nivolumab. Av de patienter som behandlades med nivolumab 240 mg varannan vecka eller 360 mg var tredje vecka i kombination med kemoterapi och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot läkemedlet, uppvisade 7,5 % positiva svar för behandlingsrelaterade antikroppar mot läkemedlet och 0,5 % uppvisade positiva svar för neutraliserande antikroppar.

Av de patienter som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot nivolumab, var incidensen av antikroppar mot nivolumab 26,0 % för nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka, 24,9 % för nivolumab 3 mg/kg varannan vecka och ipilimumab 1 mg/kg var 6:e vecka och 37,8 % för nivolumab 1 mg/kg och ipilimumab 3 mg/kg var 3:e vecka. Incidensen av neutraliserande antikroppar mot nivolumab var 0,8 % för nivolumab 3 mg/kg och ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka, 1,5 % för nivolumab 3 mg/kg varannan vecka och ipilimumab 1 mg/kg var 6:e vecka och 4,6 % för nivolumab 1 mg/kg och ipilimumab 3 mg/kg var 3:e vecka. Av de patienter som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot ipilimumab, varierade incidensen av antikroppar mot ipilimumab från 6,3 % till 13,7 % och neutraliserande antikroppar mot ipilimumab från 0 till 0,4 %.

Hos patienter som behandlats med nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar eller neutraliserande antikroppar mot nivolumab, var incidensen av antikroppar mot nivolumab 33,8 % och incidensen av neutraliserade antikroppar mot nivolumab var 2,6 %. Hos patienter som behandlats med nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi och som var möjliga att utvärdera för närvaro av antikroppar mot ipilimumab eller

neutraliserande antikroppar mot ipilimumab, var incidensen av antikroppar mot ipilimumab 7,5 % och incidensen av neutraliserade antikroppar mot ipilimumab var 1,6 %.

Trots att clearance för nivolumab ökade med 20 % vid förekomst av nivolumabantikroppar, var inte förekomsten av nivolumabantikroppar förknippad med effektförlust eller förändrad toxisk profil baserat på de farmakokinetiska analyserna och exponeringsvarsanalyserna för både monoterapi och kombinationen.

Pediatrisk population

I den kliniska studien CA209070 utvärderades säkerheten för nivolumab som monoterapi (3 mg/kg varannan vecka) och i kombination med ipilimumab (1 mg/kg eller 3 mg/kg nivolumab i kombination med 1 mg/kg ipilimumab var tredje vecka de fyra första doserna, följt av 3 mg/kg nivolumab som monoterapi varannan vecka) hos 97 barn och ungdomar i åldern ≥ 1 år till < 18 år (varav 53 i åldern 12 till < 18 år) med återkommande eller refraktära solida eller hematologiska tumörer, inklusive avancerat melanom. Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar liknade generellt den som ses för vuxna som får nivolumab som monoterapi eller i kombination med ipilimumab. Inga nya säkerhetssignaler observerades. Långtidssäkerhetsdata för användning av nivolumab hos ungdomar 12 år och äldre är inte tillgängliga.

De vanligaste biverkningarna (rapporterade hos minst 20 %) för nivolumab som monoterapi var trötthet (35,9 %) och minskad aptit (21,9 %). Majoriteten av biverkningarna som rapporterades för nivolumab som monoterapi var av grad 1 eller 2 i svårighetsgrad. Tjugoen patienter (33 %) hade en eller flera biverkningar av grad 3 till 4.

De vanligaste biverkningarna (rapporterade hos minst 20 %) för nivolumab i kombination med ipilimumab var trötthet (33,3 %) och makulopapulära utslag (21,2 %). Majoriteten av biverkningarna rapporterades för nivolumab i kombination med ipilimumab var av grad 1 eller 2 i svårighetsgrad. Tio patienter (30 %) hade en eller flera biverkningar av grad 3 till 4.

Inga nya säkerhetssignaler observerades i den kliniska studien CA209908 med 151 pediatrika patienter med höggradiga primära maligniteter i centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 5.1), i förhållande till data som finns tillgängliga från studier på vuxna för olika indikationer.

Äldre

Ingen generella skillnader avseende säkerhet sågs mellan äldre (≥ 65 år) och yngre patienter (< 65 år). Data för patienter 75 år eller äldre, som behandlats för skivepitelial huvud- och halscancer eller som fått adjuvant behandling för melanom, esofagus cancer eller cancer i gastroesofageala övergången är begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population (se avsnitt 5.1). Data för patienter 75 år eller äldre, som behandlats för dMMR eller MSI-H kolorektalcancer, är begränsade (se avsnitt 5.1). Data för patienter 65 år eller äldre med klassiskt Hodgkins lymfom är begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population (se avsnitt 5.1).

Hos patienter med malignt pleuramesoteliom förekom en högre frekvens av allvarliga biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkningar hos patienter 75 år eller äldre (68 % respektive 35 %) jämfört med alla patienter som fick nivolumab i kombination med ipilimumab (54 % respektive 28 %).

Gällande patienter som behandlats med nivolumab i kombination med kabozantinib är data från patienter 75 år eller äldre med njurcellscancer för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- eller njurfunktion

I studien på icke-småcellig lungcancer (CA209057) var säkerhetsprofilen hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion som utgångsvärde jämförbar med den för hela populationen. Dessa resultat ska tolkas med försiktighet med anledning av den begränsade storleken inom subgrupperna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier. Vid händelse av överdosering ska patienten övervakas noga för tecken och symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, PD-1/PDL-1 (Programmerad celldödsprotein 1/dödsligand 1) hämmare ATC-kod: L01FF01.

Verkningsmekanism

Nivolumab är en human immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp (HuMAb) som binder till PD-1 (programmerad död-1) receptorn och blockerar dess interaktionen med PD-L1 och PD-L2. PD-1-receptorn är en negativ reglerare av T-cellsaktivitet och har visats vara involverad i kontrollen av T-cellsimmunsvar. Bindning av PD-1 till liganderna PD-L1 och PD-L2, som kan uttryckas på antigenpresenterande celler, tumörceller eller andra celler i tumörens närområde, resulterar i att T-cellsproliferation och cytokinsekretion hämmas. Nivolumab förstärker T-cellsvar genom att blockera bindningen av PD-1 till PD-L1- och PD-L2-liganderna. I syngena musmodeller resulterade blockering av PD-1-aktivitet till minskad tumörtillväxt.

Den av nivolumab (anti-PD-1) och ipilimumab (anti-CTLA-4) kombinerade hämningen leder till ökade anti-tumörsvår vid metastaserande melanom. I syngena musmodeller resulterade blockering av både PD-1 och CTLA-4 till synergistisk anti-tumöraktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Baserat på modellering av förhållandet mellan dos/exponering och effekt och säkerhet är det inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet och effekt mellan en dos av nivolumab på 240 mg varannan vecka eller 3 mg/kg varannan vecka. Baserat på samma förhållande var det vid adjuvant behandling av melanom, avancerat melanom och avancerad njurcellscancer inte heller några kliniskt signifikanta skillnader mellan en dos av nivolumab på 480 mg var fjärde vecka eller 3 mg/kg varannan vecka.

Melanom

Behandling av avancerat melanom

Randomiserad fas 3-studie jämfört med dakarbazin (CA209066)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 3-studie (CA209066). I studien ingick vuxna patienter (18 år eller äldre) med bekräftad, behandlingsnaiv melanomsjukdom av BRAF-vildtyp i stadium III eller IV och med en ECOG performance-status på 0 eller 1. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, okulärt melanom eller aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser exkluderades från studien.

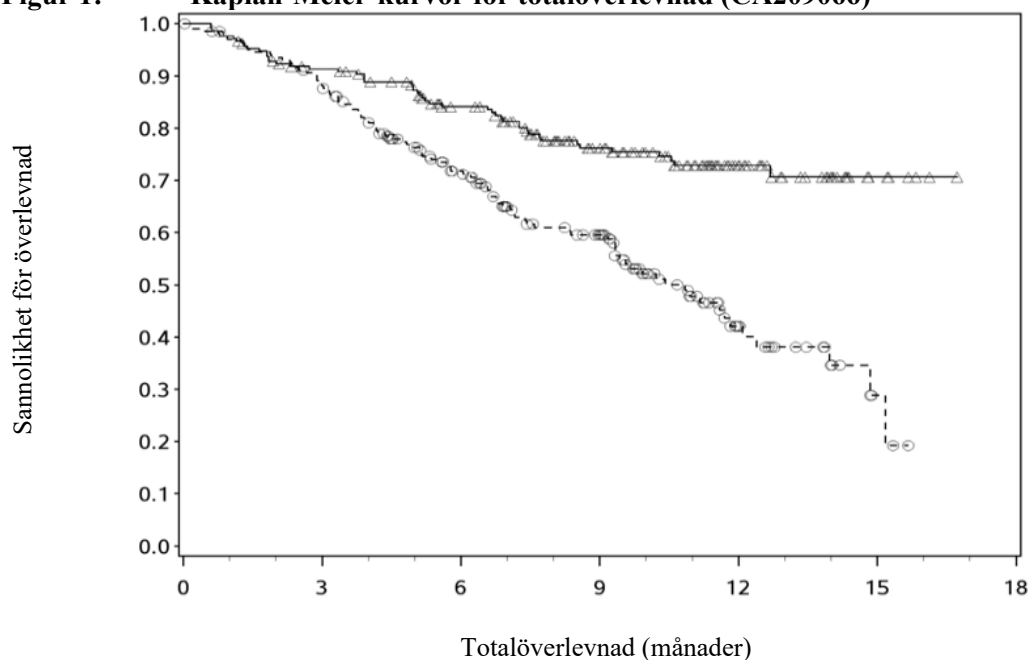
Totalt 418 patienter randomiserades till att få antingen 3 mg/kg nivolumab (n = 210) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller 1 000 mg/m² dakarbazin (n = 208) var 3:e vecka. Randomiseringen stratifierades med avseende på tumörens PD-L1-status och M-stadium (M0/M1a/M1b jämfört med M1c). Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Behandling efter sjukdomsprogress var tillåten för patienter med en klinisk nytta och som inte hade betydande biverkningar av studieläkemedlet enligt prövarens bedömning. Tumörutvärdering, enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST),

version 1.1, utfördes 9 veckor efter randomisering och fortsatte var 6:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka. Primärt effektmått var totalöverlevnad (OS). De viktigaste sekundära effektmåtten var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

Karakteristika vid studiestart var balanserad mellan de två grupperna. Medianåldern var 65 år (intervall: 18–87), 59 % var män och 99,5 % var vita. De flesta patienterna hade ECOG performance-status 0 (64 %) eller 1 (34 %). Sextioen procent av patienterna hade M1c-melanom vid studiestart. Sjuttiofyra procent av patienterna hade kutant melanom och 11 % hade mukosalt melanom; 35 % av patienterna hade PD-L1-positivt melanom (med ett uttryck på tumörcellmembran ≥ 5 %). Sexton procent av patienterna hade fått tidigare adjuvant behandling och interferon var vanligast (9 %). Fyra procent av patienterna hade en anamnes av hjärnmetastaser och 37 % av patienterna hade en LDH-nivå högre än ULN vid studiestart.

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA209066)



Antal patienter i studien

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

—△— Nivolumab (händelser: 50/210), median och 95 % KI: Ej tillämbart
 ---○--- Dakarbazin (händelser: 96/208), median och 95 % KI: 10,84 (9,33, 12,09)

Den observerade fördelen i totalöverlevnad var genomgående för alla subgrupper av patienter oavsett utgångsvärde för ECOG performance-status, M-stadium, tidigare hjärnmetastaser och utgångsvärde för LDH-nivå. Överlevnadsvinst visades oavsett om patienterna hade tumörer som var PD-L1-negativa eller PD-L1-positiva (cut-off för uttryck på cellmembran var 5 % eller 10 %).

Tillgängliga data tyder på att effekten av nivolumab kan vara fördröjd vilket gör att fördelen jämfört med kemoterapi kan ta 2–3 månader.

Effektresultat visas i tabell 9.

Tabell 9: Effektergebnat (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Totalöverlevnad		
Händelser	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Riskkvot		0,42
99,79 % KI		(0,25, 0,73)
95 % KI		(0,30, 0,60)
p-värde		< 0,0001
Median (95 % KI)	Ej uppnått	10,8 (9,33, 12,09)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
Vid 12 månader	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Riskkvot		0,43
95 % KI		(0,34, 0,56)
p-värde		< 0,0001
Median (95 % KI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
Vid 12 månader	41,8 (34,0, 49,3)	Ej tillämbart
Objektiv respons	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
(95 % KI)	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Oddsquot (95 % KI)		4,06 (2,52, 6,54)
p-värde		< 0,0001
Komplett respons (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Partiell respons (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabil sjukdom (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	Ej uppnått (0 ⁺ –12,5 ⁺)	6,0 (1,1–10,0 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,1 (1,2–7,6)	2,1 (1,8–3,6)

"" anger att observationen är censurerad

Randomiserad fas 3-studie jämfört med kemoterapi (CA209037)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg vid behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom utvärderades i en randomiserad, öppen, fas 3-studie (CA209037). I studien ingick vuxna patienter som progredierat under eller efter behandling med ipilimumab och om positiv BRAF V600-mutation, även progredierat under eller efter behandling med en BRAF-hämmare. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, okulärt melanom, aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, eller en tidigare bakgrund med allvarliga (grad 4 enligt CTCAE v4.0) ipilimumabrelaterade biverkningar, med undantag för övergående illamående, trötthet, infusionsreaktioner eller endokrinopatier, exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 405 patienter till att få antingen 3 mg/kg nivolumab (n = 272) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller kemoterapi (n = 133) vilket bestod av prövarens val av antingen dakarbazin (1 000 mg/m² var tredje vecka) eller karboplatin (AUC 6 var tredje vecka) och paklitaxel (175 mg/m² var tredje vecka). Randomiseringen stratifierades med avseende på BRAF- och tumörens PD-L1-status och bästa respons av tidigare ipilimumab-behandling.

Co-primärt effektmått var bekräftad objektiv responsfrekvens hos de första 120 patienterna behandlade nivolumab, mätt av en oberoende radiologisk granskningskommitté (IRRC) genom att använda RECIST version 1.1, och jämföra totalöverlevnad för nivolumab mot kemoterapi. Ytterligare effektmått inkluderade varaktigheten av och tid till respons.

Medianåldern var 60 år (intervall: 23–88). Sextiofyra procent av patienterna var män och 98 % var vita. ECOG performance-status var 0 för 61 % av patienterna och 1 för 39 % av patienterna. Majoriteten (75 %) hade stadium M1c vid studiestart. Sjuttiofyra procent hade kutant melanom och 10 % hade mukosalt melanom. Antalet tidigare systemiska behandlingar var 1 för 27 % av patienterna, 2 för 51 % av patienterna och > 2 för 21 % av patienterna. Tjugotvå procent av patienterna hade tumörer med en positiv BRAF-mutation och 50 % av patienterna hade tumörer som ansågs PD-L1-positiva. Sextiofyra procent av patienterna hade ingen tidigare klinisk nytta (CR/PR eller SD) av ipilimumab. Karakteristika vid studiestart var balanserade mellan grupperna förutom andelen av patienter som hade en bakgrund med tidigare hjärnmetastaser (19 % i nivolumabgruppen respektive 13 % i kemoterapigruppen) och patienter med ett högre LDH än ULN vid studiestart (51 % respektive 35 %).

Vid tidpunkten för denna slutliga analys av objektiv responsfrekvens, analyserades resultat från 120 patienter behandlade med nivolumab och 47 patienter behandlade med kemoterapi och som hade minst 6 månaders uppföljning. Effekter resultat presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Bästa objektiva respons (BOR), tid och varaktighet av respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapi (n = 47)
Bekräftad objektiv respons (IRRC) (95 % KI)	38 (31,7 %) (23,5, 40,8)	5 (10,6 %) (3,5, 23,1)
Komplett respons (CR)	4 (3,3 %)	0
Partiell respons (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabil sjukdom (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	Ej uppnått	3,6 (Ej tillgängligt)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Tillgängliga data tyder på att effekten av nivolumab kan vara fördröjd vilket gör att fördelen jämfört med kemoterapi kan ta 2–3 månader.

Uppdaterad analys (24 månaders uppföljning)

För alla randomiserade patienter var den objektiva svarsfrekvensen 27,2 % (95 % KI: 22,0, 32,9) i nivolumabgruppen och 9,8 % (95 % KI: 5,3, 16,1) i kemoterapigruppen. Responsens varaktighet (medianvärde) var 31,9 månader (intervall: 1,4⁺–31,9) respektive 12,8 månader (intervall: 1,3⁺–13,6⁺). Riskkvoten för progressionsfri överlevnad för nivolumab jämfört med kemoterapi var 1,03 (95 % KI: 0,78, 1,36). Objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad bedömdes genom IRRC enligt RECIST version 1.1.

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad mellan nivolumab och kemoterapi i den finala analysen av överlevnad. Den primära analysen av totalöverlevnad justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar och 54 patienter (40,6 %) i kemoterapiarmen fick senare anti-PD1-behandling. Resultatet för totalöverlevnad kan vara missvisande på grund av studieavhopp, obalans av efterföljande behandlingar samt skillnader baslinjekarakteristika. Fler patienter i nivolumab armen hade sämre prognostiska faktorer (förhöjt LDL och hjärnmetastaser) än i kemoterapiarmen.

Effekt enligt BRAF-status: Objektiva responser av nivolumab (enligt definitionen av co-primärt effektmått) sågs hos både patienter med en positiv BRAF-mutation och patienter utan positiv BRAF-mutation (BRAF-vildtyp). Den objektiva responsfrekvensen i subgruppen med positiv BRAF-mutation var 17 % (95 % KI: 8,4, 29,0) för nivolumab och 11 % (95 % KI: 2,4, 29,2) för kemoterapi, och för subgruppen av patienter med BRAF-vildtyp var den 30 % (95 % KI: 24,0, 36,7) respektive 9 % (95 % KI: 4,6, 16,7).

Riskkvoten för progressionsfri överlevnad för nivolumab jämfört med kemoterapi var 1,58 (95 % KI: 0,87, 2,87) för patienter med positiv BRAF-mutation och 0,82 (95 % KI: 0,60, 1,12) för patienter med BRAF-vildtyp. Riskkvoten för totalöverlevnad för nivolumab jämfört med kemoterapi var 1,32 (95 % KI: 0,75, 2,32) för patienter med positiv BRAF-mutation och 0,83 (95 % KI: 0,62, 1,11) för patienter med BRAF-vildtyp.

Effekt beroende på tumörens PD-L1-uttryck: Objektiv responsfrekvens av nivolumab sågs oavsett tumörens PD-L1-uttryck. Emellertid har rollen av denna biomarkör (tumörens PD-L1-uttryck) inte fullt utvärderats.

Hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % var den objektiva responsfrekvensen 33,5 % för nivolumab (n = 179; 95 % KI: 26,7, 40,9) respektive 13,5 % för kemoterapi (n = 74; 95 % KI: 6,7, 23,5). Hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 < 1 % var den objektiva responsfrekvensen enligt IRRC 13,0 % (n = 69; 95 % KI: 6,1, 23,3) respektive 12,0 % (n = 25; 95 % KI: 2,5, 31,2).

Riskkvoten för progressionsfria överlevnad för nivolumab jämfört med kemoterapi var 0,76 (95 % KI: 0,54, 1,07) hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och 1,92 (95 % KI: 1,05, 3,5) hos patienter med PD-L1 < 1 %.

Riskkvoten för totalöverlevnaden för nivolumab jämfört med kemoterapi var 0,69 (95 % KI: 0,49, 0,96) hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och 1,52 (95 % KI: 0,89, 2,57) hos patienter med PD-L1 < 1 %.

Dessa subgruppsanalyser ska tolkas med försiktighet med tanke på subgruppernas storlek och bristen på statistisk signifikant skillnad i totalöverlevnad i gruppen alla randomiserade patienter.

Öppen dosökningsstudie i fas I (MDX1106-03)

Säkerhet och tolerabilitet av nivolumab undersöktes i en öppen dosökningsstudie i fas I på olika tumörtyper, inklusive malignt melanom. Av de 306 tidigare behandlade patienterna enrollerade i studien hade 107 melanom och fick nivolumab i doser om 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg i maximalt 2 år. I denna patientpopulation rapporterades objektiv responsfrekvens hos 33 patienter (31 %) med en varaktighet (medianvärde) på 22,9 månader (95 % KI: 17,0, NR). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 3,7 månader (95 % KI: 1,9, 9,3). Mediantiden för totalöverlevnad var 17,3 månader (95 % KI: 12,5, 37,8) och den beräknade frekvensen för totalöverlevnad var 42 % (95 % KI: 32, 51) vid 3 år, 35 % (95 % KI: 26, 44) vid 4 år och 34 % (95 % KI: 25, 43) vid 5 år (uppföljning på minst 45 månader).

Enarmad fas 2-studie (CA209172)

Studie CA209172 var en enarmad, öppen studie med nivolumab som monoterapi för patienter med stadium III (icke-resektabel) eller metastaserande stadium IV melanom efter tidigare behandling med anti-CTLA-4 monoklonal antikropp. Säkerhet var det primära effektmåttet och effekt var ett sekundärt effektmått. Av de 1008 behandlade patienterna hade 103 (10 %) okulärt/uvealt melanom, 66 (7 %) ECOG performance-status 2, 165 (16 %) behandlade och obehandlade asymtomatiska

CNS-metastaser, 13 (1,3 %) behandlade leptomeningeala metastaser, 25 (2 %) en autoimmun sjukdom, och 84 (8 %) immunrelaterade biverkningar av grad 3–4 i samband med tidigare anti-CTLA-4-behandling. Inga nya säkerhetssignaler identifierades utifrån de behandlade patienterna och den övergripande säkerhetsprofilen för nivolumab var liknande mellan de olika subgrupperna. Effekteresultat, som baserades på prövarbedömd responsfrekvens vid vecka 12, presenteras i tabell 11 nedan.

Tabell 11: Responsfrekvens vid vecka 12 – Responderande och utvärderingsbara patienter per subgrupp (CA209172)

	Totalt	Okulärt/ Uvealt melanom	ECOG PS 2	CNS- metastaser	Autoimmun sjukdom	Grad 3–4 immun- relaterade biverkningar med 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 Responser mättes med RECIST, version 1.1 för 588/1008 (58,3 %) av patienterna som kvarstod på behandling vid vecka 12 och genomgick en utvärdering (DT eller MR) i 12:e veckan.

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab eller nivolumab som monoterapi jämfört med ipilimumab som monoterapi (CA209067)

Säkerhet och effekt av nivolumab 1 mg/kg i kombination med ipilimumab 3 mg/kg eller nivolumab 3 mg/kg jämfört med ipilimumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 3-studie (CA209067). Skillnaden mellan de två nivolumab-innehållande grupperna utvärderades deskriptivt. I studien ingick vuxna patienter med bekräftat icke-resektabelt melanom i stadium III eller stadium IV. Patienterna hade en ECOG performance-status på 0 eller 1. Patienter som inte tidigare hade erhållit systemisk anti-cancer-behandling för icke-resektabelt melanom ingick i studien. Tidigare adjuvant eller neoadjuvant behandling var tillåten om den avslutats minst 6 veckor innan randomisering. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, okulärt/uvealt melanom, eller aktiva hjärn- eller leptomeningiala metastaser ingick inte i studien.

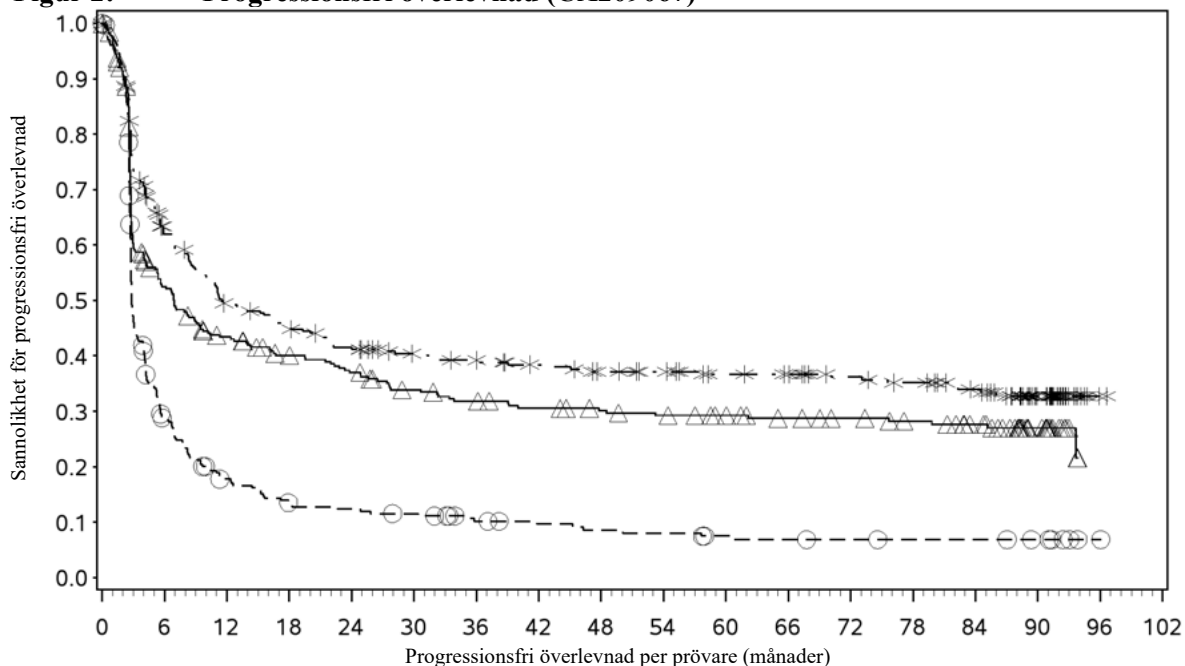
Totalt randomiserades 945 patienter till att få kombinationen av nivolumab och ipilimumab (n = 314), nivolumab som monoterapi (n = 316) eller ipilimumab som monoterapi (n = 315). Patienterna i kombinationsarmen fick nivolumab 1 mg/kg under 60 minuter och ipilimumab 3 mg/kg under 90 minuter administrerat var 3:e vecka för de fyra första doserna, därefter nivolumab 3 mg/kg som monoterapi varannan vecka. Patienterna i nivolumab monoterapiarmen fick 3 mg/kg nivolumab varannan vecka. Patienterna i den jämförande armen fick 4 doser ipilimumab 3 mg/kg och nivolumab-matchad placebo intravenöst var 3:e vecka, därefter placebo varannan vecka. Randomiseringen var stratifierad med avseende på uttryck av PD-L1 (≥ 5 % jämfört med < 5 % uttryck på tumörcellmembran), BRAF-status och M-stadium enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC) bedömningssystem. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering utfördes 12 veckor efter randomisering och därefter var 6:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Objektiv responsfrekvens och responsens varaktighet studerades också.

Patientkaraktäristika vid studiestart var balanserad mellan de tre behandlingsgrupperna. Medianålder var 61 år (intervall: 18 till 90 år), 65 % var män och 97 % var vita. ECOG performance-status var 0 (73 %) eller 1 (27 %). Majoriteten av patienterna hade AJCC sjukdomsstadium IV (93 %); 58 % hade M1c-sjukdom vid studiestart. Tjugotvå % av patienterna hade tidigare fått adjuvant behandling. Trettiofyra % av patienterna hade melanom positivt för BRAF-mutation, 26,5 % av patienterna hade PD-L1 ≥ 5 % uttryckt i tumörcellsmembranen. Fyra % av patienterna hade hjärnmetastaser i anamnesen och 36 % av patienterna hade ett utgångsvärde för LDH högre än ULN vid studiestart. Fördelningen av patienter med kvantifierbart PD-L1-tumöruttryck, var balanserad mellan de tre behandlingsgrupperna. Tumöruttryck av PD-L1 fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Vid primär analys (med en minsta uppföljningstid på 9 månader) var mediantiden för progressionsfri överlevnad 6,9 månader i nivolumab-gruppen jämfört med 2,9 månader i ipilimumab-gruppen (riskkvot = 0,57, 99,5 % KI: 0,43, 0,76; p < 0,0001). Mediantiden för progressionsfri överlevnad var 11,5 månader i nivolumab i kombination med ipilimumab-gruppen, jämfört med 2,9 månader i ipilimumab-gruppen (riskkvot = 0,42, 99,5 % KI: 0,31, 0,57; p < 0,0001).

Resultaten för progressionsfri överlevnad utifrån deskriptiv analys (med en minsta uppföljningstid på 90 månader) visas i figur 2 (alla randomiserade patienter), figur 3 (vid 5 % cut-off för PD-L1-tumöruttryck) och figur 4 (vid 1 % cut-off för PD-L1-tumöruttryck).

Figur 2: Progressionsfri överlevnad (CA209067)



Antal patienter i studien

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	-

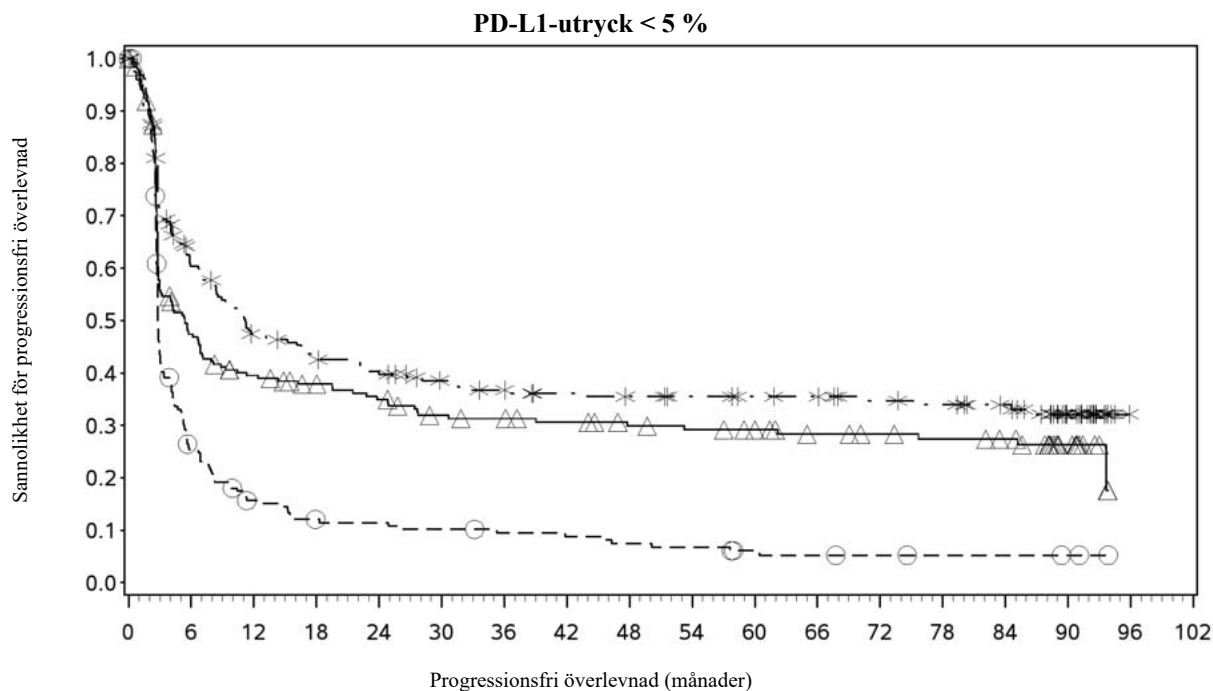
- - - * - - - Nivolumab+ipilimumab (händelser: 189/314), median och 95 % KI: 11,50 (8,90, 20,04).
Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 49 % (44, 55), progressionsfri överlevnad vid 60 månader och 95 % KI: 36 % (32, 42), progressionsfri överlevnad vid 90 månader och 95 % KI: 33 % (27, 39)
- △— Nivolumab (händelser: 208/316), median och 95 % KI: 6,93 (5,13, 10,18).
Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 42 % (36, 47), progressionsfri överlevnad vid 60 månader och 95 % KI: 29 % (24, 35), progressionsfri överlevnad vid 90 månader och 95 % KI: 27 % (22, 33)
- - - ○ - - - Ipilimumab (händelser: 261/315), median och 95 % KI: 2,86 (2,79, 3,09).
Progressionsfri överlevnad vid 12 månader och 95 % KI: 18 % (14, 23), progressionsfri överlevnad vid 60 månader och 95 % KI: 8 % (5, 12), progressionsfri överlevnad vid 90 månader och 95 % KI: 7 % (4, 11)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot och 95 % KI: 0,79 (0,65, 0,97)

Figur 3: Progressionsfri överlevnad per PD-L1-uttryck: 5 % cut-off (CA209067)



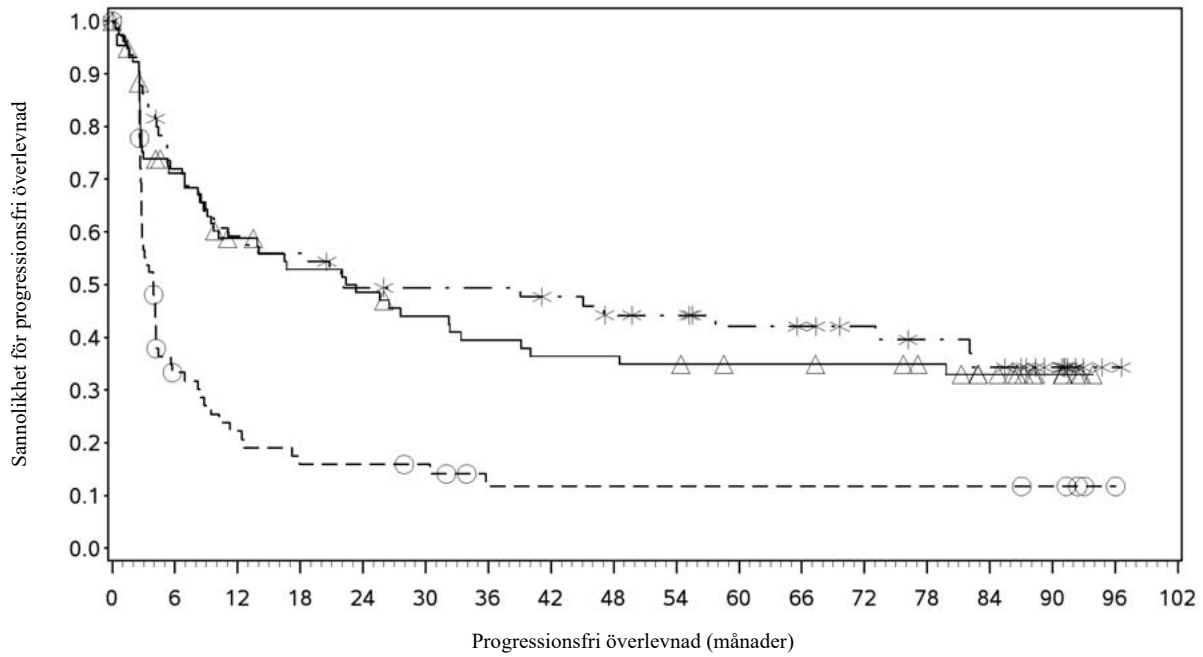
Antal patienter i studien

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 (händelser: 127/210), median och 95 % KI: 11,17 (7,98, 17,51)
 —△— Nivolumab (händelser: 139/208), median och 95 % KI: 5,39 (2,96, 7,13)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 171/202), median och 95 % KI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,42 (0,33, 0,53)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,54 (0,43, 0,68)
 Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot och 95 % KI: 0,77 (0,61, 0,98)

PD-L1-uttryck $\geq 5\%$



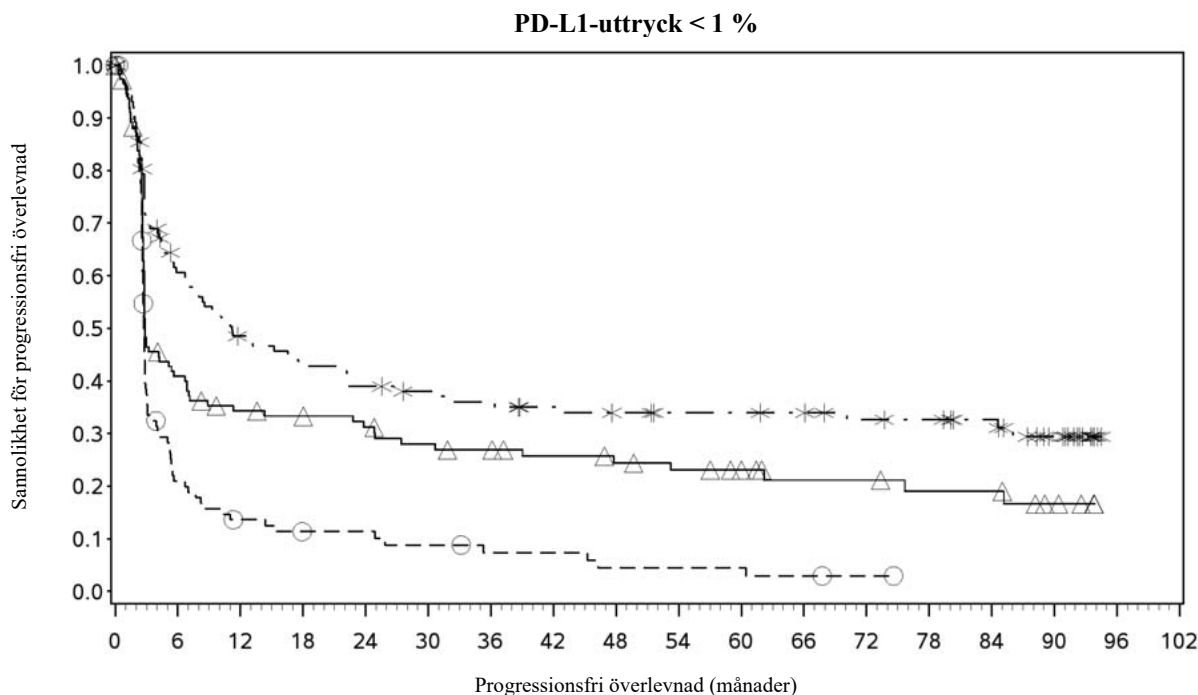
Antal patienter i studien

	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 (händelser: 36/68), median och 95 % KI: 22,11 (9,72, 82,07)
- △--- Nivolumab (händelser: 48/80), median och 95 % KI: 22,34 (9,46, 39,13)
- Ipilimumab (händelser: 60/75), median och 95 % KI: 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,38 (0,25, 0,58)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,43 (0,29, 0,64)
 Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot och 95 % KI: 0,89 (0,58, 1,35)

Figur 4: Progressionsfri överlevnad per PD-L1-uttryck: 1 % cut-off (CA209067)



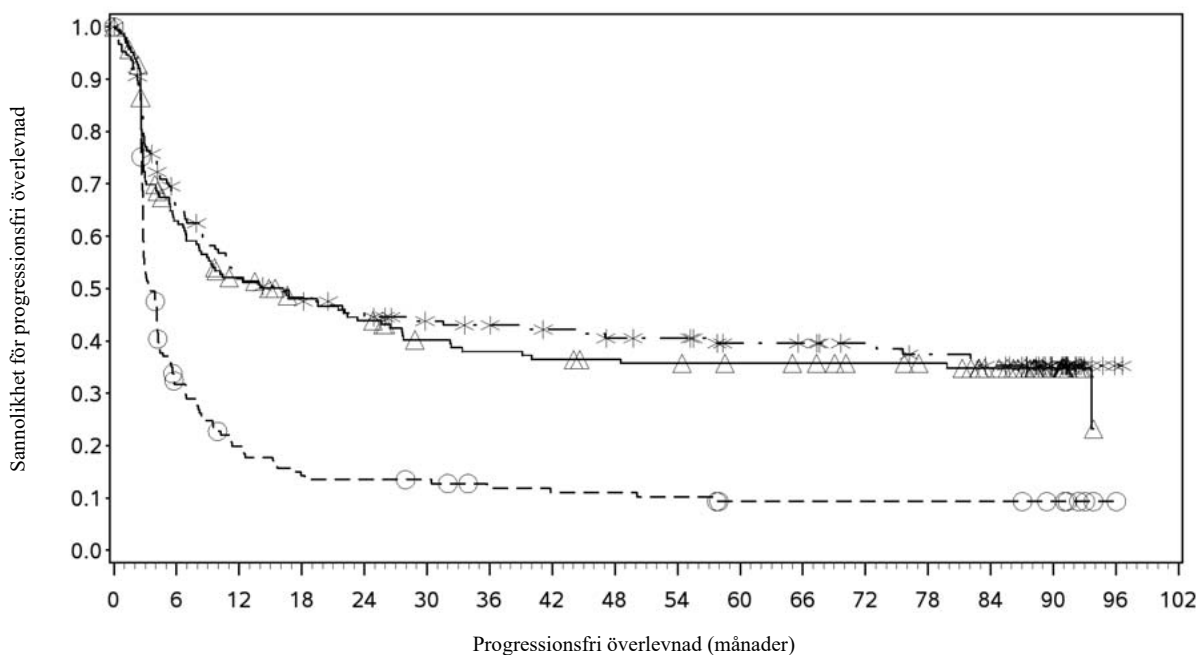
Antal patienter i studien

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 76/123), median och 95 % KI: 11,17 (6,93, 22,18)
 —△— Nivolumab (händelser: 85/117), median och 95 % KI: 2,83 (2,76, 5,62)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 94/113), median och 95 % KI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,39 (0,28, 0,53)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,59 (0,44, 0,79)
 Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot och 95 % KI: 0,66 (0,48, 0,90)

PD-L1 uttryck $\geq 1\%$



Antal patienter i studien

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 (händelser: 90/155), median och 95 % KI: 16,13 (8,90, 45,08)
 ---△--- Nivolumab (händelser: 102/171), median och 95 % KI: 16,20 (8,11, 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 137/164), median och 95 % KI: 3,48 (2,83, 4,17)

Nivolumab+ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,42 (0,32, 0,55)

Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot och 95 % KI: 0,45 (0,35, 0,59)

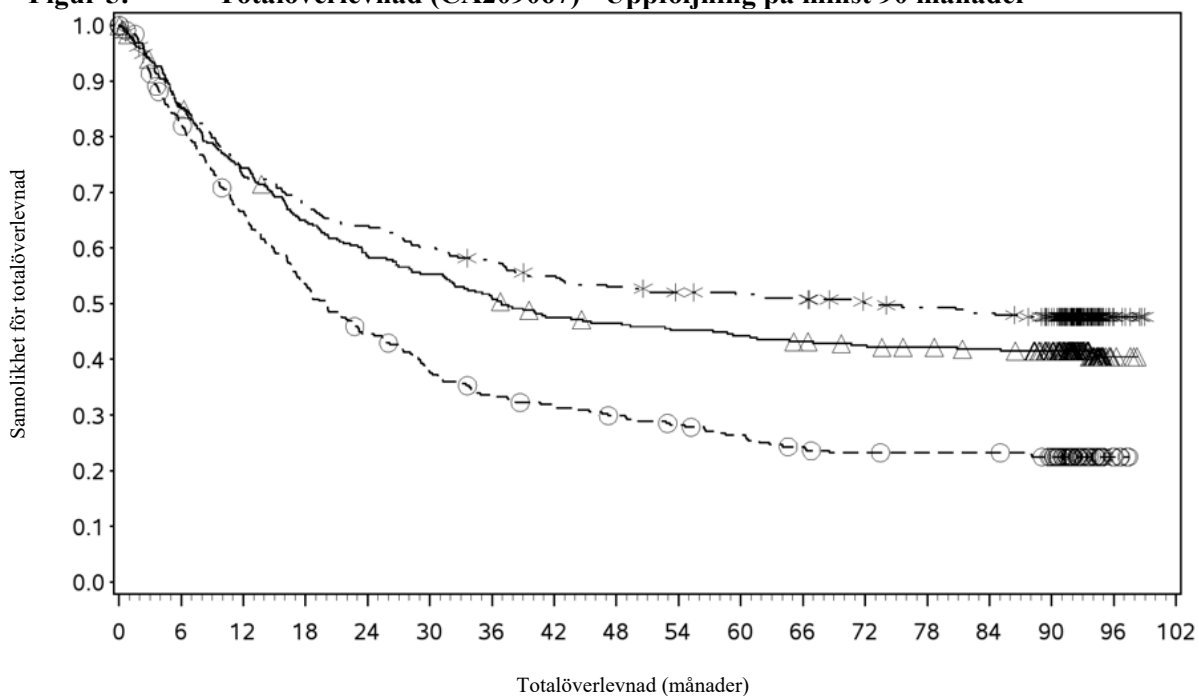
Nivolumab+ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot och 95 % KI: 0,92 (0,69, 1,22)

Den primära analysen av totalöverlevnad genomfördes när alla patienter hade en minsta uppföljningstid på 28 månader. Vid 28 månader uppnåddes inte mediantiden för totalöverlevnad i nivolumab-gruppen (HR = 0,63, 98 % KI: 0,48, 0,81; p-värde: < 0,0001) eller i gruppen med nivolumab i kombination med ipilimumab (HR = 0,55, 98 % KI: 0,42, 0,72; p-värde: < 0,0001) medan mediantiden för totalöverlevnad i ipilimumab-gruppen fastställdes till 19,98 månader.

Resultat för totalöverlevnad från en ytterligare deskriptiv analys som gjordes vid en minsta uppföljning på 90 månader överensstämmer med primära ursprungsanalysen. Resultat för totalöverlevnad från denna uppföljningsanalys visas i figur 5 (alla randomiserade patienter), figur 6 och 7 (5 % och 1 % cut-off för PD-L1).

Analysen av totalöverlevnad justerades inte för att ta hänsyn till efterföljande behandlingar. Efterföljande systemisk behandling erhöles av 36,0 % av patienterna i kombinationsarmen, 49,1 % av patienterna i nivolumab monoterapiarmen och 66,3 % av patienterna i ipilimumab-armen. Efterföljande immunterapi (inklusive anti-PD1-behandling, anti-CTLA-4-antikroppar eller andra immunoterapier) erhöles av 19,1 % av patienterna i kombinationsarmen, 34,2 % av patienterna i nivolumab monoterapiarmen och 48,3 % av patienterna i ipilimumab-armen.

Figur 5: Totalöverlevnad (CA209067) - Uppföljning på minst 90 månader



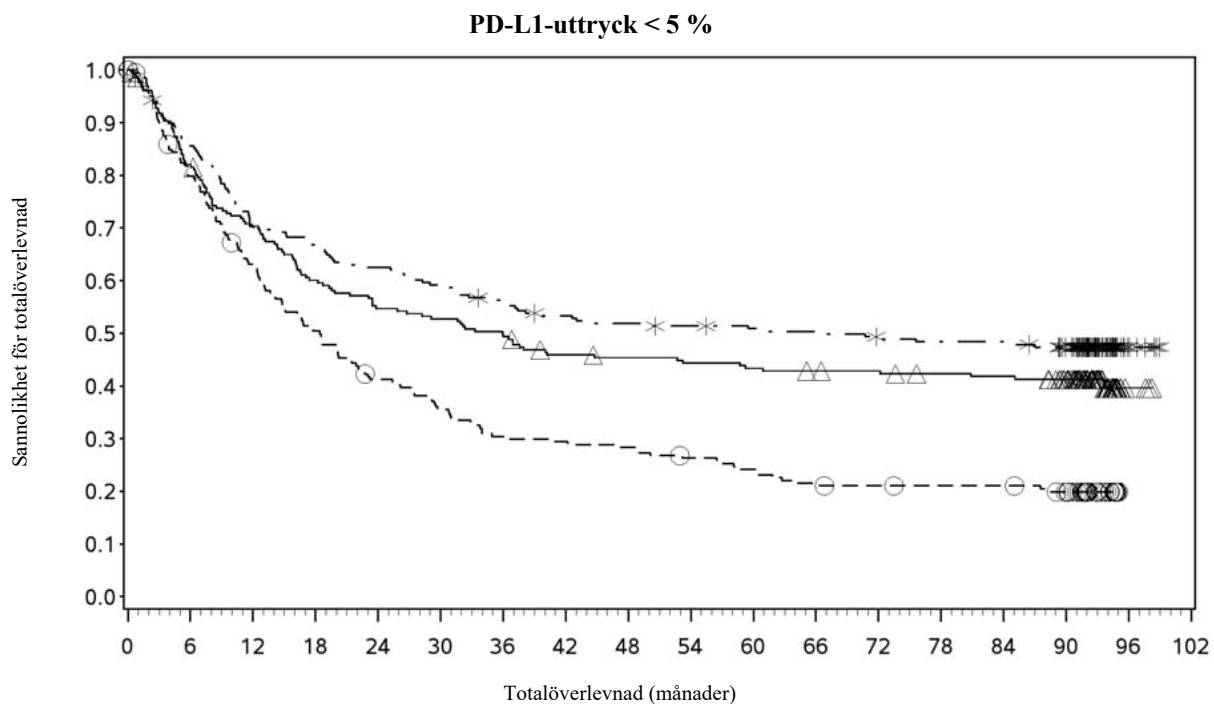
Antal patienter i studien

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 (händelser: 162/314), median och 95 % KI: 72,08 (38,18, ej tillämpligt)
Totalöverlevnad och 95 % KI vid 12 månader: 73 % (68, 78), 24 månader: 64 % (59, 69), 36 månader: 58 % (52, 63), 60 månader: 52 % (46, 57) och 90 månader: 48 % (42, 53)
- △— Nivolumab (händelser: 182/316), median och 95 % KI: 36,93 månader (28,25, 58,71)
Totalöverlevnad och 95 % KI vid 12 månader: 74 % (69, 79), 24 månader: 59 % (53, 64), 36 månader: 52 % (46, 57), 60 månader: 44 % (39, 50) och 90 månader: 42 % (36, 47)
- Ipilimumab (händelser: 235/315), median och 95 % KI: 19,94 månader (16,85, 24,61)
Totalöverlevnad och 95 % KI vid 12 månader: 67 % (61, 72), 24 månader: 45 % (39, 50), 36 månader: 34 % (29, 39), 60 månader: 26 % (22, 31) och 90 månader: 22 % (18, 27)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,53 (0,44, 0,65);
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,63 (0,52, 0,77);
 Nivolumab + ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot (95 % KI): 0,84 (0,68, 1,04)

Figur 6: Totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck: 5 % cut-off (CA209067) – Uppföljning på minst 90 månader



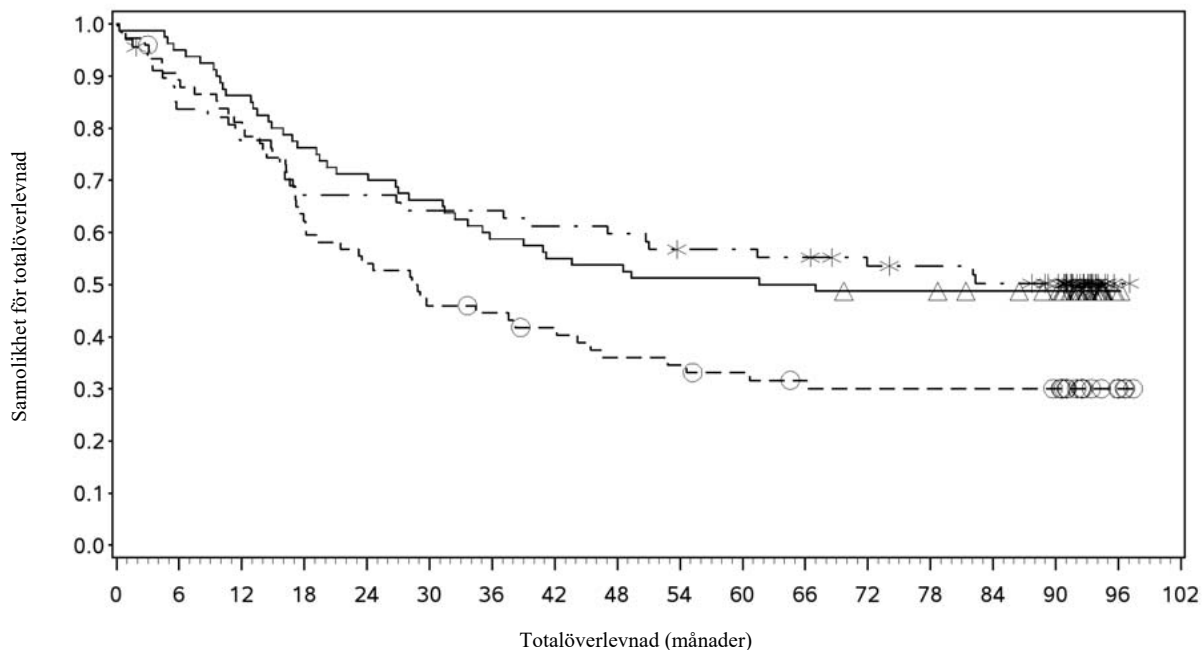
Antal patienter i studien

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 (händelser: 109/210), median och 95 % KI: 65,94 (32,72, ej tilläpmbart)
 —△— Nivolumab (händelser: 121/208), median och 95 % KI: 35,94 månader (23,06, 60,91.)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 157/202), median och 95 % KI: 18,40 månader (13,70, 22,51)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,51 (0,40, 0,66)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,62 (0,49, 0,79)
 Nivolumab + ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot (95 % KI): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1-uttryck $\geq 5\%$



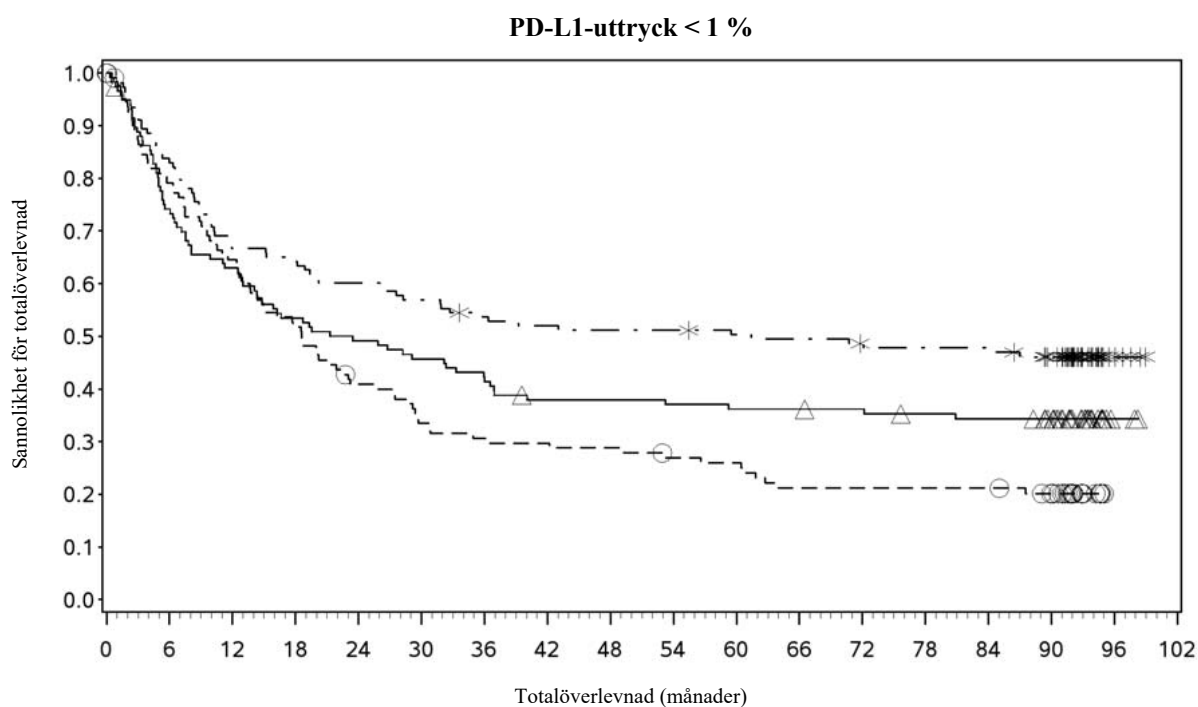
Antal patienter i studien

Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab													
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 33/68), median och 95 % KI: ej tillämbart (39,06, ej tillämbart)
 ---△--- Nivolumab (händelser: 41/80), median och 95 % KI: 64,28 månader (33,64, ej tillämbart)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 51/75), median och 95 % KI: 28,88 månader (18,10, 44,16)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,61 (0,39, 0,94)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,61 (0,41, 0,93)
 Nivolumab + ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot (95 % KI): 0,99 (0,63, 1,57)

Figur 7: Totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck: 1 % cut-off (CA209067) – Uppföljning på minst 90 månader



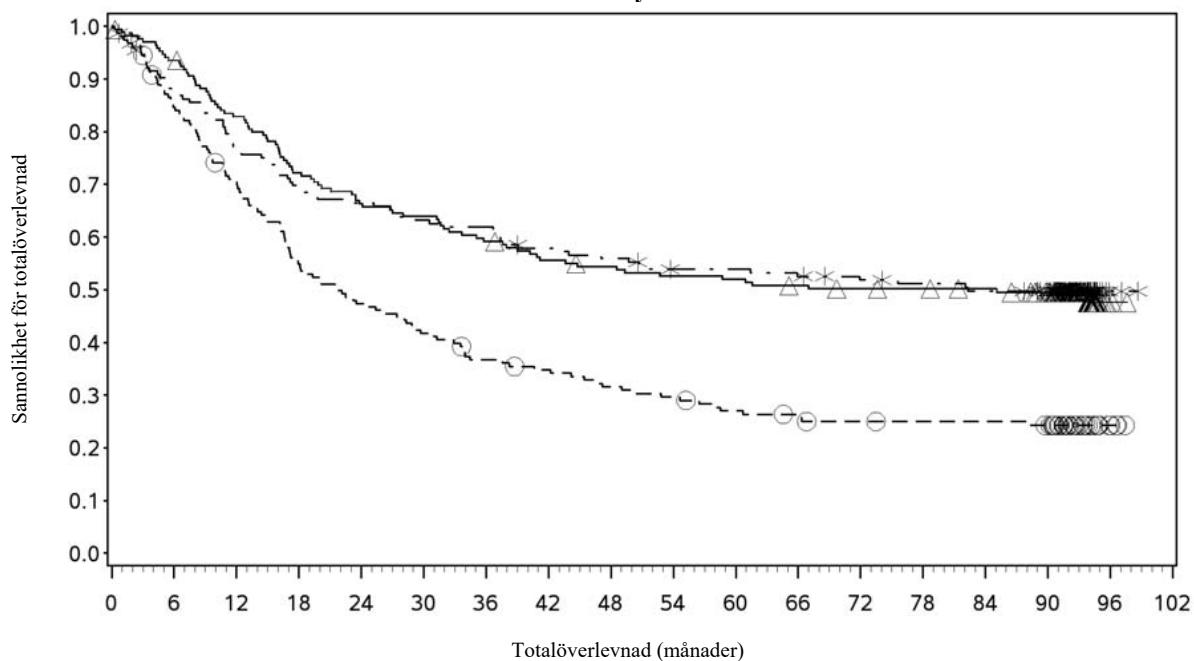
Antal patienter i studien

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 (händelser: 66/123), median och 95 % KI: 61,44 (26,45, ej tillämbart)
 —△— Nivolumab (händelser: 76/117), median och 95 % KI: 23,46 månader (13,01, 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 87/113), median och 95 % KI: 18,56 månader (13,67, 23,20)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,55 (0,40, 0,76)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,77 (0,57, 1,05)
 Nivolumab + ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot (95 % KI): 0,71 (0,51, 0,99)

PD-L1-uttryck $\geq 1\%$



Antal patienter i studien

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (händelser: 76/155), median och 95 % KI: 82,30 (39,06, ej tillämbart)
 ---△--- Nivolumab (händelser: 86/171), median och 95 % KI: 85,09 månader. (39,00, ej tillämbart)
 ---○--- Ipilimumab (händelser: 121/164), median och 95 % KI: 21,49 månader (16,85, 29,08)

Nivolumab + ipilimumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,70)
 Nivolumab jämfört med ipilimumab – riskkvot (95 % KI): 0,52 (0,39, 0,69)
 Nivolumab + ipilimumab jämfört med nivolumab – riskkvot (95 % KI): 1,01 (0,74, 1,37)

Minsta uppföljningstid för analys av objektiv responsfrekvens (ORR) var 90 månader. Resultaten summeras i tabell 12.

Tabell 12: Objektiv respons (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektiv respons	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % KI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Oddsquot (jämfört med ipilimumab)	6,35	3,5	
(95 % KI)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Komplett respons (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Partiell respons (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabil sjukdom (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Varaktighet av respons			
Median (intervall), månader	Ej tillämpligt (69,1–ej tillämpligt)	90,8 (45,7–ej tillämpligt)	19,3 (8,8–47,4)
Andel ≥ 12 månader	68 %	73 %	44 %
Andel ≥ 24 månader	58 %	63 %	30 %
Objektiv responsfrekvens (95 % KI) av PD-L1-tumöruttryck			
< 5 %	56 % (48,7, 62,5) n = 210	43 % (36, 49,8) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9, 82,3) n = 68	59 % (47,2, 69,6) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4, 62,7) n = 123	36 % (27,2, 45,3) n = 117	18 % (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4, 72) n = 155	55 % (47,2, 62,6) n = 171	20 % (13,7, 26,4) n = 164

Båda studiearmarna med nivolumab visade en signifikant fördel för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad samt högre objektiv responsfrekvens jämfört med ipilimumab. De observerade resultaten för progressionsfri överlevnad vid 18 månaders uppföljning samt objektiv responsfrekvens och totalöverlevnad vid 28 månaders uppföljning visades genomgående i alla undergrupper av patienter inklusive ECOG performance-status, BRAF-status, M-stadium, ålder, tidigare hjärnmetastaser och LDH-status vid studiestart. Dessa resultat bibehölls även när resultaten för totalöverlevnad med minst 90 månaders uppföljning blev tillgängliga.

Vid 28 månaders uppföljning av de 131 patienter där kombinationen sattes ut på grund av biverkningar var den totala responsfrekvensen 71 % (93/131) varav 20 % (19/128) uppnådde komplett respons medan mediantiden för totalöverlevnad inte hade uppnåtts.

Båda studiearmarna med nivolumab visade högre objektiva responsfrekvenser än ipilimumab oavsett uttrycksnivåer av PD-L1. De objektiva responsfrekvenserna var högre för kombinationen av nivolumab och ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi för samtliga nivåer av tumöruttryck av PD-L1 (tabell 12) efter 90 månaders uppföljning, där komplett respons utgjorde den bästa responsen (BOR) och korrelerade till en bättre överlevnad.

För patienter med ett tumöruttryck av PD-L1 på ≥ 5 % var mediantiden för varaktighet av responsen efter 90 månaders uppföljning 78,19 månader i kombinationsarmen (intervall: 18,07–ej tillämpligt), 77,21 månader i nivolumab monoterapiarmen (intervall: 26,25–ej tillämpligt) och 31,28 månader (intervall: 6,08–ej tillämpligt) i ipilimumab-armen. Vid ett tumöruttryck av PD-L1 på < 5 %, uppnåddes inte mediantiden för varaktighet av responsen i kombinationsarmen (intervall: 61,93–ej tillämpligt), men var 90,84 månader i nivolumab monoterapiarmen (intervall: 50,43–ej tillämpligt) och 19,25 månader (intervall: 5,32–47,44) i ipilimumab monoterapiarmen.

Inget tydligt cut-off-värde för PD-L1-uttryck kan fastställas med tillförlitlighet, med avseende på relevanta effektmått för tumörrespons och progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Resultat från exploratoriska multivariatanalyser identifierade patient- och tumörkaraktistika (ECOG performance-status, M-stadium, utgångsvärde för LDH, BRAF-mutationsstatus, PD-L1-status och kön) vilka kan bidra till överlevnadsresultatet.

Effekt med avseende på BRAF-status:

Efter 90 månaders uppföljning, hade patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp som randomiserades till nivolumab i kombination med ipilimumab ett medianvärde för progressionsfri överlevnad på 16,76 månader (95 % KI: 8,28, 32,0) respektive 11,7 månader (95 % KI: 7,0, 19,32), medan de i nivolumab monoterapiarmen hade ett medianvärde för progressionsfri överlevnad (PFS) på 5,62 månader (95 % KI: 2,79, 9,46) respektive 8,18 månader (95 % KI: 5,13, 19,55). Patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp randomiserade till ipilimumab monoterapi hade ett medianvärde för progressionsfri överlevnad på 3,09 månader (95 % KI: 2,79, 5,19) respektive 2,83 månader (95 % KI: 2,76, 3,06).

Efter 90 månaders uppföljning, hade patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp, som randomiserades till nivolumab i kombination med ipilimumab, en objektiv responsfrekvens på 67,0 % (95 % KI: 57,0, 75,9, n = 103) respektive 54,0 % (95 % KI: 47,1, 60,9; n = 211) medan de som randomiserades till nivolumab monoterapiarmen hade en objektiv responsfrekvens på 37,87 % (95 % KI: 28,2, 48,1; n = 98) respektive 48,2 % (95 % KI: 41,4, 55,0; n = 218). Patienter med positiv BRAF[V600]-mutation och patienter med BRAF-vildtyp randomiserade till ipilimumab monoterapi hade en objektiv responsfrekvens på 23,0 % (95 % KI: 15,2, 32,5; n = 100) och 17,2 % (95 % KI: 12,4, 22,9; n = 215).

Efter 90 månaders uppföljning var mediantiden för totalöverlevnad hos patienter med positiv BRAF[V600]-mutation ej uppnådd i kombinationsarmen och 45,5 månader i nivolumab monoterapiarmen. Mediantiden för totalöverlevnad för patienter med positiv BRAF[V600]-mutation i ipilimumab monoterapiarmen var 24,6 månader. Hos patienter med BRAF-vildtyp var mediantiden för totalöverlevnad 39,06 månader i kombinationsarmen, 34,37 månader i nivolumab monoterapiarmen och 18,5 månader i ipilimumab monoterapiarmen. Riskkvoten för totalöverlevnad för nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med nivolumab som monoterapi var 0,66 (95 % KI: 0,44, 0,98) för BRAF[V600]-mutation-positiva patienter och 0,95 (95 % KI: 0,74, 1,22) för BRAF-vildtypspatienter.

Randomiserad fas 2-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab och ipilimumab (CA209069)

Studie CA209069 var en randomiserad, dubbelblind fas 2-studie för att jämföra kombinationen av nivolumab och ipilimumab med endast ipilimumab hos 142 patienter med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom med liknande inklusionskriterier som studie CA209067 och den primära analysen av patienter med melanom av BRAF-vildtyp (77 % av patienterna). Prövarbedömd objektiv responsfrekvens var 61 % (95 % KI: 48,9, 72,4) i kombinationsarmen (n = 72) jämfört med 11 % (95 % KI: 3,0, 25,4) för ipilimumab-armen (n = 37). Den uppskattade totalöverlevnaden vid 2 och 3 år var 68 % (95 % KI: 56, 78) respektive 61 % (95 % KI: 49, 71) för kombinationen (n = 73) och 53 % (95 % KI: 36, 68) respektive 44 % (95 % KI: 28, 60) för ipilimumab (n = 37).

Adjuvant behandling av melanom

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab jämfört med placebo (CA20976K)

Säkerhet och effekt för nivolumab 480 mg som monoterapi för behandling av patienter med totalt resekerat melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 3-studie (CA20976K). I studien ingick patienter med en ECOG performance-status på 0 eller 1, med stadium IIB eller IIC enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC), åttonde upplagan, histologiskt bekräftat melanom som kirurgiskt totalt resekerats. För inklusion krävdes total resektion av det primära melanomet med negativ marginal och en negativ portvaktstörkelbiopsi inom 12 veckor före randomiseringen. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Studien exkluderade patienter med okulärt/uvealt eller mukosalt melanom, aktiv autoimmun sjukdom, tillstånd som krävde systemisk behandling med antingen kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller motsvarande per dag) eller andra

immunsuppressiva läkemedel, liksom patienter som, med undantag för kirurgi, tidigare hade behandlats för melanom.

Totalt randomiserades 790 patienter (2:1) till att få antingen 480 mg nivolumab (n = 526) administrerat intravenöst under 30 minuter var fjärde vecka eller placebo (n = 264) i upp till 1 år eller tills sjukdomsåterfall eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades enligt T-kategori i åttonde upplagan av AJCC (T3b kontra T4a kontra T4b). Tumörutvärderingar gjordes var 26:e vecka under år 1–3 och var 52:e vecka från år 3 till år 5. Det primära effektmåttet var återfallsfri överlevnad. Återfallsfri överlevnad, utvärderad av prövaren, definierades som tiden mellan randomiseringsdatum och datum för första återfall (lokala, regionala eller distala metastaser), nytt primärt melanom eller död oavsett orsak, beroende på vilket som inträffade först. Sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad och fjärrmetastasfri överlevnad.

Karakteristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 62 år (intervall: 19–92), 61 % var män och 98 % var vita. ECOG performance-status vid studiestart var 0 (94 %) eller 1 (6 %). Sextio procent hade stadium IIB och 40 % hade stadium IIC.

Vid en primär förhandsspecificerad interimanalys (minsta uppföljningstid 7,8 månader) sågs en statistiskt signifikant förbättring av återfallsfri överlevnad med nivolumab jämfört med placebo, med en riskkvot på 0,42 (95 % KI: 0,30, 0,59, $p < 0,0001$). Vid en uppdaterad deskriptiv analys av återfallsfri överlevnad (minsta uppföljningstid 15,6 månader) sågs fortsatt en förbättring av återfallsfri överlevnad med nivolumab, med en riskkvot på 0,53 (95 % KI: 0,40, 0,71). Överlevnadsdata var inte mogna. Resultaten av analyserna med en minsta uppföljningstid på 15,6 månader sammanfattas i tabell 13 och figur 8.

Tabell 13: Effektnytt (CA20976K)

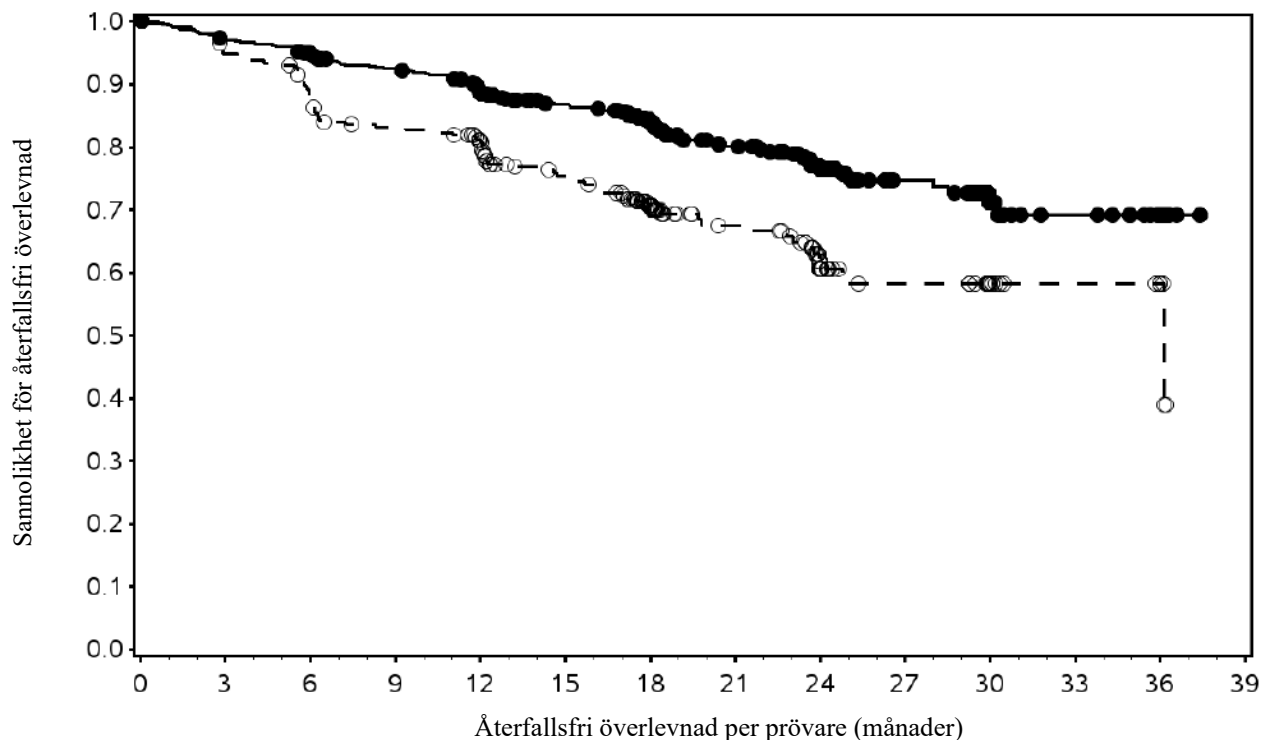
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Återfallsfri överlevnad med minsta uppföljningstid 15,6 månader		
Återfallsfri överlevnad		
Händelser	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Riskkvot ^a		0,53
95 % KI		(0,40, 0,71)
Medianvärde (95 % KI) månader	ej uppnått	36,14 (24,77, ej uppnått)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Frekvens (95 % KI) vid 18 månader ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Baserat på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^b Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.

Fördelen i återfallsfri överlevnad sågs genomgående i alla viktiga subgrupper, som sjukdomsstadium, T-kategori och ålder.

Figur 8: Återfallsfri överlevnad (CA20976K)



Antal patienter i studien

	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
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (händelser: 102/526), median och 95 % KI: ej uppnått
 - Placebo (händelser: 84/264), median och 95 % KI: 36,14 (24,77, ej uppnått)
- Nivolumab jämfört med placebo – riskkvot (95 % KI): 0,53 (0,40, 0,71)

Baserad på data cut-off: 21 februari 2023, minsta uppföljningstid 15,6 månader

Data utifrån tumöruttryck av PD-L1 var tillgängliga för 302 av 790 (38,2 %) randomiserade patienter (36,3 % och 42,0 % i nivolumab- respektive placeboarmen) då PD-L1-uttryck inte var någon stratifieringsfaktor för randomisering. Explorativa analyser av återfallsfri överlevnad utifrån PD-L1-uttryck visade en riskkvot för nivolumab jämfört med placebo på 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,84) hos patienter med PD-L1-uttryck ≥ 1 % (n = 167), 0,82 (95 % KI: 0,44, 1,54) hos patienter med PD-L1-uttryck < 1 % (n = 135) och 0,50 (95 % KI: 0,34, 0,73) hos patienter med PD-L1-uttryck som var obestämbar/inte hade rapporterats/inte var möjligt att utvärdera (n = 488).

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab jämfört med ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av patienter med totalt resekerat melanom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind fas 3-studie (CA209238). I studien ingick vuxna patienter med en ECOG performance-status på 0 eller 1, med stadium IIIB/C eller stadium IV enligt American Joint Committee on cancer (AJCC), sjunde upplagan, histologiskt bekräftat melanom som kirurgiskt totalt resekerats. Enligt AJCC, åttonde upplagan, motsvarar detta patienter med involverade lymfkörtlar eller med metastaser. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med tidigare autoimmun sjukdom eller annat tillstånd som kräver systemisk behandling med antingen kortikosteroider (≥ 10 mg prednison dagligen eller motsvarande) eller annan immunsuppressiv behandling, liksom patienter med tidigare behandling för melanom (förutom patienter som opererats, erhållit adjuvant strålbehandling efter neurokirurgisk resektion för lesioner i centrala nervsystemet eller erhållit adjuvant interferonbehandling som avslutats ≥ 6 månader före randomisering), tidigare behandling med anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, eller anti-CTLA-4-antikroppar (inklusive ipilimumab eller någon annan antikropp eller läkemedel som specifikt riktar in sig på co-stimulering av T-celler eller checkpointvägar), exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 906 patienter till att få antingen nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrerat varannan vecka, eller ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrerat var 3:e vecka de 4 första doserna och därefter var 12:e vecka med start vecka 24, i upp till 1 år. Randomiseringen stratifierades med avseende på tumörens PD-L1 uttryck ($\geq 5\%$ jämfört med $< 5\%$ /obestämbar), och sjukdomsstadium enligt AJCCs bedömningssystem. Tumörutvärdering utfördes var 12:e vecka de första 2 åren och därefter var 6:e månad. Primärt effektmått (primary endpoint) var återfallsfri överlevnad (recurrence-free survival, RFS). Återfallsfri överlevnad, utvärderad av prövare, definierades som tiden mellan randomiseringsdatum och datum för första återfall (lokala, regionala eller distala metastaser), nytt primärt melanom eller död oavsett orsak, beroende på vilket som inträffade först.

Karakteristika vid studiestart balanserades mellan de två de grupperna. Medianåldern var 55 år (intervall: 18–86), 58 % var män och 95 % var vita. ECOG performance-status vid studiestart var 0 (90 %) eller 1 (10 %). Majoriteten av patienterna hade AJCC sjukdomsstadium III (81 %) och 19 % hade sjukdomsstadium IV. Fyrtioåtta procent av patienterna hade makroskopiska lymfkörtlar och 32 % hade tumörulceration. Fyrtiotvå procent av patienterna hade positiv BRAF V600-mutation medan 45 % hade BRAF-vildtyp och 13 % hade okänd BRAF-status. Gällande PD-L1 tumöruttryck hade 34 % av patienterna ett PD-L1-uttryck $\geq 5\%$ och 62 % hade $< 5\%$, fastställt genom testet som användes i den kliniska prövningen. Bland patienter med kvantifierbara PD-L1 tumöruttryck, var fördelningen av patienter balanserad mellan behandlingsgrupperna. PD-L1 tumöruttryck fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

En primär förhandsspecificerad interimanalys (minsta uppföljningstid 18 månader) visade på en statistiskt signifikant förbättring i återfallsfri överlevnad med nivolumab jämfört med ipilimumab med en riskkvot på 0,65 (97,56 % KI: 0,51, 0,83; stratifierad log-rank $p < 0,0001$). I en uppdaterad deskriptiv analys av återfallsfri överlevnad, med minsta uppföljningstid på 24 månader, bekräftades förbättringen med en riskkvot på 0,66 (95 % KI: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$), överlevnadsdata var inte mogna vid tidpunkten för denna analys. Effekresultaten, med en minsta uppföljningstid på 36 månader (förhandsspecificerad final analys av återfallsfri överlevnad) och 48 månader (förhandsspecificerad final analys av totalöverlevnad), visas i tabell 14 och i figur 9 och 10 (alla randomiserade patienter).

Tabell 14: Effekresultat (CA209238)

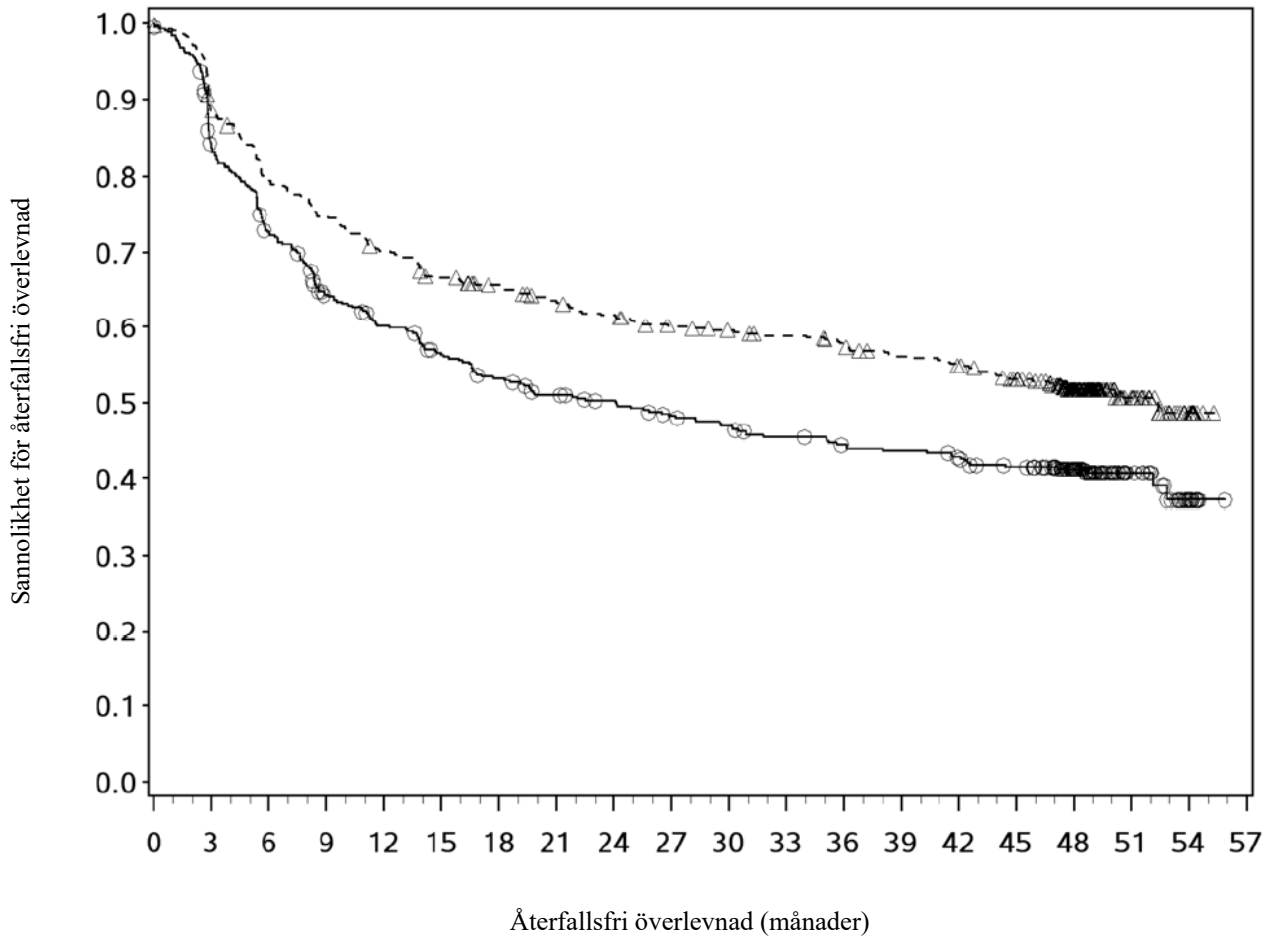
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Final förhandsspecificerad analys		
Återfallsfri överlevnad med minsta uppföljningstid 36 månader		
Händelser	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Riskkvot ^a		0,68
95 % KI		(0,56, 0,82)
p-värde		$p < 0,0001$
Medianvärde (95 % KI) månader	ej uppnått (38,67, ej uppnått)	24,87 (16,62, 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Återfallsfri överlevnad med minsta uppföljningstid 48 månader		
Händelser	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Riskkvot ^a		0,71
95 % KI		(0,60, 0,86)
Medianvärde (95 % KI) månader	52,37 (42,51, ej uppnått)	24,08 (16,56, 35,09)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Frekvens (95 % KI) vid 18 månader	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Frekvens (95 % KI) vid 36 månader	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Frekvens (95 % KI) vid 48 månader	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)
Final förhandsspecificerad analys Totalöverlevnad med minsta uppföljningstid 48 månader		
Händelser	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Riskkvot ^a		0,87
95,03 % KI		(0,66, 1,14)
p-värde		0,3148
Medianvärde (95 % KI) månader	ej uppnått	ej uppnått
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Frekvens (95 % KI) vid 18 månader	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Frekvens (95 % KI) vid 36 månader	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Frekvens (95 % KI) vid 48 månader	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Hämtad från stratifierad proportionell riskmodell

Med en minsta uppföljningstid på 36 månader, visade studien en statistiskt signifikant förbättring i återfallsfri överlevnad hos patienter som randomiserats till nivolumab armen jämfört med armen med ipilimumab 10 mg/kg. Fördelen i återfallsfri överlevnad visades genomgående för alla subgrupper, inklusive PD-L1 tumöruttryck, BRAF status och sjukdomsstadium. Med en minsta uppföljningstid på 48 månader, se i figur 9, visade studien fortsatt förbättring i återfallsfri överlevnad i nivolumab-armen jämfört med ipilimumab-armen. Fördelen i återfallsfri överlevnad bibehölls för alla subgrupper.

Figur 9: Återfallsfri överlevnad (CA209238)

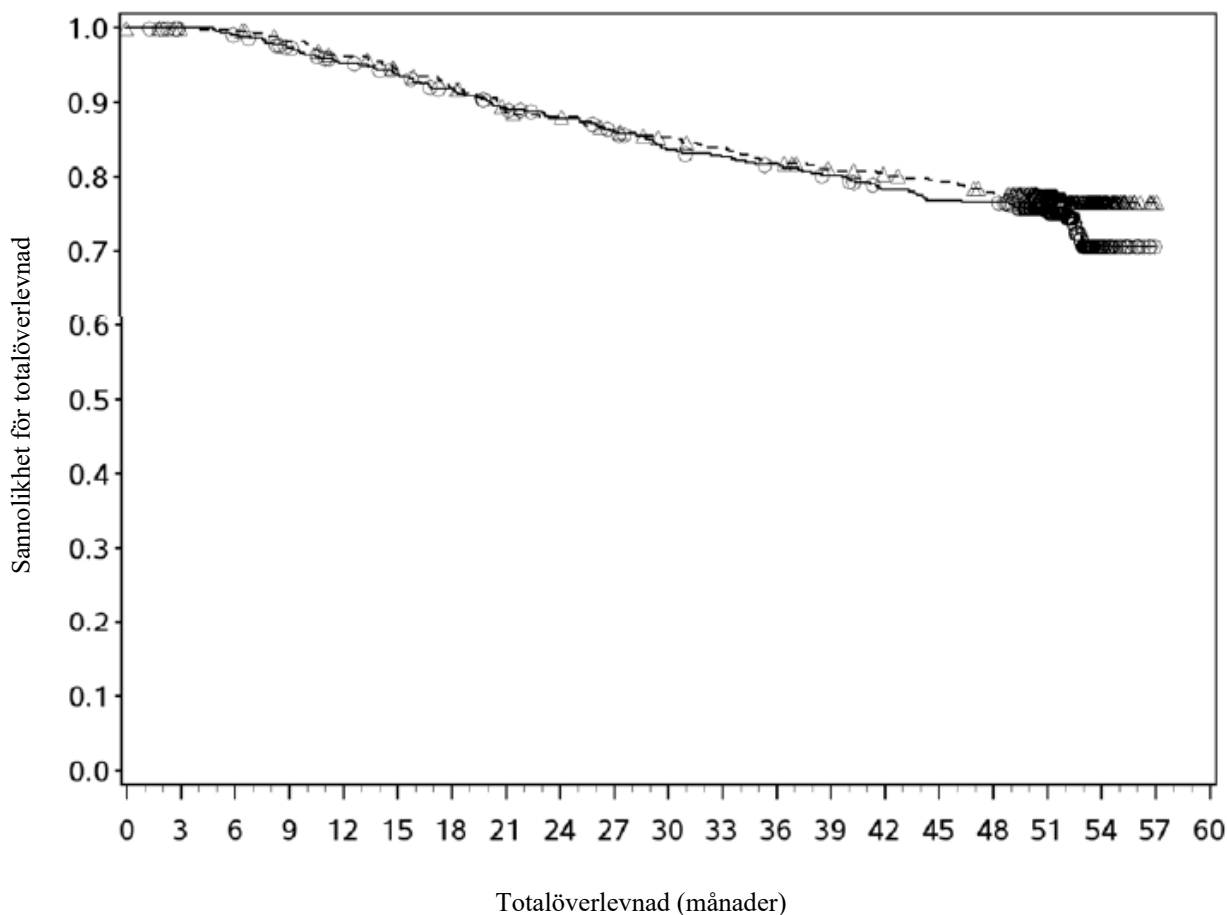


Antal patienter i studien

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

Figur 10: Totalöverlevnad (CA209238)



Antal patienter i studien

Nivolumab	453	450	447	438	427	416	405	388	383	373	366	359	350	341	337	332	324	237	45	1	0
Ipilimumab	453	447	442	430	416	407	395	382	373	363	350	345	340	333	322	316	315	218	40	0	0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Median totalöverlevnad, vid en minsta uppföljningstid på 48 månader, uppnåddes inte i någon grupp (riskkvot = 0,87, 95,03 % KI: 0,66, 1,14; p-värde: 0,3148), se figur 10. Resultatet för totalöverlevnad kan vara missvisande på grund av effekten av efterföljande effektiva behandlingar mot cancer.

Efterföljande systemisk behandling erhöles av 33 % respektive 42 % av patienterna i nivolumab- och ipilimumab-armen. Efterföljande immunterapi (inklusive anti-PD1-behandling, anti-CTLA-4-antikropp eller annan immunterapi) erhöles av 23 % respektive 34 % av patienterna i nivolumab- och ipilimumab-armen.

Livskvaliteten (QoL) vid behandling med nivolumab förblev stabil och nära de värden som sågs vid studiestart, fastställt av valida och tillförlitliga skalor som European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 och EQ-5D utility index och visual analog scale (VAS).

Icke-småcellig lungcancer

Neoadjuvant behandling av icke-småcellig lungcancer

Randomiserad, öppen fas 3-studie av nivolumab i kombination med platinabaserad kemoterapi jämfört med platinabaserad kemoterapi (CA209816)

Säkerhet och effekt för nivolumab i kombination med platinabaserad kemoterapi i 3 cykler utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209816). I studien ingick patienter med ECOG performance-status 0 eller 1, mätbar sjukdom (enligt RECIST-version 1.1) och vars tumörer var

resektabla, histologiskt bekräftat icke-småcellig lungcancer i stadium IB (≥ 4 cm), II eller IIIA (enligt 7:e upplagan av kriterierna för stadieindelning från AJCC/UICC, Union for International Cancer Control).

Följande urvalskriterier definierar patienter med hög risk för återfall som ingår i den terapeutiska indikationen och som återspeglar en patientpopulation med sjukdom i stadium II till IIIA enligt 7:e upplagan av AJCC/UICC-kriterier för stadieindelning: patienter med en tumörstorlek ≥ 5 cm, patienter med N1- eller N2-sjukdom (oavsett storlek på primärtumör), patienter med multipla tumörnoduli i antingen samma lob eller olika ipsilaterala lober, patienter med tumörer som är invasiva i bröstorgansstrukturerna (som direkt invaderar visceral pleura, parietal pleura, bröstväggen, diafragman, diafragmanerven, pleura mediastinalis, parietala delen av perikardium, mediastinum, hjärtat, de stora kärlen, trakea, recurrensnerven, esofagus, kotkroppen eller carina), tumörer som involverar huvudbronkerna, tumörer som är associerade med lungkollaps eller obstruktiv pneumonit som sträcker sig till den hilära regionen eller involverar hela lungan.

I studien ingick inte patienter som hade N2-status med tumörer som även invaderade mediastinum, hjärtat, de stora kärlen, trakea, recurrensnerven, esofagus, kotkroppen eller carina eller med separata tumörnoduli i en annan ipsilateral lob.

Patienter med icke-resektabel eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, kända EGFR-mutationer eller ALK-translokationer (testning för EGFR-mutationer eller ALK-translokationer var inte obligatoriskt vid studiestart), perifer neuropati av grad 2 eller högre, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression exkluderades från studien. Randomiseringen stratifierades utifrån tumöruttryck av PD-L1 (≥ 1 % jämfört med < 1 % eller ej kvantifierbar), sjukdomsstadium (IB/II jämfört med IIIA) och kön (man jämfört med kvinna). Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Tumörens PD-L1-uttryck fastställdes med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analys.

Totalt randomiserades 358 patienter till antingen nivolumab i kombination med platinabaserad kemoterapi ($n = 179$) eller platinabaserad kemoterapi ($n = 179$). Patienterna som fick nivolumab i kombination med kemoterapi fick 360 mg nivolumab administrerat intravenöst under 30 minuter i kombination med platinabaserad kemoterapi var 3:e vecka i upp till 3 cykler. Patienterna i kemoterapigruppen fick platinabaserad kemoterapi administrerad var 3:e vecka i upp till 3 cykler. Den platinabaserade kemoterapin bestod av prövarens val: 175 mg/m² eller 200 mg/m² paklitaxel och AUC 5 eller AUC 6 karboplatin (oavsett histologi), 500 mg/m² pemetrexed och 75 mg/m² cisplatin (icke-skivepitelhistologi) eller 1 000 mg/m² eller 1 250 mg/m² gemcitabin och 75 mg/m² cisplatin (skivepitelhistologi). I kemoterapigruppen var två ytterligare möjliga behandlingsregimer 25 mg/m² eller 30 mg/m² vinorelbin och 75 mg/m² cisplatin eller 60 mg/m² eller 75 mg/m² docetaxel och 75 mg/m² cisplatin (oavsett histologi).

Tumörutvärdering utfördes vid studiestart, inom 14 dagar efter operationen, var 12:e vecka efter operationen i 2 år, därefter var 6:e månad i 3 år och varje år i 5 år tills sjukdomsåterfall eller -progression. De primära effektmåten var händelsefri överlevnad (EFS) baserat på BICR-bedömning och patologisk komplett respons (pCR) enligt blindad, oberoende patologigranskning (BIPR). Totalöverlevnad var ett viktigt sekundärt effektmått och explorativa effektmått innefattade genomförbarhet för operation.

Karakteristika vid studiestart i ITT-populationen var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Medianåldern var 65 år (intervall: 34–84), 51 % av patienterna var ≥ 65 år, 7 % var ≥ 75 år och 50 % av patienterna var asiatiska, 47 % var vita och 71 % var män. Utgångsvärdet för ECOG performance-status var 0 (67 %) eller 1 (33 %), 50 % av patienterna hade PD-L1 ≥ 1 % och 43 % PD-L1 < 1 %, 5 % hade sjukdom i stadium IB, 17 % stadium IIA, 13 % stadium IIB och 64 % stadium IIIA, 51 % hade skivepitelhistologi, 49 % icke-skivepitelhistologi och 89 % var tidigare eller nuvarande rökare. Definitiv kirurgi utfördes på 83 % av patienterna som fick nivolumab i kombination med kemoterapi och på 75 % av patienterna i kemoterapigruppen. Adjuvant systemisk behandling gavs till 14,8 % av patienterna som fick nivolumab i kombination med kemoterapi och till 25 % av patienterna i kemoterapigruppen.

Vid den slutliga analysen avseende patologisk komplett respons och den förspecificerade interimanalysen avseende händelsefri överlevnad (minsta uppföljningstid 21 månader), hos alla randomiserade patienter, påvisades en statistiskt signifikant förbättring av patologisk komplett respons och händelsefri överlevnad för patienter som hade randomiserats att få nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi. Patologisk komplett respons uppnåddes hos 24 % i gruppen som fick nivolumab i kombination med kemoterapi och hos 2,2 % i gruppen som fick kemoterapi (skillnad för patologisk komplett respons 21,6, 99 % KI: 13,0, 30,3; oddskvot för patologisk komplett respons 13,9, 99 % KI: 3,49, 55,75; stratifierat p-värde < 0,0001). Händelsefri överlevnad var i median 31,6 månader i gruppen som fick nivolumab i kombination med kemoterapi och 20,8 månader i gruppen som fick kemoterapi (riskkvot = 0,63, 97,38 % KI: 0,43, 0,91; stratifierat logrank p-värde 0,0052). Riskkvoten för totalöverlevnad var 0,57 (99,67 % KI: 0,30, 1,07) för nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi.

Explorativ subgruppsanalys utifrån tumöruttryck av PD-L1 och sjukdomsstadium

De viktigaste effektresultaten för subgruppen av patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och sjukdomsstadium II–IIIa från en explorativ analys med en minsta uppföljningstid på 32,9 månader sammanfattas i tabell 15.

Tabell 15: Effektresultat för patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och sjukdomsstadium II–IIIa* (CA209816)

	nivolumab + kemoterapi (n = 81)	kemoterapi (n = 86)
Händelsefri överlevnad enligt BICR		
Händelser	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Riskkvot ^a (95 % KI)		0,49 (0,29, 0,83)
Medianvärde (månader) ^b (95 % KI)	ej uppnått (44,42, ej uppnått)	26,71 (13,40, ej uppnått)
Patologisk komplett respons enligt BIPR		
Responser	26 (32,1 %)	2 (2,3 %)
95 % KI ^c	(22,2, 43,4)	(0,3, 8,1)
Skillnad för pCR (95 % KI) ^d		29,8 % (19,0, 40,7)

^a Baserat på en ostratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^b Kaplan-Meier-uppskattning.

^c Baserat på Clopper- och Pearson-metoden.

^d Det tvåsidiga 95 %-konfidensintervallet för ovtad skillnad beräknades med Newcombe-metoden.

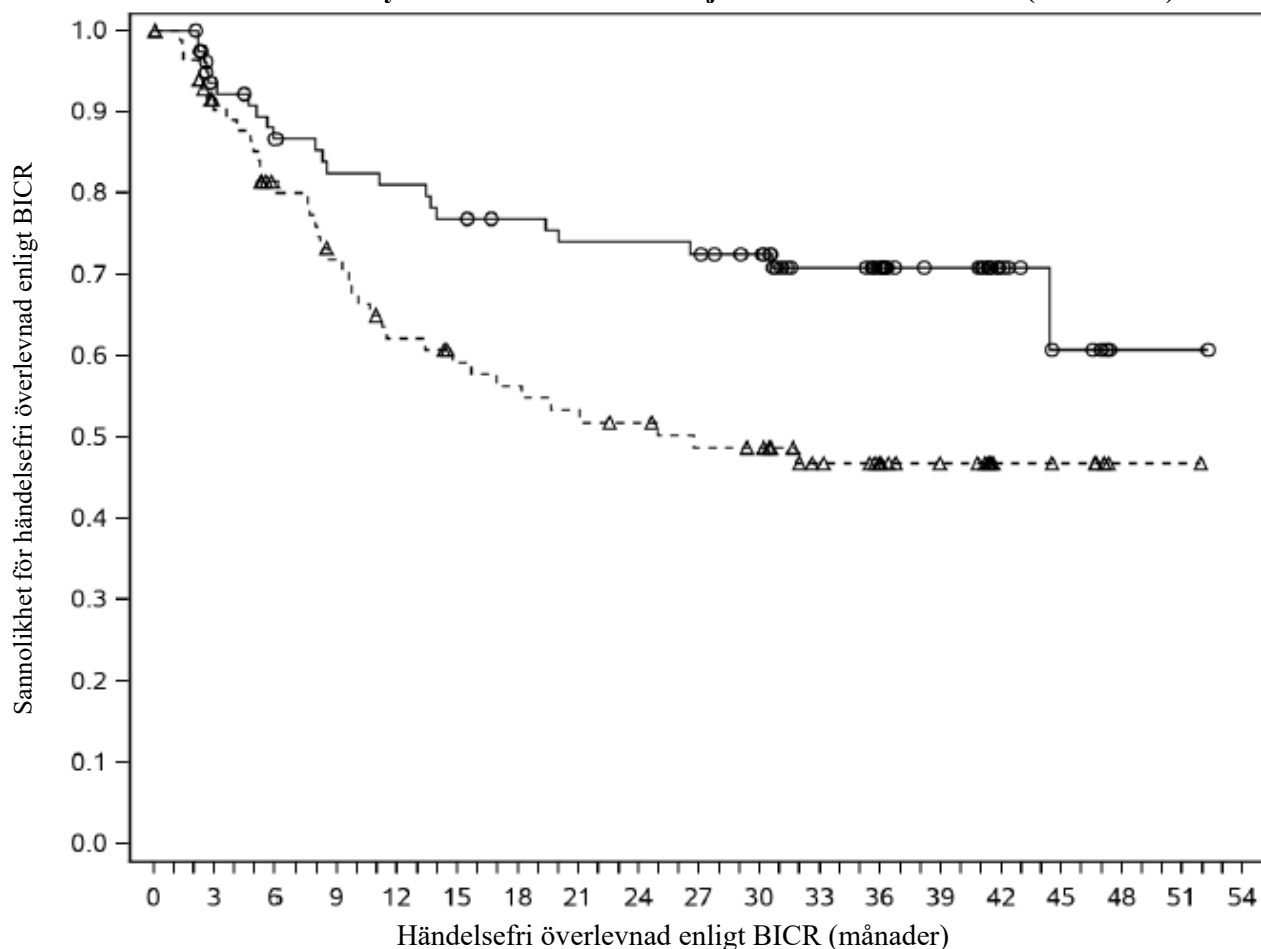
* Kriterier för stadiindelning från 7:e upplagan av AJCC/UICC.

Minsta uppföljningstid för händelsefri överlevnad var 32,9 månader, data cut-off: 6 september 2022

Data cut-off för patologisk komplett respons: 28 juli 2020

Kaplan-Meier-kurvorna för händelsefri överlevnad för subgruppen av patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och sjukdomsstadium II–IIIa, med en minsta uppföljningstid på 32,9 månader, visas i figur 11.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurvor för händelsefri överlevnad hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 \geq 1 % och sjukdomsstadium II–III A (CA209816)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

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

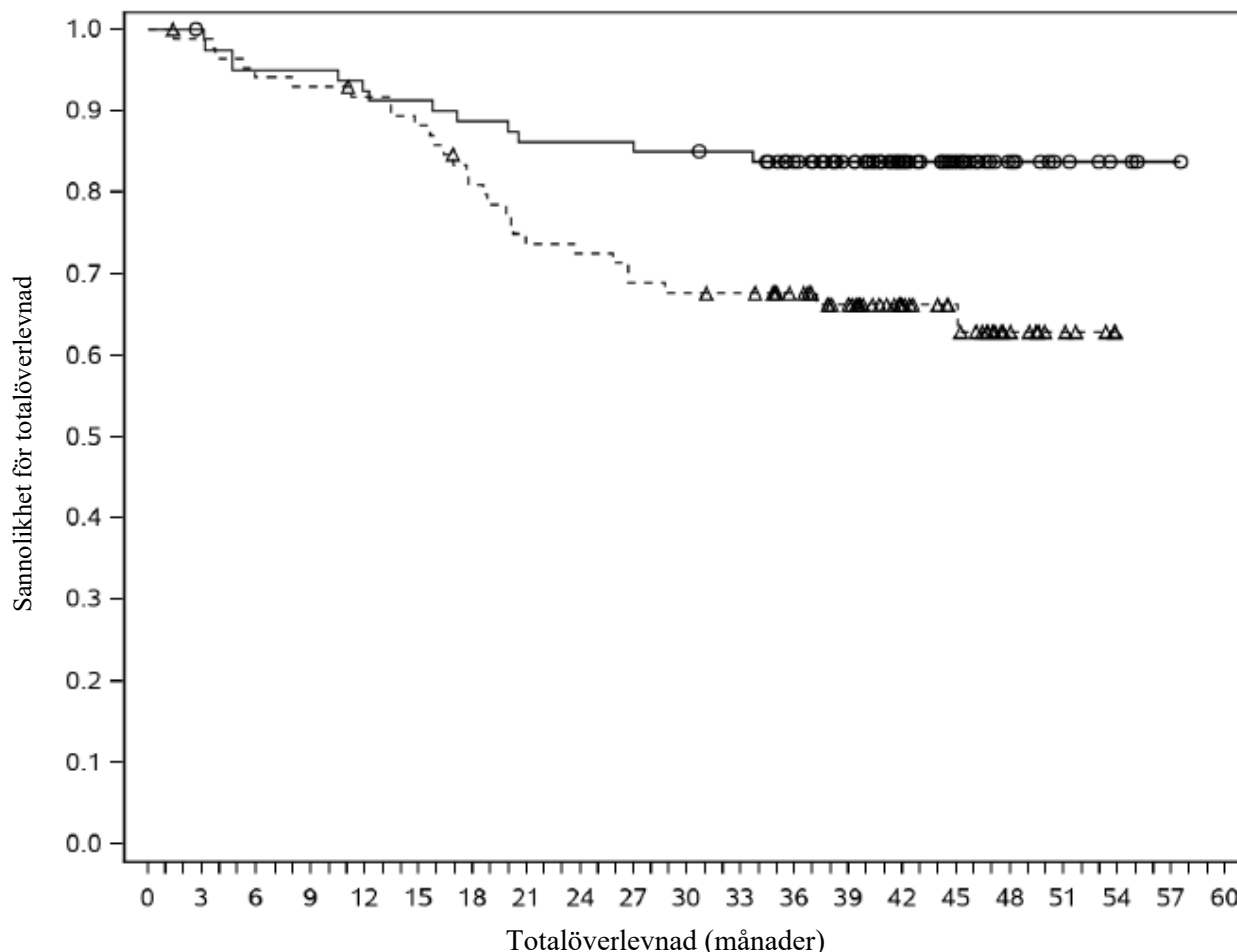
—○— Nivolumab + kemoterapi (händelser: 22/81), median och 95 % KI: ej uppnått (44,42, ej uppnått)

---△--- Kemoterapi (händelser: 39/86), median och 95 % KI: 26,71 (13,40, ej uppnått)

Baserad på data cut-off: 6 september 2022, minsta uppföljningstid 32,9 månader

Vid tidpunkten för den uppdaterade analysen avseende händelsefri överlevnad utfördes en interimanalys avseende totalöverlevnad (minsta uppföljningstid på 32,9 månader). Den explorativa, deskriptiva riskkvoten för totalöverlevnad hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 \geq 1 % och sjukdomsstadium II–III A var 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,83) för nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi. Kaplan-Meier-kurvorna för totalöverlevnad hos subgruppen av patienter med tumöruttryck av PD-L1 \geq 1 % och sjukdomsstadium II–III A, med en minsta uppföljningstid på 32,9 månader, visas i figur 12.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med tumöruttryck av PD-L1 ≥ 1 % och sjukdomsstadium II-IIIa (CA209816)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

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

—○— Nivolumab + kemoterapi (händelser: 13/81), median och 95 % KI: ej uppnått

---△--- Kemoterapi (händelser: 29/86), median och 95 % KI: ej uppnått

Baserad på data cut-off: 6 september 2022, minsta uppföljningstid 32,9 månader

Första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab och två cykler med platinabaserad kemoterapi jämfört med fyra cykler med platinabaserad kemoterapi (CA2099LA)

Säkerhet och effekt för nivolumab 360 mg var tredje vecka i kombination med ipilimumab 1 mg/kg var sjätte vecka och två cykler med platinabaserad kemoterapi utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA2099LA). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med histologiskt bekräftad icke-småcellig lungcancer av icke-skivepitel- eller skivepiteltyp i stadium IV eller återkommande (enligt version 7 av klassificeringssystemet från International Association for the Study of Lung Cancer), ECOG performance-status på 0 eller 1 och ingen tidigare anti-cancer-behandling (inklusive EGFR- och ALK-hämmare). Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status.

Patienter med sensibiliserande EGFR-mutationer eller ALK-translokationer, aktiva (obehandlade) hjärnmetastaser, karcinomatös meningit, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression exkluderades från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst två veckor innan inklusion och antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av

prednison < 10 mg dagligen eller motsvarande. Randomisering stratifierades utifrån histologi (skivepitel jämfört med icke-skivepitel), tumöruttryck av PD-L1 ($\geq 1\%$ jämfört med $< 1\%$) och kön (man jämfört med kvinna).

Totalt randomiserades 719 patienter till att få antingen nivolumab i kombination med ipilimumab och platinabaserad kemoterapi (n = 361) eller platinabaserad kemoterapi (n = 358). Patienter i armen som fick nivolumab i kombination med ipilimumab och platinabaserad kemoterapi fick nivolumab 360 mg administrerat intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i kombination med ipilimumab 1 mg/kg administrerat intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka och platinabaserad kemoterapi administrerad var tredje vecka i två cykler. Patienter i kemoterapiarmen fick platinabaserad kemoterapi administrerad var tredje vecka i fyra cykler; icke-skivepitel-patienter kunde få pemetrexed som underhållsbehandling.

För icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp bestod den platinabaserad kemoterapien av karboplatin (AUC 5 eller 6) och pemetrexed 500 mg/m², eller cisplatin 75 mg/m² och pemetrexed 500 mg/m², och för icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp av karboplatin (AUC 6) och paklitaxel 200 mg/m².

Behandling fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader. Behandlingen kunde fortsätta efter sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och prövaren ansåg att den gav klinisk nytta. Patienter som avbröt kombinationsbehandling på grund av en biverkning tillskriven ipilimumab hade möjlighet att fortsätta med nivolumab som monoterapi. Tumörutvärdering utfördes var 6 vecka efter första dosen under de första 12 månaderna, därefter var 12 vecka till sjukdomsprogression eller till att behandlingen avslutades.

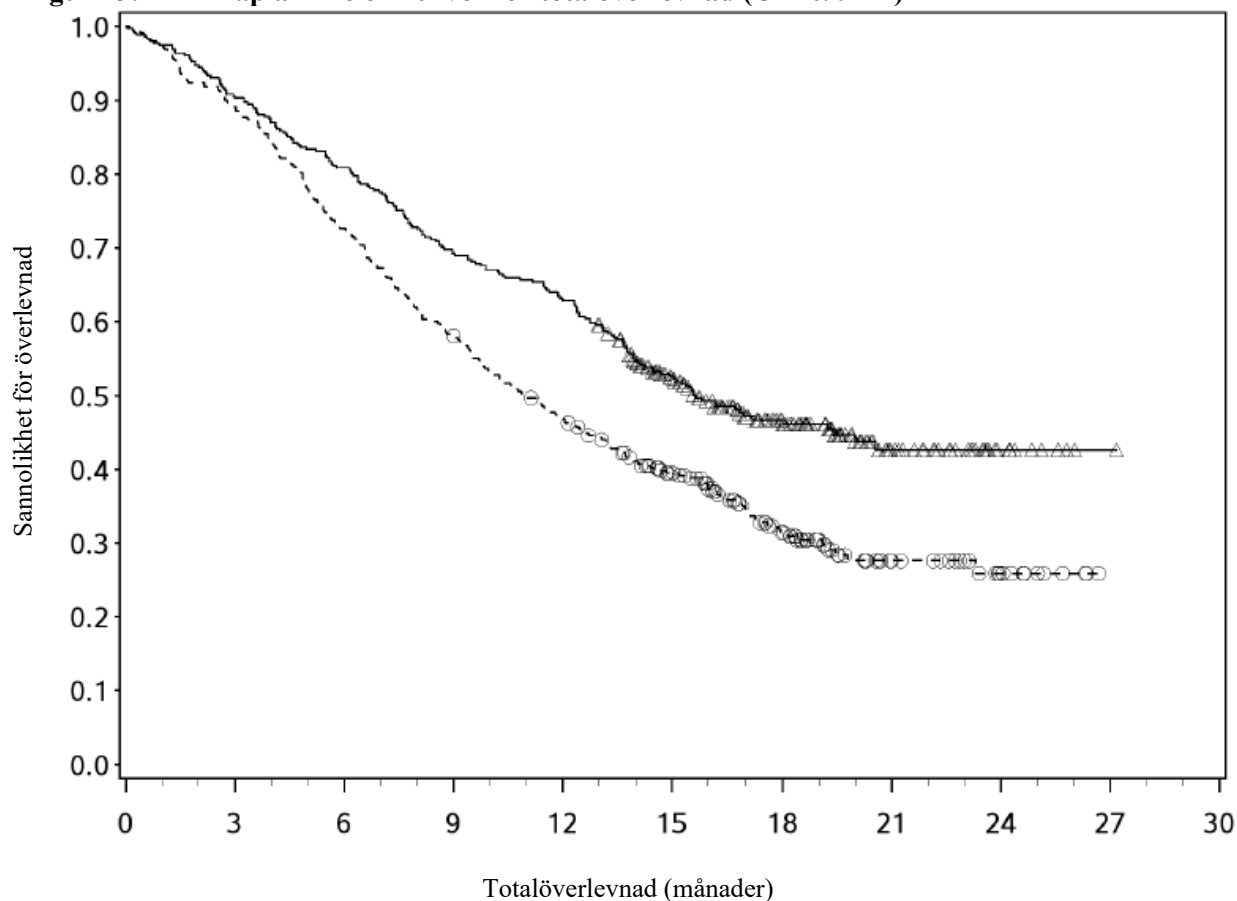
Karakteristika var balanserade i alla behandlingsgrupper vid studiestart av CA2099LA. Medianåldern var 65 år (intervall: 26–86) med 51 % ≥ 65 år och 10 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (89 %) och män (70 %). Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (31 %) eller 1 (68 %), 57 % av patienterna hade PD-L1 $\geq 1\%$ och 37 % PD-L1 $< 1\%$, 31 % hade en histologi av icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp och 69 % hade icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp, 17 % hade hjärnmetastaser och 86 % var tidigare/nuvarande rökare. Inga patienter hade tidigare fått behandling med immunterapi.

CA2099LA-studiens primära effektmått var totalöverlevnad (OS). Övriga effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv responsfrekvens (ORR) och varaktighet av respons (DOR) enligt BICR.

Studien visade en statistiskt signifikant fördel i totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens för patienter randomiserade till nivolumab i kombination med ipilimumab och platinabaserad kemoterapi jämfört med enbart platinabaserad kemoterapi vid den förhandsspecificerade interimanalysen när 351 händelser inträffat (87 % av det planerade antalet händelser för slutanalys). Minsta uppföljningstid för totalöverlevnad var 8,1 månader.

Effektresultaten visas i figur 13 (uppdaterad analys av totalöverlevnad med en minsta uppföljningstid på 12,7 månader) och tabell 16 (primär analys med en minsta uppföljningstid på 8,1 månader). En uppdaterad effektanalys utfördes när alla patienter hade en minsta uppföljningstid på 12,7 månader (se figur 13). Vid tidpunkten för denna analys var riskkvoten för totalöverlevnad 0,66 (95 % KI: 0,55, 0,80) och riskkvoten för progressionsfri överlevnad var 0,68 (95 % KI: 0,57, 0,82).

Figur 13: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA2099LA)



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Kemoterapi

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (händelser: 190/361), median och 95 % KI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Kemoterapi (händelser: 242/358), median och 95 % KI: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabell 16: Effektergebnat (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (n = 361)	kemoterapi (n = 358)
Totalöverlevnad		
Händelser	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Riskkvot (96,71 % KI) ^a		0,69 (0,55, 0,87)
Stratifierat log-rank-test p-värde ^b		0,0006
Median (månader) (95 % KI)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	80,9 (76,4,84,6)	72,3 (67,4,76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (n = 361)	kemoterapi (n = 358)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Risikvot (97,48 % KI) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Stratifierat log rank-test p-värde ^c		0,0001
Median (månader) ^d (95 % KI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Objektiv responsfrekvens^e		
(95 % KI)	136 (37,7 %) (32,7, 42,9)	90 (25,1 %) (20,7, 30,0)
Stratifierat CMH-test p-värde ^f		0,0003
Komplett respons (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Partiell respons (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Varaktighet av respons		
Medianvärde (månader) (95 % KI) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% med duration ≥ 6 månader ^g	74	41

^a Baserat på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^b p-värdet jämfördes med ett allokerat alfavärde på 0,0329 vid denna interimanalys.

^c p-värdet jämfördes med ett allokerat alfavärde på 0,0252 vid denna interimanalys.

^d Kaplan-Meier-uppskattning.

^e Andel med komplett eller partiell respons; KI baserad på Clopper och Pearson-metoden.

^f p-värdet jämfördes med ett allokerat alfavärde på 0,025 vid denna interimanalys.

^g Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar av varaktighet av respons.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Efterföljande systemisk behandling erhöles av 28,8 % av patienterna i kombinationsarmen och av 41,1 % av patienterna i kemoterapiarmen. Efterföljande immunterapi (inklusive anti-PD-1-behandling, anti-PD-L1-behandling och anti-CTLA-4-antikroppar) erhöles av 3,9 % av patienterna i kombinationsarmen och av 27,9 % av patienterna i kemoterapiarmen.

I studien CA2099LA visade en deskriptiv subgruppsanalys på en fördel i totalöverlevnad för patienter med skivepitel-histologi (HR [95 % KI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) och för patienter med icke-skivepitel-histologi (HR [95 % KI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492) som behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi, jämfört med de som behandlades med kemoterapi.

Tabell 17 sammanfattar effektresultat av totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens utifrån tumöruttryck av PD-L1 enligt förhandsspecificerade subgruppsanalyser.

Tabell 17: Effektnytt utifrån PD-L1-uttryck i tumören (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	kemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	kemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	kemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	kemo- terapi
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % - 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
Totalöverlevnad riskkvot (95 % KI)^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)	
Progressionsfri överlevnad riskkvot (95 % KI)^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)	
Objektiv responsfrekvens %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Riskkvot baserad på ostratifierad Cox-proportionell riskmodell.

Totalt 70 patienter med icke-småcellig lungcancer i åldern ≥ 75 år inkluderades i studien CA2099LA (37 patienter i armen som kombinerade nivolumab, ipilimumab och kemoterapi och 33 patienter i kemoterapi-armen). Inom denna subgrupp av studien observerades en riskkvot på 1,36 (95 % KI: 0,74, 2,52) för totalöverlevnad och en riskkvot på 1,12 (95 % KI: 0,64, 1,96) för progressionsfri överlevnad för nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi jämfört med kemoterapi. Den objektiva responsfrekvensen var 27,0 % i armen med nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi och 15,2 % i kemoterapiarmen. Fyrtiotre procent av patienterna i åldern ≥ 75 år avbröt behandlingen med nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi. Data för effekt och säkerhet för nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi är begränsade i denna patientpopulation.

I en subgruppsanalys observerades en minskad överlevnads fördel för nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi jämfört med kemoterapi hos patienter som aldrig rökt. På grund av det lilla antalet patienter kan dock inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Behandling av icke-småcellig lungcancer efter kemoterapi

Icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp

Randomiserad fas 3-studie jämfört med docetaxel (CA209017)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209017). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter en tidigare platinabaserad kemoterapi och hade en ECOG performance-status på 0 eller 1. Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom eller aktiva hjärnmetastaser exkluderas från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst 2 veckor innan enrolling och antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av prednison < 10 mg dagligen eller motsvarande.

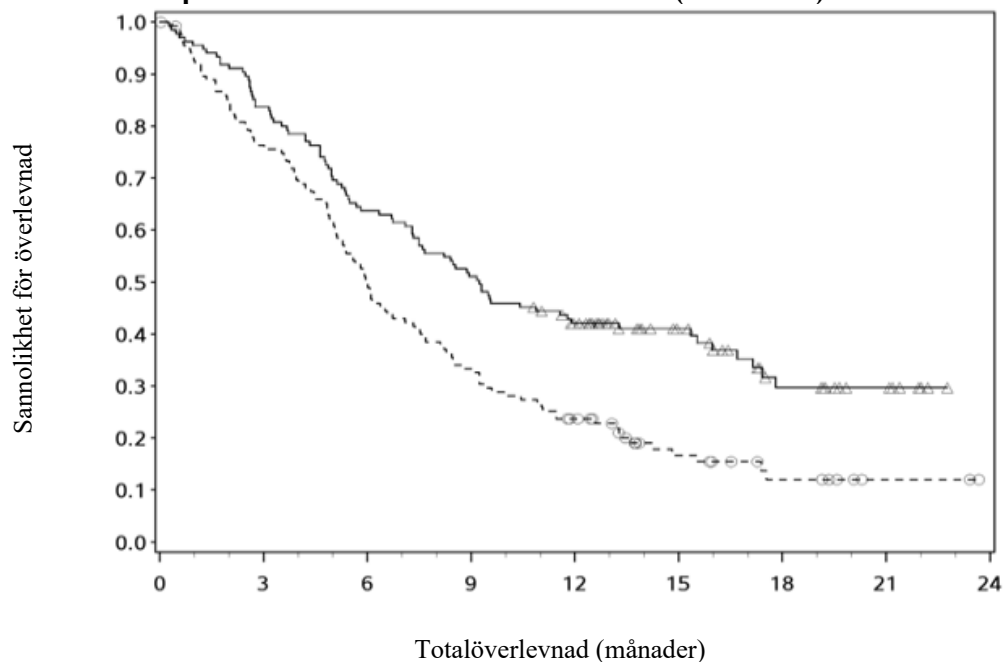
Totalt randomiserades 272 patienter till att få antingen 3 mg/kg nivolumab (n = 135) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller 75 mg/m² docetaxel (n = 137) var 3:e vecka. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering, enligt RECIST, version 1.1, utfördes 9 veckor efter randomisering och fortsatte därefter var 6:e vecka. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad. De sekundära effektmåtten var

prövarbedömd responsfrekvens och progressionsfri överlevnad. Dessutom utvärderades symtomförbättring och allmänna hälsotillståndet enligt Lung cancer symptom score (LCSS) genomsnittliga symtombörda index respektive EQ-5D Visual Analog Scale (EQ-VAS).

Patientkaraktistika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 63 år (intervall: 39–85) med 44 % \geq 65 år och 11 % \geq 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (93 %) och manliga (76 %). Trettioen procent hade progressiv sjukdom rapporterat som bästa respons på deras senaste behandling och 45 % erhöll nivolumab inom 3 månader efter senast avslutad behandling. Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (24 %) eller 1 (76 %).

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 14.

Figur 14: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA209017)



Antal patienter i studien

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (händelser: 86/135), median och 95 % KI: 9,23 (7,33, 13,27)
 ---○--- Docetaxel (händelser: 113/137), median och 95 % KI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerade fördelen i totalöverlevnad var genomgående för alla subgrupper av patienter. Överlevnadsvinst visades oavsett om patienterna hade tumörer som var PD-L1-negativa eller PD-L1-positiva (cut-off för uttryck på cellmembran var 1 %, 5 % eller 10 %). Emellertid har rollen av denna biomarkör (tumörens PD-L1-uttryck) inte fullt utvärderats. Vid en uppföljningstid på minst 62,6 månader, bibehölls fördelen i totalöverlevnad för alla subgrupper.

I studie CA209017 inkluderades ett begränsat antal patienter \geq 75 år (11 i nivolumabgruppen och 18 i docetaxelgruppen). Nivolumab visade numeriskt mindre effekt på totalöverlevnad (HR 1,85: 95 % KI: 0,76, 4,51), progressionsfri överlevnad (HR 1,76: 95 % KI: 0,77, 4,05) och total responsfrekvens (9,1 % jämfört med 16,7 %). Eftersom antalet patienter är så få kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Effektresultat visas i tabell 18.

Tabell 18: Effektresultat (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primär analys		
Uppföljningstid på minst 10,6 månader		
Totalöverlevnad		
Händelser	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Riskkvot		0,59
96,85 % KI		(0,43, 0,81)
p-värde		0,0002
Medianvärde (95 % KI) månader	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekräftad objektiv respons		
(95 % KI)	27 (20,0 %) (13,6, 27,7)	12 (8,8 %) (4,6, 14,8)
Odds kvot (95 % KI)		2,64 (1,27, 5,49)
p-värde		0,0083
Komplett respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Partiell respons (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sjukdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	Ej uppnått (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Riskkvot		0,62
95 % KI		(0,47, 0,81)
p-värde		< 0,0004
Mediantid (95 % KI) (månader)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
Uppdaterad analys		
Uppföljningstid på minst 24,2 månader		
Totalöverlevnad^a		
Händelser	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Riskkvot		0,62
95 % KI		(0,47, 0,80)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Bekräftad objektiv respons (95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺)
Progressionsfri överlevnad		
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	15,6 (9,7, 22,7)	Patienterna hade antingen progredierat, var censurerade eller uteblev från uppföljning
Uppdaterad analys Uppföljningstid på minst 62,6 månader		
Totalöverlevnad^a		
Händelser	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Risikkvot		0,62
95 % KI		(0,48, 0,79)
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Bekräftad objektiv respons (95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	25,2 (2,9–70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺)
Progressionsfri överlevnad		
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	9,4 (4,8, 15,8)	Patienterna hade antingen progredierat, var censurerade eller uteblev från uppföljning

^a Sex patienter (4 %) som randomiserades till docetaxel gick vid någon tidpunkt över till behandling med nivolumab.
“+” Anger att observationen är censurerad.

Frekvensen av sjukdomsrelaterade symtomförbättringar, mätt med LCSS, var likartad mellan nivolumabgruppen (18,5 %) och docetaxelgruppen (21,2 %). Genomsnittlig EQ-VAS ökade över tid för båda behandlingsgrupperna, vilket tyder på bättre övergripande hälsostatus för patienter som står kvar på behandlingen.

Enarmad fas 2-studie (CA209063)

Studie CA209063 var en enarmad, öppen studie på 117 patienter med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp efter två eller flera linjers behandling. I övrigt liknande inklusionskriterierna de för studie CA209017. Nivolumab 3 mg/kg visade en total responsfrekvens (ORR) på 14,5 % (95 % KI: 8,7–22,2 %), en medianöverlevnad på 8,21 månader (95 % KI; 6,05–10,9 månader) och en progressionsfri överlevnad (medianvärde) på 1,87 månader (95 % KI 1,77–3,15 månader). Den progressionsfria överlevnaden mättes med RECIST, version 1.1. Den uppskattade frekvensen för 1-års överlevnad var 41 %.

Enarmad fas 2-studie (CA209171)

Studie CA209171 var en enarmad, öppen studie med nivolumab som monoterapi för patienter med tidigare behandlad avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer. Säkerhet var det primära effektmåttet och effekt var ett sekundärt effektmått. Av de 811 behandlade patienterna hade 103 (13 %) ECOG performance-status 2, 686 (84 %) var < 75 år och 125 (15 %) var ≥ 75 år. Inga nya

säkerhetssignaler identifierades utifrån de behandlade patienterna och den övergripande säkerhetsprofilen för nivolumab var liknande mellan de olika subgrupperna. Effekresultat, som baserades på prövarbedömd total responsfrekvens (ORR), presenteras i tabell 19 nedan.

Tabell 19: Total responsfrekvens (ORR) baserad på responderande och utvärderingsbara patienter – totalt och per subgrupp (CA209171)

Resultat	Totalt	ECOG PS 2	< 75 år	≥ 75 år
N responderande/ N utvärderingsbara ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % KI ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a inkluderar konfirmerade and okonfirmerade responser, röntgenutvärdering var endast obligatoriskt vid vecka 8/9 och vecka 52.

^b Kompletts respons + Partiell respons, konfidensintervall baserat på Clopper-Pearson-metoden

Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp

Randomiserad fas 3-studie jämfört med docetaxel (CA209057)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209057). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter en tidigare platinabaserad kemoterapi, vilken kunde omfatta underhållsbehandling, och som hade en ECOG performance-status på 0 eller 1. Ytterligare en behandling med TKI tilläts för patienter med känd EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, symtomatisk interstitiell lungsjukdom eller aktiva hjärnmetastaser exkluderas från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst 2 veckor innan enrollment i studien och som antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av prednison eller motsvarande, < 10 mg per dag.

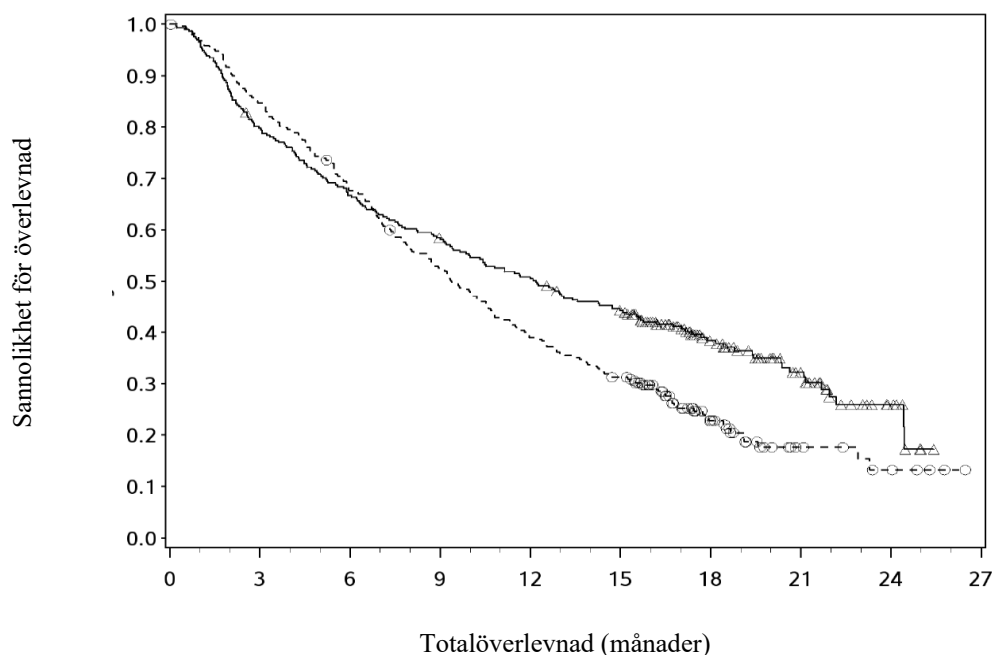
Totalt randomiserades 582 patienter till att få antingen 3 mg/kg nivolumab administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka (n = 292) eller 75 mg/m² docetaxel var 3:e vecka (n = 290). Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering genomfördes enligt RECIST version 1.1. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad. De viktigaste sekundära effektmåtten var prövarbedömd responsfrekvens och progressionsfri överlevnad. Ytterligare förhandsspecificerade subgruppsanalyser utfördes för att utvärdera effekten av tumörens PD-L1-uttryck vid förhåndsdefinierade nivåer på 1 %, 5 % och 10 %. Bedömningar av de diskreta intervallen för tumörens uttrycksnivå för PD-L1 togs inte med i dom på förhand specificerade analyserna då urvalet var för litet inom varje intervall.

Innan randomisering, samlades vävnadsprover från tumören systematiskt in för att kunna utföra planerade effektanalyser utifrån tumörens PD-L1-uttryck. Tumörens PD-L1-uttryck fastställdes med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analys.

Medianåldern var 62 år (intervall: 21–85) med 34 % ≥ 65 år och 7 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (92 %) och män (55 %). Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (31 %) eller 1 (69 %). Sjuttionio procent av patienterna var tidigare/nuvarande rökare.

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 15.

Figur 15: Kaplan-Meier kurvor för totalöverlevnad (CA209057)



Antal patienter i studien

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (händelser: 190/292), median och 95 % KI: 12,19 (9,66, 14,98)
 ---○--- Docetaxel (händelser: 223/290), median och 95 % KI: 9,36 (8,05, 10,68)

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad för patienter som randomiserats till nivolumab jämfört med docetaxel i den förhandsspecificerade interimanalysen när 413 händelser inträffat (93 % av de planerade antalet händelser för final analys). Effektergebnat visas i tabell 20.

Tabell 20: Effektergebnat (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Förhandsspecificerad interimanalys		
Uppföljningstid på minst 13,2 månader		
Totalöverlevnad		
Händelser	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Risikkvot ^a (95,92 % KI)		0,73 (0,59, 0,89)
p-värde ^b		0,0015
Medianvärde (95 % KI) månader	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bekräftad objektiv respons	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Oddsquot (95 % KI)		1,68 (1,07, 2,64)
p-värde		0,0246
Komplett respons (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Partiell respons (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabil sjukdom (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Riskkvot		0,92
95 % KI		(0,77, 1,11)
p-värde		0,3932
Medianvärde (95 % KI) (månader)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Uppdaterad analys		
Uppföljningstid på minst 24,2 månader		
Totalöverlevnad^c		
Händelser	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Riskkvot ^a		0,75
(95 % KI)		(0,63, 0,91)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Bekräftad objektiv respons	19,2 %	12,4 %
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Progressionsfri överlevnad		
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Uppdaterad analys Uppföljningstid på minst 62,7 månader		
Totalöverlevnad^d		
Händelser	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Risikkvot ^a (95 % KI)		0,70 (0,58, 0,83)
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Bekräftad objektiv respons (95 % KI)	19,5 % (15,1, 24,5)	12,4 % (8,8, 16,8)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	17,2 (1,8–70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ –33,4)
Progressionsfri överlevnad		
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	7,5 (4,5, 11,4)	Patienterna hade antingen progredierat, var censurerade eller uteblev från uppföljning

^a Hämtad från en stratifierad proportionell riskmodell.

^b P-värdet hämtas från ett log-rank-test stratifierat genom tidigare underhållsbehandling och behandlingsregim, motsvarande O'Brien-Fleming effektgräns för signifikant nivå är 0,0408.

^c Sexton patienter (6 %) som randomiserades till docetaxel gick vid någon tidpunkt över till behandling med nivolumab.

^d Sjutton patienter (6 %) som randomiserades till docetaxel gick vid någon tidpunkt över till behandling med nivolumab.

⁺⁺ Anger att observationen är censurerad.

Kvantifierbart PD-L1-uttryck i tumören uppmättes hos 79 % av patienterna i nivolumab-gruppen och hos 77 % i docetaxelgruppen. Nivån av tumörens PD-L1-uttryck var balanserat mellan de två behandlingsgrupperna (nivolumab jämfört med docetaxel) för varje förhandsdefinierad nivå av PD-L1-uttryck, ≥ 1 % (53 % jämfört med 55 %), ≥ 5 % (41 % jämfört med 38 %) eller ≥ 10 % (37 % jämfört med 35 %).

Patienter i nivolumab-gruppen hade, vid alla förhandsdefinierade nivåer av PD-L1 i tumören, en större sannolikhet för förbättrad överlevnad jämfört med docetaxel-gruppen, medan överlevnaden var jämförbar med docetaxel hos patienter med lågt eller inget uttryck av PD-L1 i tumören. Vad gäller responsfrekvens var ett ökat uttryck av PD-L1 förknippat med en högre responsfrekvens. Jämfört med hela populationen var varaktigheten av responsen (medianvärdet) längre med nivolumab jämfört med docetaxel för patienter utan PD-L1-uttryck (18,3 månader jämfört med 5,3 månader) samt för patienter med PD-L1-uttryck (16,0 månader jämfört med 5,6 månader).

Tabell 21 summerar resultat för responsfrekvens och totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck i tumören.

Tabell 21: Responsfrekvens och totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck i tumören (CA209057)

PD-L1-uttryck	nivolumab	docetaxel	
Responsfrekvens utifrån PD-L1-uttryck			
Uppföljningstid på minst 13,2 månader			
			Oddsquot (95 % KI)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % KI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % KI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % KI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % KI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1 % till < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % KI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % KI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10 % till < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95 % KI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % KI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95 % KI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % KI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
Totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck i tumören			
Uppföljningstid på minst 13,2 månader			
	Antal händelser (antal patienter)		Icke-stratifierad riskkvot (95 % KI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1 % till < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10 % till < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Uppdaterad analys			
Uppföljningstid på minst 24,2 månader			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Uppdaterad analys			
Uppföljningstid på minst 62,7 månader			
< 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 analys: resultaten ska tolkas med försiktighet eftersom storleken på subgruppen är liten och vid tidpunkten för analys, var testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx inte analytiskt validerat vid uttrycksnivån 10 % eller 50 %.

En högre andel patienter dog inom de första 3 månaderna i nivolumabgruppen (59/292, 20,2 %) jämfört med docetaxelgruppen (44/290, 15,2 %). Resultat från en post-hoc, exploratorisk multivariatanalys indikerar att nivolumab-behandlade patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, kombinerat med lägre (t.ex. < 50 %) eller inget uttryck av PD-L1 i tumören kan löpa en högre risk att avlida inom de första 3 månaderna.

I subgruppsanalyser, sågs ingen överlevnadsfördel jämfört med docetaxel för patienter som aldrig röktt eller vars tumörer hade EGFR-aktiverande mutationer, men med anledning av det låga antalet patienter kan inga definitiva slutsatser dras från dessa data.

Malignt pleuramesoteliom

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi (CA209743)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg varannan vecka i kombination med ipilimumab 1 mg/kg var sjätte vecka utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209743). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med histologiskt bekräftad och tidigare obehandlad malignt

pleuramesoteliom med epitelioid eller icke-epitelioid histologi, ECOG performance-status på 0 eller 1 och ingen palliativ strålbehandling inom 14 dagar före första behandlingen i studien. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status.

Patienter med primitivt peritonealt, perikardiellt eller tunica vaginalis mesoteliom, testikelmesoteliom, interstitiell lungsjukdom, aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppression eller hjärnmetastaser (såvida de inte opererats bort eller behandlats med stereotaktisk strålbehandling och inte vidareutvecklats inom 3 månader före studiestart) exkluderades från studien. Randomiseringen stratifierades med avseende på histologi (epitelioid respektive sarkomatoid eller blandade histologiska subtyper) och kön (man jämfört med kvinna).

Totalt randomiserades 605 patienter till att få antingen nivolumab i kombination med ipilimumab (n = 303) eller kemoterapi (n = 302). Patienter i armen som fick nivolumab i kombination med ipilimumab fick nivolumab 3 mg/kg administrerat intravenöst under 30 minuter varannan vecka i kombination med ipilimumab 1 mg/kg administrerat intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka i upp till 2 år. Patienter i kemoterapiarmen fick kemoterapi i upp till 6 cykler (varje cykel var 21 dagar). Kemoterapin bestod av cisplatin 75 mg/m² och pemetrexed 500 mg/m² eller karboplatin 5 AUC och pemetrexed 500 mg/m².

Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader. Behandlingen kunde fortsätta efter sjukdomsprogression om patienten var kliniskt stabil och prövaren ansåg att den fortfarande gav klinisk nytta. Patienter som avbröt kombinationsbehandling på grund av en biverkning tillskriven ipilimumab hade möjlighet att fortsätta med nivolumab som monoterapi. Tumörutvärdering utfördes var 6:e vecka efter första dosen under de första 12 månaderna, därefter var 12:e vecka till sjukdomsprogression eller till att behandlingen avslutades.

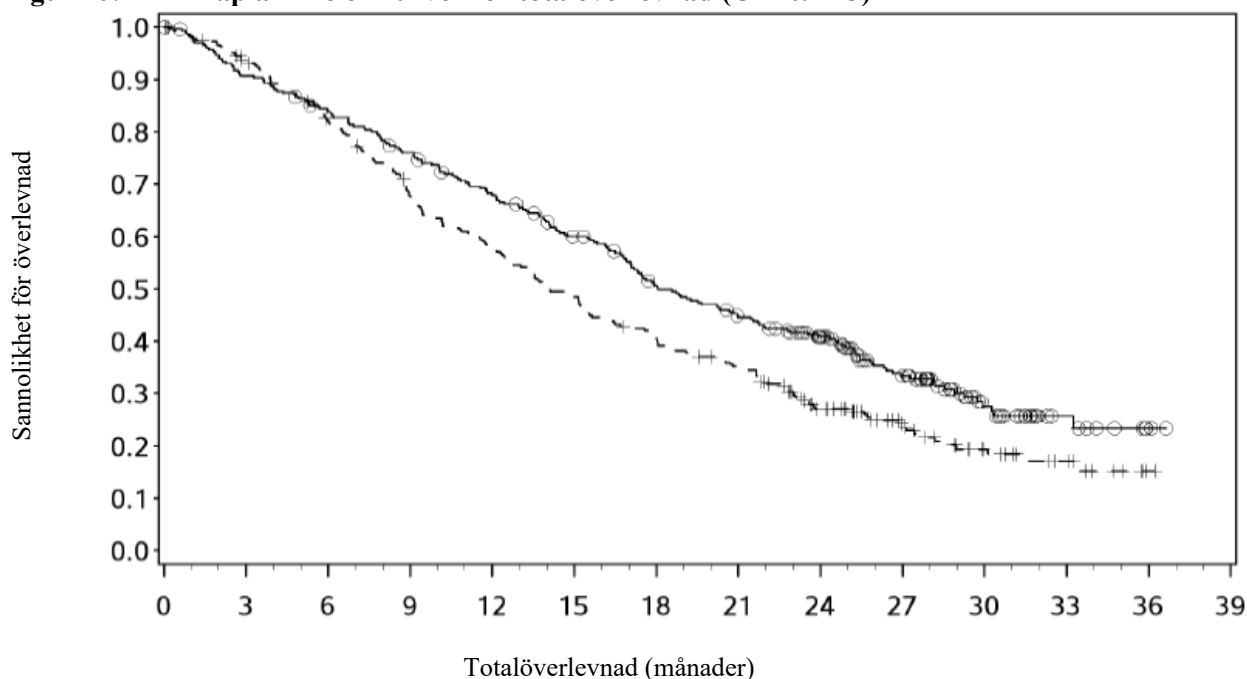
Patientkaraktistika var över lag balanserade i alla behandlingsgrupper vid studiestart av CA209743. Medianåldern var 69 år (intervall: 25–89) med 72 % ≥ 65 år och 26 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (85 %) och män (77 %). Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (40 %) eller 1 (60 %), 80 % av patienterna hade PD-L1 ≥ 1 % och 20 % PD-L1 < 1 %, 75 % hade epitelioid och 25 % hade icke-epitelioid histologi.

CA209743-studiens primära effektmått var totalöverlevnad (OS). De viktigaste sekundära effektmåtten var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv responsfrekvens (ORR) och varaktighet av respons (DOR) enligt Blinded Independent Central Review (BICR) enligt modifierade RECIST-kriterier för pleuralt mesoteliom. En deskriptiv analys av dessa sekundära effektmått visas i tabell 22.

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad för patienter randomiserade till nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi vid den förhandsspecificerade interimsanalysen när 419 händelser hade inträffat (89 % av de planerade antalet händelser för slutlig analys). Minsta uppföljningstid för totalöverlevnad var 22 månader.

Effektresultaten visas i figur 16 och tabell 22.

Figur 16: Kaplan-Meier kurvor för totalöverlevnad (CA209743)



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapi

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (händelser: 200/303), median och 95 % KI: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Kemoterapi (händelser: 219/302), median och 95 % KI: 14,09 (12,45, 16,23)

Tabell 22: Effektresultat (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterapi (n = 302)
Totalöverlevnad		
Händelser	200 (66 %)	219 (73 %)
Riskkvot (96,6 % KI) ^a		0,74 (0,60, 0,91)
Stratifierat log rank-test p-värde ^b		0.002
Medianvärde (månader) ^c (95 % KI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader ^c	41 % (35,1, 46,5)	27 % (21,9, 32,4)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	218 (72 %)	209 (69 %)
Riskkvot (95 % KI) ^a		1,0 (0,82, 1,21)
Medianvärde (månader) ^c (95 % KI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterapi (n = 302)
Objektiv responsfrekvens	40 %	43 %
(95 % KI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Komplett respons (CR)	1,7 %	0
Partiell respons (PR)	38 %	43 %
Varaktighet av respons		
Medianvärde (månader) ^c	11,0	6,7
(95 % KI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

^a Stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^b p-värdet jämfördes med ett allokerat alfavärde på 0,0345 vid denna interimanalys.

^c Kaplan-Meier-uppskattning.

Efterföljande systemisk behandling erhöles av 44,2 % av patienterna i kombinationsarmen och av 40,7 % av patienterna i kemoterapiarmen. Efterföljande immunterapi (inklusive behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1- och anti-CTLA-4-antikroppar) erhöles av 3,3 % av patienterna i kombinationsarmen och 20,2 % av patienterna i kemoterapiarmen.

Tabell 23 sammanfattar effektresultaten av totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens utifrån histologi i förhandspecificerade subgruppsanalyser.

Tabell 23: Effektresultat utifrån histologi (CA209743)

	Epitelioid (n = 471)		Icke-epitelioid (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kemoterapi (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kemoterapi (n = 67)
Totalöverlevnad				
Händelser	157	164	43	55
Riskkvot (95 % KI) ^a		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Medianvärde (månader) (95 % KI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Progressionsfri överlevnad				
Riskkvot (95 % KI) ^a		1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)
Medianvärde (månader) (95 % KI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Objektiv responsfrekvens	38,6 %	47,2 %	43,3 %	26,9 %
(95 % KI) ^b	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
Varaktighet av respons	8,44	6,83	24,02	4,21
Medianvärde (månader) (95 % KI) ^c	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, N.A.)	(2,79, 7,03)

^a Riskkvot baserat på en ostratifierad Cox-proportionell riskmodell.

- ^b Konfidensintervall baserat på Clopper-och Pearson-metoden.
^c Medianvärde beräknad med Kaplan-Meier-metoden.

Tabell 24 sammanfattar effektresultaten av totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad och objektiv responsfrekvens utifrån utgångsvärdet av tumöruttrycket av PD-L1 i förhandspecificerade subgruppsanalyser.

Tabell 24: Effektresultat utifrån tumöruttryck av PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kemoterapi (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kemoterapi (n = 219)
Totalöverlevnad				
Händelser	40	58	150	157
Riskkvot (95 % KI) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Medianvärde (månader) (95 % KI) ^b	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Progressionsfri överlevnad				
Riskkvot (95 % KI) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Medianvärde (månader) (95 % KI) ^b	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
Objektiv responsfrekvens (95 % KI) ^c	21,1 % (11,4, 33,9)	38,5 % (27,7, 50,2)	43,5 % (37,1, 50,2)	44,3 % (37,6, 51,1)

^a Riskkvot baserat på en ostratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^b Medianvärde beräknad med Kaplan-Meier-metoden.

^c Konfidensintervall baserat på Clopper-och Pearson-metoden.

Totalt inkluderades 157 patienter ≥ 75 år med malignt pleuramesoteliom i studien CA209743 (78 i armen som kombinerade nivolumab med ipilimumab och 79 i kemoterapiarmen). I denna subgrupp var riskkvoten för totalöverlevnad 1,02 (95 % KI: 0,70, 1,48) för nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi. Patienter som var 75 år eller äldre uppvisade en högre frekvens av allvarliga biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkningar jämfört med alla patienter som fick nivolumab i kombination med ipilimumab (se avsnitt 4.8). På grund av att subgruppsanalysen var exploratorisk kan dock ingen definitiv slutsats dras.

Njurcellscancer

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab som monoterapi jämfört med everolimus (CA209025)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av avancerad njurcellscancer med en klarcellig komponent utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209025). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter en eller två tidigare behandlingar med angiogeneshämmare och inte genomgått fler än totalt 3 tidigare systemiska behandlingar. Patienter behövde ha ett värde på Karnofskys skattningsskala (KPS) ≥ 70 %. Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med tidigare eller samtidigt förekommande hjärnmetastaser, tidigare behandling med hämmare av mTOR (mammalian target of

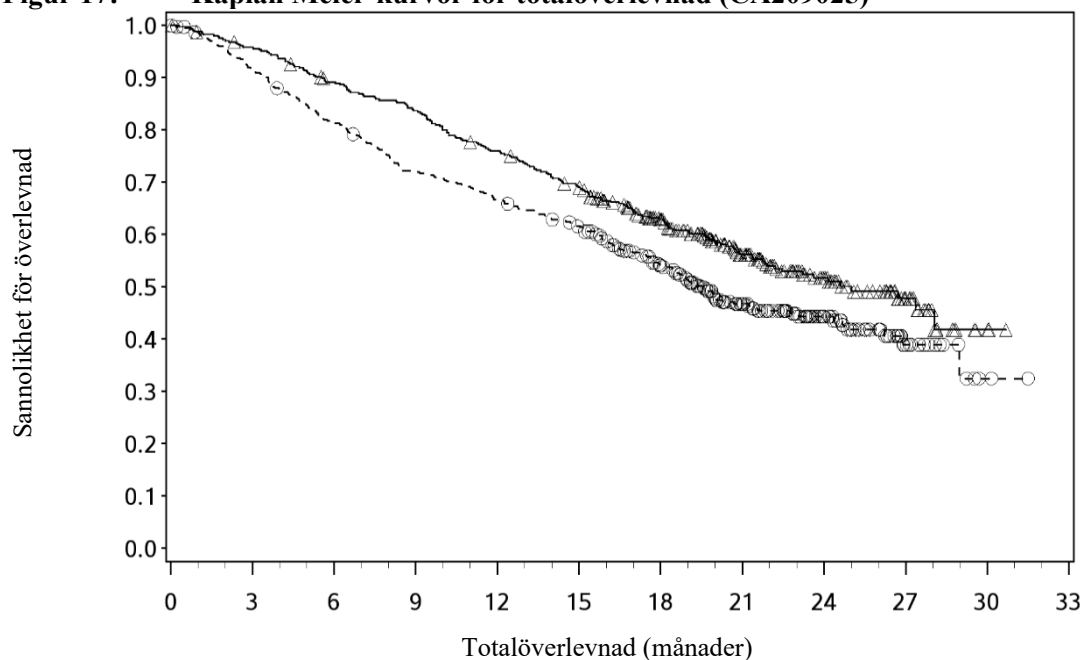
rapamycin), aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 821 patienter till att få antingen 3 mg/kg nivolumab (n = 410) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller 10 mg everolimus (n = 411) per dag, administrerat oralt. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. De första tumörutvärderingarna gjordes 8 veckor efter randomisering och fortsatte var åttonde vecka under det första året och därefter var tolfte vecka tills sjukdomsprogress eller behandlingen inte längre tolererades, beroende på vilket som inträffade sist. Tumörutvärderingar fortsatte efter att behandlingen satts ut hos patienter där behandlingen sattes ut av andra anledningar än sjukdomsprogression. Behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST, version 1.1, tilläts om prövaren bedömde att patienten tolererade och hade en klinisk nytta av studieläkemedlet. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad. De sekundära effektmåten inkluderade prövarbedömd objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad.

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 62 år (intervall: 18–88) med 40 % \geq 65 år och 9 % \geq 75 år. Majoriteten av patienterna var män (75 %) och vita (88 %), alla riskgrupper enligt Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (MSKCC) var representerade, och 34 % respektive 66 % av patienterna hade vid studiestart ett värde på Karnofskys skattningsskala 70 till 80 % respektive 90 till 100 %. Majoriteten av patienterna (72 %) hade fått 1 tidigare behandling med angiogeneshämmare. Mediantiden från initial diagnos till randomisering var 2,6 år i både nivolumabgruppen och everolimusgruppen. Medianlängden på behandlingen var 5,5 månader (intervall: 0–29,6⁺ månader) hos nivolumabbehandlade patienter och 3,7 månader (intervall: 6 dagar–25,7⁺ månader) hos everolimusbehandlade patienter. Nivolumab-behandling fortsatte efter progression hos 44 % av patienterna.

Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 17.

Figur 17: Kaplan Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA209025)



Antal patienter i studien

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
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 (händelser: 183/410), median och 95 % KI: 25,00 (21,75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (händelser: 215/411), median och 95 % KI: 19,55 (17,64, 23,06)

Studien visade en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad för patienter som randomiserades till nivolumab jämfört med everolimus i den förhandsspecificerade interimanalysen när 398 händelser hade inträffat (70 % av de planerade antalet händelser för slutlig analys) (tabell 25 och figur 17).

Fördel i totalöverlevnad observerades oberoende av nivån av PD-L1-uttryck i tumören.

Effektresultat visas i tabell 25.

Tabell 25: Effektresultat (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Totalöverlevnad		
Händelser	183 (45 %)	215 (52 %)
Riskvot		0,73
98,52 % KI		(0,57, 0,93)
p-värde		0,0018
Medianvärde (95 % KI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Vid 12 månader	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Objektiv respons	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95 % KI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Oddsquot (95 % KI)	5,98 (3,68, 9,72)	
p-värde	< 0,0001	
Komplett respons (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Partiell respons (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabil sjukdom (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	11,99 (0,0–27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ –22,2 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	3,5 (1,4–24,8)	3,7 (1,5–11,2)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Risquot	0,88	
95 % KI	(0,75, 1,03)	
p-värde	0,1135	
Medianvärde (95 % KI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

"+" anger en censurerad observation

NE = icke uppskattningsbar

Mediantiden till debut av objektiv respons var 3,5 månader (intervall: 1,4–24,8 månader) efter insättning av nivolumab. Fyrtionio (47,6 %) av de patienter som svarade på behandlingen hade pågående respons med en varaktighet från 0,0–27,6⁺ månader.

Totalöverlevnad kan åtföljas av en förbättring över tid i sjukdomsrelaterade symtom och icke-sjukdomsspecifik livskvalité (QoL) som utvärderades med hjälp av giltiga och tillförlitliga skalor från Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) och EuroQoL EQ-5D. En tydlig meningsfull förbättring av symtom (MID = 2 punkters förändring i FKSI-DRS-värde; $p < 0,001$) och tid till förbättring (HR = 1,66 (1,33, 2,08) $p < 0,001$) var signifikant bättre för patienter i nivolumabgruppen. Även om båda grupperna i studien fick aktiv behandling bör QoL-datan tolkas med försiktighet mot bakgrund av den öppna studiedesignen.

Säkerhetsstudie fas 3b/4 (CA209374)

Det finns ytterligare data avseende säkerhet och deskriptiv effekt från studien CA209374, en öppen säkerhetsstudie i fas 3b/4 med nivolumab som monoterapi (240 mg varannan vecka) vid behandling av patienter med avancerad eller metastaserad njurcellscancer (n = 142), inklusive 44 patienter med icke-klarcellig histologi.

Hos patienter med icke-klarcellig histologi, med en minsta uppföljningstid på 16,7 månader, var den objektiva responsfrekvensen 13,6 % och responsens varaktighet 10,2 månader. Klinisk aktivitet sågs oavsett tumörens PD-L1-uttryck.

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med sunitinib (CA209214)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg för behandling av avancerad/metastaserande njurcellscancer utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209-214). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med tidigare obehandlad, avancerad eller metastaserande, njurcellscancer med en klarcellig komponent. Populationen för det primära

effektmaßttet inkluderade patienter med intermediär/dålig prognos med minst 1 eller fler av 6 prognostiska faktorer enligt IMDC kriterier (International Metastatic RCC Database Consortium) (mindre än ett år från tidpunkten för initial diagnos av njurcellscarcinom till randomisering, ett värde på Karnofskys skattningsskala < 80 %, hemoglobin lägre än lägsta gränsen för normal, korrigerat kalcium högre än 10 mg/dl, blodplättar och absolut neutrofilantal högre än den övre gränsen för normalt). Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med ett värde på Karnofskys skattningsskala < 70 % och patienter med tidigare eller samtidigt förekommande hjärnmetastas, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från studien. Patienter stratifierades med avseende på IMDC prognostisk status och region.

Totalt 1096 patienter randomiserades i studien, varav 847 patienter med intermediär/dålig prognos och de fick antingen (n = 425) nivolumab 3 mg/kg administrerad intravenöst under 60 minuter i kombination med ipilimumab 1 mg/kg administrerad intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i 4 doser följt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg varannan vecka eller (n = 422) sunitinib 50 mg dagligen administrerad oralt under 4 veckor följt av 2 veckors uppehåll vid varje cykel. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. De första tumörutvärderingarna gjordes 12 veckor efter randomisering och fortsatte var 6:e vecka under det första året och därefter var 12:e vecka tills sjukdomsprogression eller utsättande av behandling, beroende på vilket som inträffade sist. Behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST, version 1.1, tilläts om prövaren bedömde att patienten tolererade behandlingen och hade en klinisk nytta av studieläkemedlet. Primärt effektmaßtt var totalöverlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR) och progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR hos patienter med intermediär/dålig prognos.

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 61 år (intervall: 21–85) med 38 % ≥ 65 år och 8 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var män (73 %) och vita (87 %), och 31 % och 69 % av patienterna hade vid studiestart ett värde på Karnofskys skattningsskala 70 till 80 % respektive 90 till 100 %. Mediantiden från initial diagnos till randomisering var 0,4 år hos både gruppen med nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg och med sunitinib. Medianlängden för behandlingen var 7,9 månader (intervall: 1 dag–21,4⁺ månader) hos patienter behandlade med nivolumab i kombination med ipilimumab och 7,8 månader (intervall: 1 dag–20,2⁺ månader) hos sunitinibbehandlade patienter. Behandlingen med nivolumab med ipilimumab fortsatte efter progression hos 29 % av patienterna.

Effektresultaten för patienter med intermediär/dålig prognos visas i tabell 26 (primär analys med en minsta uppföljningstid på 17,5 månader och uppdaterad analys med en minsta uppföljningstid på 60 månader) och i figur 18 (minsta uppföljningstid 60 månader).

Resultat för totalöverlevnad vid en ytterligare deskriptiv analys utförd vid en uppföljning på minst 60 månader överensstämmer med den primära analysen

Tabell 26: Effektresultat hos patienter med intermediär/dålig prognos (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primär analys uppföljningstid på minst 17,5 månader		
Totalöverlevnad		
Händelser	140 (33 %)	188 (45 %)
Riskkvot ^a		0,63
99,8 % KI		(0,44, 0,89)
p-värde ^{b, c}		< 0,0001
Medianvärde (95 % KI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Vid 12 månader	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Riskkvot ^a		0,82
99,1 % KI		(0,64, 1,05)
p-värde ^{b,h}		0,0331
Medianvärde (95 % KI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Bekräftad objektiv respons (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % KI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI) ^d		16,0 (9,8, 22,2)
p-värde ^{e,f}		< 0,0001
Komplett respons (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Partiell respons (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabil sjukdom (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)^g		
Månader (intervall)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (11,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Uppdaterad analys* Uppföljningstid på minst 60 månader		
Totalöverlevnad		
Händelser	242 (57 %)	282 (67 %)
Riskkvot ^a		0,68
95 % KI		(0,58, 0,81)
Medianvärde (95 % KI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 24 månader	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Vid 36 månader	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Vid 48 månader	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Vid 60 månader	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Riskkvot ^a		0,73
95 % KI		(0,61, 0,87)
Medianvärde (95 % KI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Bekräftad objektiv respons (BICR)	179 (42,1 %)	113 (26,8 %)
(95 % KI)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI) ^{d,e}	16,2 (10,0, 22,5)	
Komplett respons (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Partiell respons (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabil sjukdom (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)^g		
Månader (intervall)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Baserad på en stratifierad proportionell riskmodell.

^b Baserad på ett stratifierat log-rank test.

^c p-värde är jämfört mot alfa 0,002 för att uppnå statistisk signifikans.

^d Stratajusterad skillnad.

^e Baserad på stratifierat DerSimonian-Laird test.

^f p-värde är jämfört mot alfa 0,001 för att uppnå statistisk signifikans.

^g Beräknat med Kaplan-Meier metoden.

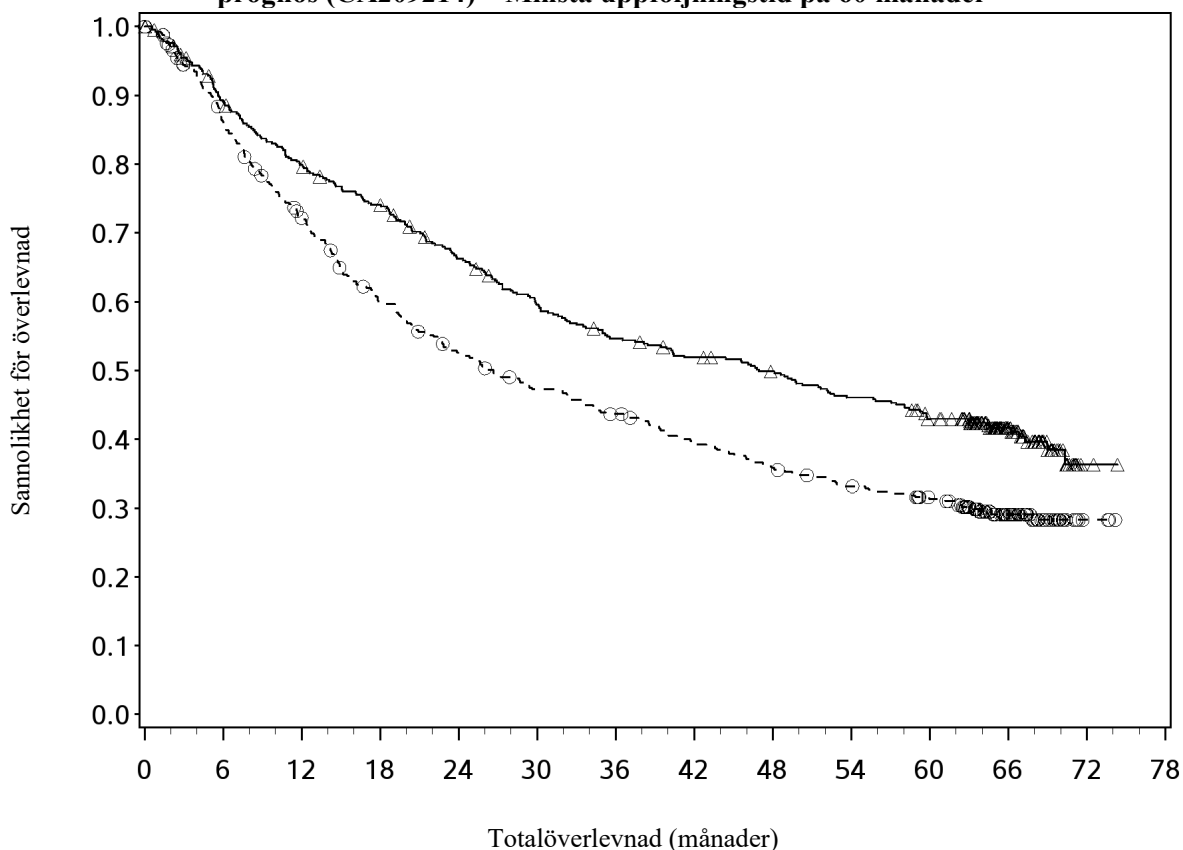
^h p-värde är jämfört mot alfa 0,009 för att uppnå statistisk signifikans.

^{+,+} anger en censurerad observation.

NE = icke uppskattningsbar

* Deskriptiv analys baserad på data cut-off: 26 februari 2021.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med intermediär/dålig prognos (CA209214) – Minsta uppföljningstid på 60 månader



Antal patienter i studien

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 (händelser: 242/425), medianvärde och 95,0 % KI: 46,95 (35,35, 57,43)
 ---○--- Sunitinib (händelser: 282/422), medianvärde och 95,0 % KI: 26,64 (22,08, 33,54)

En uppdaterad deskriptiv analys av totalöverlevnad utfördes när alla patienter hade en minsta uppföljningstid på 24 månader. Vid tidpunkten för denna analys var riskkvoten 0,66 (99,8 % KI 0,48–0,91) med 166/425 händelser i kombinationsarmen och 209/422 händelser i sunitinib-armen. Hos patienter med intermediär/dålig prognos sågs fördel i totalöverlevnad för nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med sunitinib oavsett tumöruttryck av PD-L1. Totalöverlevnad (median) vid PD-L1 tumöruttryck ≥ 1 % uppnåddes inte för nivolumab i kombination med ipilimumab och var 19,61 månader för sunitinib (riskkvot = 0,52; 95 % KI: 0,34, 0,78). För PD-L1 tumöruttryck < 1 % var totalöverlevnad (median) 34,7 månader för nivolumab i kombination med ipilimumab och 32,2 månader för sunitinib (riskkvot = 0,70; 95 % KI: 0,54, 0,92).

I studien CA209214 randomiserades också 249 patienter med god prognos enligt IMDC-kriterierna till nivolumab plus ipilimumab (n = 125) eller till sunitinib (n = 124). Dessa patienter utvärderades inte som en del av den primära effektepopulationen. Vid en minsta uppföljningstid på 24 månader var riskkvoten för totalöverlevnad 1,13 (95 % KI: 0,64, 1,99; p = 0,6710) hos patienter med god prognos som fick nivolumab plus ipilimumab jämfört med sunitinib. Vid en minsta uppföljningstid på 60 månader var riskkvoten för totalöverlevnad 0,94 (95 % KI: 0,65, 1,37).

Det finns inga data om användningen av nivolumab i kombination med ipilimumab hos patienter med icke-klarcellig histologi vid första linjens njurcellscancer.

Patienter ≥ 75 år utgjorde 8 % av alla patienter med intermediär/dålig prognos i CA209214, och kombinationen av nivolumab och ipilimumab visade numeriskt mindre effekt på totalöverlevnad (riskkvot 0,97, 95 % KI: 0,48, 1,95) i denna subgrupp jämfört med den totala populationen vid en minsta uppföljningstid på 17,5 månader. På grund av subgruppens ringa storlek kan inga slutgiltiga slutsatser dras av dessa resultat.

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med kabozantinib jämfört med sunitinib (CA2099ER)

Säkerhet och effekt för nivolumab 240 mg i kombination med kabozantinib 40 mg för första linjens behandling av avancerad/metastaserande njurcellscancer utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA2099ER). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med avancerad eller metastaserande njurcellscancer med en klarcellig komponent, ett värde på Karnofskys skattningsskala ≥ 70 % och mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1, oavsett PD-L1-status eller riskgrupp enligt IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Exkluderade från studien var patienter med autoimmun sjukdom eller andra medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression, patienter som tidigare behandlats med en anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD-137- eller anti-CTLA-4-antikropp, patienter med dåligt kontrollerad hypertoni trots blodtryckssänkande behandling, patienter med aktiva hjärnmetastaser och patienter med okontrollerad binjurebarksvikt. Patienter stratifierades med avseende på IMDC prognostisk status, tumöruttryck av PD-L1 och region.

Totalt 651 patienter randomiserades till att antingen få nivolumab 240 mg ($n = 323$) intravenöst varannan vecka i kombination med kabozantinib 40 mg oralt en gång dagligen, eller sunitinib 50 mg dagligen ($n = 328$) administrerad oralt under 4 veckor följt av 2 veckors uppehåll. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet med administrering av nivolumab i upp till 24 månader. Behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST version 1.1 tilläts om prövaren bedömde att patienten tolererade behandlingen och hade klinisk nytta av studieläkemedlet. Den första tumörutvärderingen genomfördes 12 veckor (± 7 days) efter behandlingsstart. Efterföljande tumörutvärderingar genomfördes var 6:e vecka (± 7 days) till och med vecka 60, därefter var 12:e vecka (± 14 days) till radiologisk progress bekräftad av BICR (Blinded Independent Central Review). Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR. Ytterligare effektmått inkluderade totalöverlevnad (OS) och objektiv responsfrekvens (ORR) som viktiga sekundära effektmått.

Patientkaraktistika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 61 år (intervall: 28–90) med 38,4 % ≥ 65 år och 9,5 % ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var män (73,9 %) och vita (81,9 %). Åtta procent av patienterna var av asiatiskt ursprung, och 23,2 % respektive 76,5 % av patienterna hade vid studiestart ett värde på Karnofskys skattningsskala på 70-80 % respektive 90-100 %. Fördelningen av patienterna enligt IMCDs riskkategorier var: god prognos 22,6 %; intermediär prognos 57,6 %; dålig prognos 19,7 %. För tumöruttrycket av PD-L1 hade 72,5 % av patienterna PD-L1-uttryck < 1 % eller obestämbar och 24,9 % av patienterna hade PD-L1-uttryck ≥ 1 %. Sarkomatoid tumör påvisades hos 11,5 % av patienterna. Mediantiden för behandling var 14,26 månader (intervall: 0,2–27,3 månader) hos patienter behandlade med nivolumab och kabozantinib och 9,23 månader (intervall: 0,8–27,3 månader) hos patienter behandlade med sunitinib.

Studien visade en statistiskt signifikant fördel i progressionsfri överlevnad, totalöverlevnad och objektiv responsfrekvens för patienter randomiserade till nivolumab i kombination med kabozantinib jämfört med sunitinib. Effektsresultaten från primäranalysen (minsta uppföljningstid 10,6 månader, median uppföljningstid 18,1 månader) visas i tabell 27.

Tabell 27: Effektresultat (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Riskkvot ^a		0,51
95 % KI		(0,41, 0,64)
p-värde ^{b, c}		< 0,0001
Medianvärde (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Totalöverlevnad		
Händelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Riskkvot ^a		0,60
98,89 % KI		(0,40, 0,89)
p-värde ^{b, c, e}		0,0010
Medianvärde (95 % KI)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Frekvens (95 % KI)		
Vid 6 månader	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Bekräftad objektiv respons (BICR)		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Skillnad i responsfrekvens (95 % KI) ^g		28,6 (21,7, 35,6)
p-värde ^h		< 0,0001
Komplett respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Partiell respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sjukdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)^d		
Månader (intervall)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifierad Cox-proportionell riskmodell. Riskkvoten är nivolumab och kabozantinib över sunitinib.

^b Log-rank test stratifierat av IMDC-prognostisk riskpoäng (0, 1-2, 3-6), tumöruttryck av PD-L1 (≥ 1 % jämfört med < 1 % eller obestämbar) och region (USA/Kanada/Västeuropa/Nordeuropa, övriga världen) enligt vad som matats in i IVRS.

^c Tvåsidiga p-värden från stratifierat regelbundet log-rank-test.

^d Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.

^e Gräns för statistiskt signifikant p-värde < 0,0111.

^f KI baserad på Clopper-och Pearson-metoden.

^g Stratajusterad skillnad i objektiv responsfrekvens (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) baserat på DerSimonian-Laird test.

^h Tvåsidigt p-värde från CMH-test.

NE = icke uppskattningsbar

Den primära analysen av progressionsfri överlevnad inkluderade censurering för ny anti-cancerbehandling (tabell 26). Resultaten för progressionsfri överlevnad med och utan censurering för ny anti-cancerbehandling var konsekventa.

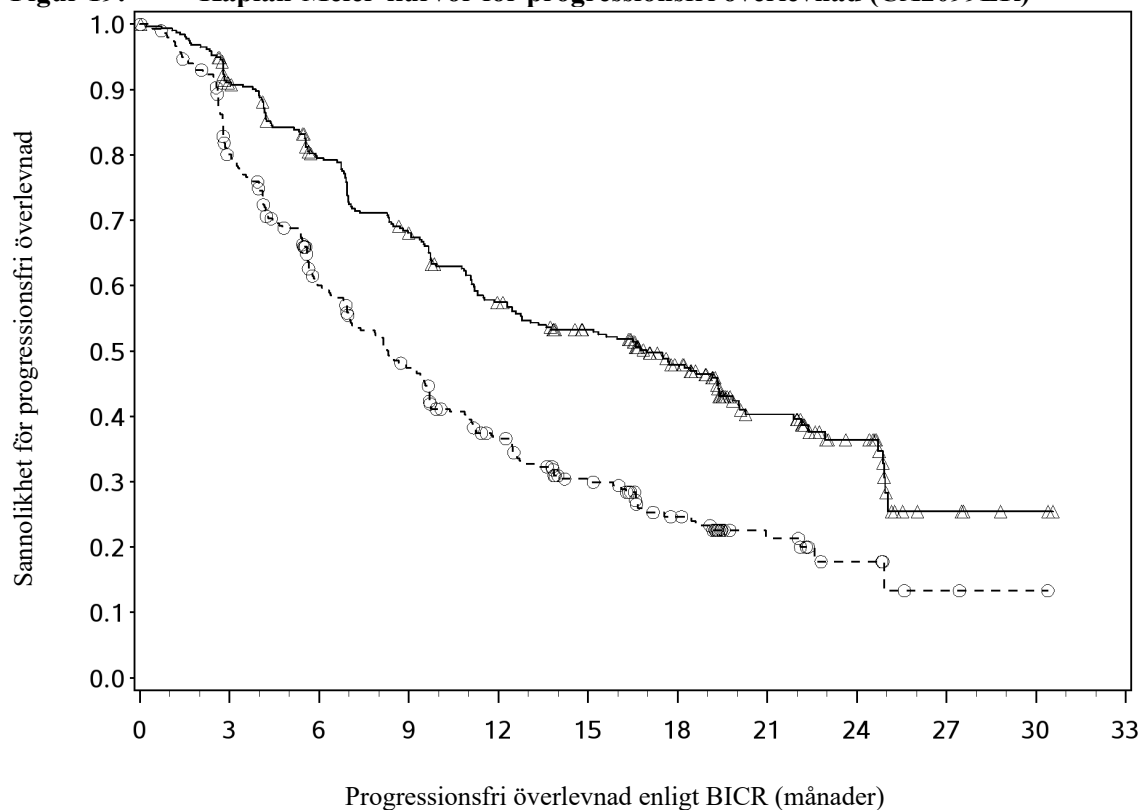
En fördel i progressionsfri överlevnad observerades för armen med nivolumab i kombination med kabozantinib jämfört med sunitinib oavsett IMDC-riskkategori. Medianvärdet för progressionsfri överlevnad i riskgruppen med god prognos uppnåddes inte för nivolumab i kombination med kabozantinib och var 12,81 månader i sunitinib-armen (riskkvot = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad i riskgruppen med intermediär prognos var

17,71 månader för nivolumab i kombination med kabozantinib och var 8,38 månader i sunitinib-armen (riskkvot = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad i riskgruppen med dålig prognos var 12,29 månader för nivolumab i kombination med kabozantinib och var 4,21 månader i sunitinib-armen (riskkvot = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

En fördel i progressionsfri överlevnad observerades för armen med nivolumab i kombination med kabozantinib jämfört med sunitinib oavsett tumöruttryck av PD-L1. Medianvärdet för progressionsfri överlevnad vid PD-L1 tumöruttryck $\geq 1\%$ var 13,08 månader för nivolumab i kombination med kabozantinib och var 4,67 månader i sunitinib-armen (riskkvot = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). Vid PD-L1 tumöruttryck $< 1\%$ var medianvärdet för progressionsfri överlevnad 19,84 månader för nivolumab i kombination med kabozantinib och 9,26 månader i sunitinib-armen (riskkvot = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

En uppdaterad analys av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad utfördes när alla patienter haft en minsta uppföljningstid på 16,0 månader och ett medianvärde för uppföljningstiden på 23,5 månader (se figur 19 och 20). Riskkvoten för progressionsfri överlevnad var 0,52 (95 % KI: 0,43, 0,64). Riskkvoten för totalöverlevnad var 0,66 (95 % KI: 0,50, 0,87). Uppdaterade effektdata (progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad) i undergrupper för IMDC-riskkategorier och PD-L1-uttrycksnivåer bekräftade de ursprungliga resultaten. Vid den uppdaterade analysen uppnåddes medianvärdet för progressionsfri överlevnad i riskgruppen med god prognos.

Figur 19: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (CA2099ER)

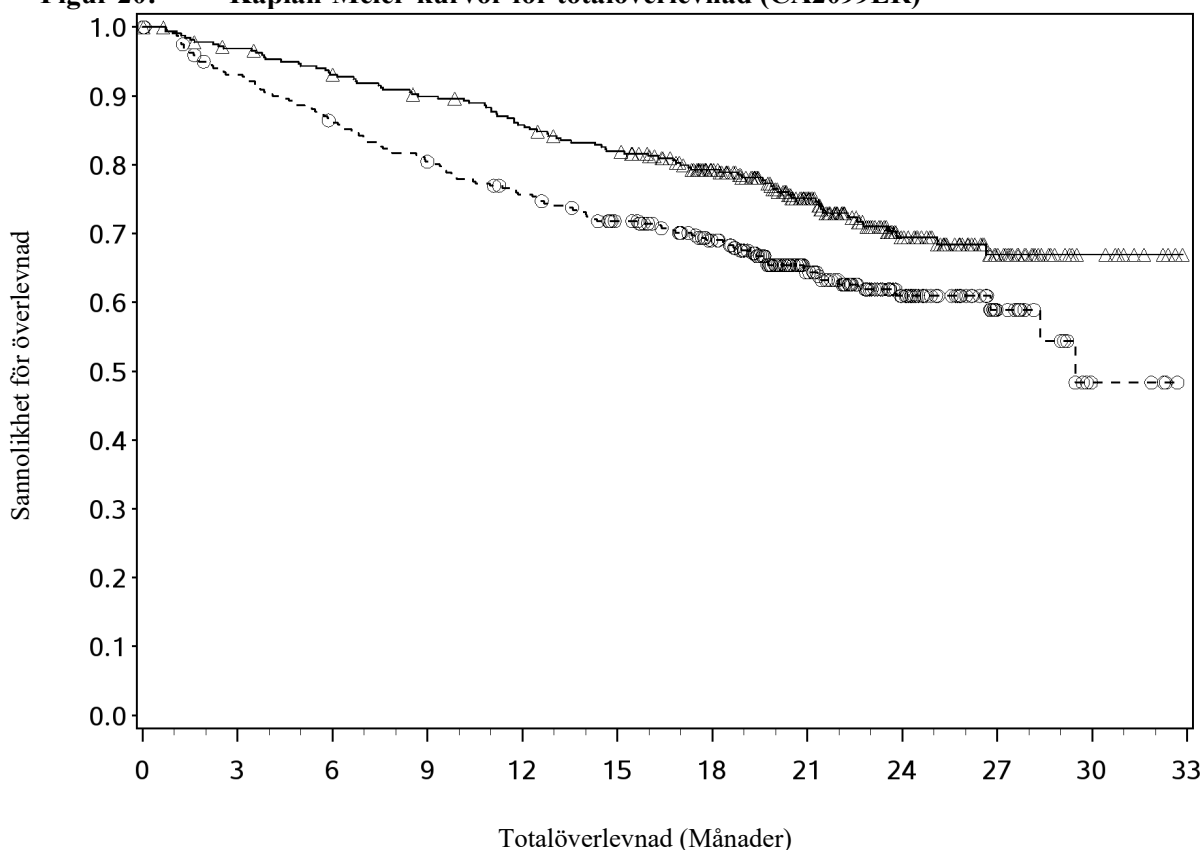


Antal patienter i studien

Nivolumab + kabozantinib											
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 + kabozantinib (händelser: 175/323), median, 95,0 % KI: 16,95 (12,58, 19,38)
 ---○--- Sunitinib (händelser: 206/328), median, 95,0 % KI: 8,31 (6,93, 9,69)

Figur 20: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad (CA2099ER)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kabozantinib	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 + kabozantinib (händelser: 86/323), median, 95 % KI: NE
 ---○--- Sunitinib (händelser: 116/328), median, 95 % KI: 29,47 (28,35, NE)

Klassiskt Hodgkins lymfom

Säkerhet och effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation utvärderades i två öppna, enarmade multicenterstudier (CA209205 och CA209039).

CA209205 är en öppen, multi-kohort, enarmad, fas 2-studie med nivolumab-behandling vid klassiskt Hodgkins lymfom. Den omfattar 243 patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation; kohort A omfattade 63 (26 %) patienter som var behandlingsnaiva till brentuximabvedotin; kohort B omfattade 80 (33 %) patienter som fick brentuximabvedotin efter utebliven effekt av autolog stamcellstransplantation; kohort C omfattade 100 (41 %) patienter som fick brentuximabvedotin före och/eller efter autolog stamcellstransplantation, varav 33 (14 %) patienter endast fick brentuximabvedotin före autolog stamcellstransplantation. Alla patienter fick nivolumab 3 mg/kg som monoterapi, intravenöst under 60 minuter varannan vecka. De första tumörutvärderingarna genomfördes 9 veckor efter behandlingsstart och fortsatte till sjukdomsprogress eller avslutad behandling. Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens bestämd av en IRRC. Ytterligare effektmått inkluderade varaktighet av respons, progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad.

CA209039 är en fas 1b, öppen, multi-center, multi-dos och doseskaleringsstudie med nivolumab vid recidiverande/refraktära hematologiska maligniteter inkluderande 23 patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som behandlades med nivolumab 3 mg/kg som monoterapi, av vilka 15 patienter, i likhet med kohort B i studien CA209205, hade fått tidigare behandling med brentuximabvedotin som

salvage-behandling efter autolog stamcellstransplantation. De första tumörutvärderingarna genomfördes 4 veckor efter behandlingsstart och fortsatte till sjukdomsprogress eller avslutad behandling. Effekttutvärderingarna inkluderade prövarbedömd objektiv responsfrekvens, retrospektivt utvärderad av IRRC, och varaktighet av respons.

Data från 80 patienter i kohort B i studien CA209205 integrerades med data från 15 patienter i studien CA209039, som tidigare fått behandling med brentuximabvedotin efter autolog stamcellstransplantation. Även data från 100 patienter i kohort C i studien CA209205, som fick brentuximabvedotin före och/eller efter autolog stamcellstransplantation, presenteras. Karakteristika vid studiestart var liknande mellan de två studierna och kohorterna (se tabell 28 nedan).

Tabell 28: Patientkaraktistika vid studiestart för patienter i CA209205, kohort B och C, och CA209039

	CA209205 kohort B och CA209039 (n = 95)	CA209205 kohort B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 kohort C ^b (n = 100)
Medianålder, år (intervall)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32 (19–69)
Kön	61 (64 %) M 34 (36 %) K	51 (64 %) M 29 (36 %) K	10 (67 %) M 5 (33 %) K	56 (56 %) M 44 (44 %) K
ECOG status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 tidigare systemiska behandlingar	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Innan strålbehandling	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Innan ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Antal år från den senaste transplantationen fram till första dosen studieläkemedel, median (min–max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5 %) av patienterna i CA209205, kohort B, uppvisade B-symtom vid studiestart.

^b 25/100 (25 %) av patienterna i CA209205, kohort C, uppvisade B-symtom vid studiestart

Effektresultaten från båda studierna utvärderades av samma IRRC. Resultaten presenteras i tabell 29.

Tabell 29: Effektresultat för patienter med recidiverande/refraktär klassiskt Hodgkins lymfom

	CA209205 kohort B ^a och CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 kohort B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Antal/Minsta uppföljningstid (månader)			
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	63 (66 %); (56, 76)	54 (68 %); (56, 78)	9 (60 %); (32, 84)
Komplett remission, n (%); (95 % KI)	6 (6 %); (2, 13)	6 (8 %); (3, 16)	0 (0 %); (0, 22)
Partiell remission, n (%); (95 % KI)	57 (60 %); (49, 70)	48 (60 %); (48, 71)	9 (60 %); (32, 84)
Stabil sjukdom, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Varaktighet av respons (månader)^b			
Median (95 % KI)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12,0 (1,8, NE)
Intervall	0,0 ⁺ –23,1 ⁺	0,0 ⁺ –14,2 ⁺	1,8–23,1 ⁺
Mediantid till respons			
Månader (intervall)	2,0 (0,7–11,1)	2,1 (1,6–11,1)	0,8 (0,7–4,1)

	CA209205 kohort B ^a och CA209039	CA209205 kohort B ^a	CA209039
Antal/Minsta uppföljningstid (månader)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Median uppföljningslängd			
Månader (intervall)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Progressionsfri överlevnad			
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

“+” anger en censurerad observation

^a Uppföljning pågick vid tidpunkten för inskick av data

^b Data är instabila på grund av begränsad varaktighet av respons i kohort B, som en följd av censurering.

NE = icke uppskattningsbar

Uppdaterade effektresultat efter längre tids uppföljning av kohort B (minst 68,7 månader) och kohort C (minst 61,9 månader) från studien CA209205 presenteras i tabell 30 nedan.

Tabell 30: Uppdaterade effektresultat för patienter med recidiverande/refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter längre tids uppföljning i studien CA209205

	CA209205 kohort B (n = 80/68,7)	CA209205 kohort C (n = 100/61,9) ^a
Antal/Minsta uppföljningstid (månader)		
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	57 (71 %); (60, 81)	75 (75 %); (65, 83)
Komplett remission, n (%); (95 % KI)	11 (14 %); (7, 23)	21 (21 %); (14, 30)
Partiell remission, n (%); (95 % KI)	46 (58 %); (46, 69)	54 (54 %); (44, 64)
Stabil sjukdom, n (%)	14 (18 %)	12 (12 %)
Varaktighet av respons hos alla som svarat (månader)^b		
Median (95 % KI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Intervall	0,0 ⁺ –71,0 ⁺	0,0 ⁺ –59,8 ⁺
Varaktighet av respons vid komplett remission (månader)		
Median (95 % KI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Intervall	0,7 ⁺ –50,0 ⁺	0,0 ⁺ –55,7 ⁺
Varaktighet av respons vid partiell respons (månader)		
Median (95 % KI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Intervall	0,0 ⁺ –67,9 ⁺	0,0 ⁺ –55,9 ⁺
Mediantid till respons		
Månader (intervall)	2,2 (1,6–11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Median uppföljningslängd		
Månader (intervall)	58,5 (1,9–74,3)	53,5 (1,4–70,4)
Progressionsfri överlevnad		
Median (95 % KI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Totalöverlevnad		
Median	Ej uppnått	Ej uppnått
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Frekvens (95 % KI) vid 60 månader	72 (60, 81)	67 (56, 75)

“+” anger en censurerad observation

^a Patienter i kohort C (n = 33) som endast fick brentuximabvedotin innan autolog stamcellstransplantation hade en objektiv responsfrekvens på 73 % (95 % KI: 55, 87), en fullständig respons på 21 % (95 % KI: 9, 39), en partiell respons på 52 % (95 % KI: 34, 69). Medianvärdet för varaktighet av respons var 13,5 månader (95 % KI: 9,4, 30,9)

^b Fastställt för patienter med komplett respons eller partiell respons.

NE = icke uppskattningsbar

I studien CA209205 uppvisade 22 % (53/243) av patienterna B-symtom vid studiestart. Nivolumab-behandling resulterade i en snabb återgång av B-symtomen hos 88,7 % (47/53) av patienterna, efter en mediantid på 1,9 månader.

Vid en post-hoc-analys av de 80 patienterna i kohort B i studien CA209205, hade 37 patienter inte hade svarat på föregående behandling med brentuximabvedotin. Hos dessa 37 patienter gav behandling med nivolumab en objektiv responsfrekvens på 62,2 % (23/37). Medianvärdet för varaktigheten av responsen var 25,6 månader (10,6, 56,5) för de 23 patienter som svarade på nivolumab-behandlingen men som inte svarat på tidigare behandling med brentuximabvedotin.

Skivepitelial huvud- och halscancer

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av metastaserande eller återkommande skivepitelial huvud- och halscancer utvärderades i en randomiserad, öppen fas 3-studie (CA209141). I studien ingick patienter (18 år eller äldre) med histologiskt bekräftad återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer (munhåla, farynx, larynx) i stadium III/IV, där lokal behandling i kurativt syfte (kirurgi eller strålning med eller utan kemoterapi) inte ansågs vara möjlig, och patienterna hade progredierat under eller inom 6 månader efter tidigare platinabaserad kemoterapi samt hade ett ECOG performance-status på 0 eller 1. Tidigare platinabaserad kemoterapi gavs antingen som neo-adjuvant, adjuvant eller primär behandling samt som behandling vid återkommande eller vid metastaserande sjukdom. Patienter inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status eller humant papillomvirusstatus (HPV). Patienter med aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som kräver immunsuppression, återkommande eller metastaserande nasofarynxcancer, skivepitelcancer med okänd primärhistologi, spottkörtelcancer eller histologier av icke-skivepiteltyp (t.ex. mukosalt melanom) eller aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser exkluderades från studien. Patienter med behandlade hjärnmetastaser inkluderades om de neurologiskt återgått till utgångsvärdet minst 2 veckor innan enrolling och antingen inte stod på kortikosteroider eller stod på en stabil eller minskande dos av prednison < 10 mg dagligen eller motsvarande.

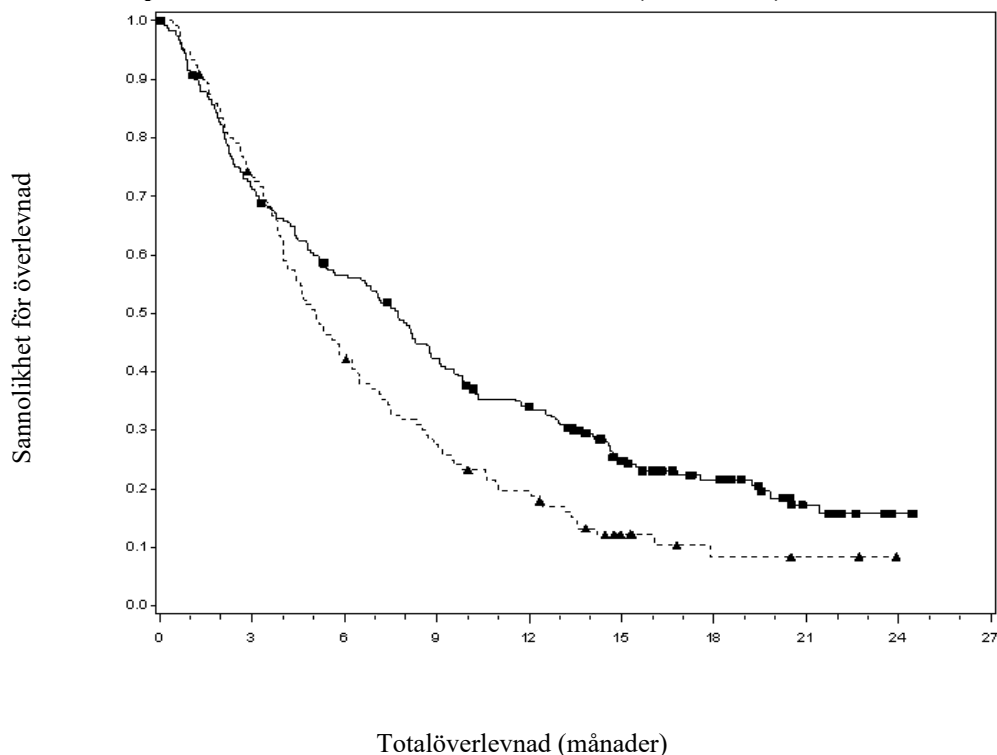
Totalt randomiserades 361 patienter till att få antingen nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka eller prövarens val av antingen cetuximab (n = 15), 400 mg/m² som startdos följt av 250 mg/m² per vecka, eller metotrexat (n = 52) 40-60 mg/m² per vecka eller docetaxel (n = 54) 30-40 mg/m² per vecka. Randomiseringen stratifierades med avseende på tidigare cetuximab-behandling. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering, enligt RECIST, version 1.1, utfördes 9 veckor efter randomisering och fortsatte därefter var 6:e vecka. Fortsatt behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST, version 1.1, tilläts för patienter som fick nivolumab om prövaren bedömde att patienten hade en klinisk nytta av och tolererade studieläkemedlet. Det primära effektmåttet var totalöverlevnad. De sekundära effektmåtten var prövarbedömd, progressionsfri överlevnad och responsfrekvens. Ytterligare förhandsspecificerade subgruppsanalyser utfördes för att utvärdera effekten av tumörens PD-L1-uttryck vid förhandsdefinierade nivåer på 1 %, 5 % och 10 %.

Innan randomisering, samlades tumörvävnadsprover systematiskt in för att kunna utföra planerade effektanalyser utifrån tumörens PD-L1-uttryck. Tumörens PD-L1-uttryck fastställdes med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analys.

Patientkaraktistika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 60 år (intervall: 28–83) med 31 % ≥ 65 år och 5 % ≥ 75 år, 83 % var män och 83 % var vita. Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (20 %) eller 1 (78 %). Sjuttiosju procent var tidigare/nuvarande rökare, 90 % hade sjukdom stadium 4, 66 % hade mer än två lesioner, 45 %, 34 % respektive 20 % hade fått 1, 2 respektive 3 eller fler tidigare behandlingar och 25 % var HPV-16-positiva.

Med en minsta uppföljning på 11,4 månader visade studien signifikant förbättrad totalöverlevnad för patienter randomiserade till nivolumab jämfört med prövarens val. Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad visas i figur 21. Effektnyttan visas i tabell 31.

Figur 21: Kaplan-Meier kurvor för totalöverlevnad (CA209141)



Antal patienter i studien

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

—■— Nivolumab 3 mg/kg (händelser: 184/240), median och 95 % KI: 7,72 (5,68, 8,77)
 ---▲--- Prövarens val (händelser: 105/121), median och 95 % KI: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabell 31: Effektresultat (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	prövarens val (n = 121)
Totalöverlevnad		
Händelser	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Riskkvot ^a		0,71
(95 % KI)		(0,55, 0,90)
p-värde ^b		0,0048
Medianvärde (95 % KI) (månader)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Frekvens (95 % KI) vid 18 månader	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Progressionsfri överlevnad		
Händelser	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Riskkvot		0,87
95 % KI		(0,69, 1,11)
p-värde		0,2597
Medianvärde (95 % KI) (månader)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	prövarens val (n = 121)
Bekräftad objektiv respons^c	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95 % KI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Oddsquot (95 % KI)	2,49 (1,07, 5,82)	
Komplett respons (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Partiell respons (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabil sjukdom (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Tid till respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
Varaktighet av respons (medianvärde)		
Månader (intervall)	9,7 (2,8–20,3 ⁺)	4,0 (1,5 ⁺ –8,5 ⁺)

^a Hämtad från en stratifierad proportionell riskmodell.

^b P-värdet hämtas från ett log-rank-test stratifierat genom tidigare underhållsbehandling och behandlingsregim, motsvarande O'Brien-Fleming effektgräns för signifikant nivå är 0,0227.

^c I nivolumabgruppen var det två patienter med CR och sju patienter med PR som hade PD-L1 tumöruttryck på < 1 %.

Kvantifierbart PD-L1-uttryck i tumören uppmättes hos 67 % av patienterna i nivolumab-gruppen och hos 82 % i docetaxelgruppen. Nivån av tumörens PD-L1-uttryck var balanserad mellan de två behandlingsgrupperna (nivolumab jämfört med docetaxel) för varje förhandsdefinierad nivå av PD-L1-uttryck, ≥ 1 % (55 % jämfört med 62 %), ≥ 5 % (34 % jämfört med 43 %) eller ≥ 10 % (27 % jämfört med 34 %).

Patienter i nivolumab-gruppen hade, vid alla förhandsdefinierade nivåer av PD-L1-uttryck i tumören, uppvisade en högre sannolikhet för förbättrad överlevnad jämfört med de som behandlades med prövarens val. Den högre sannolikheten för förbättrad totalöverlevnad var genomgående för PD-L1-uttrycksnivåerna ≥ 1 %, ≥ 5 % eller ≥ 10 % (se tabell 32).

Tabell 32: Totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck i tumören (CA209141)

PD-L1-uttryck	nivolumab	prövarens val	
Totalöverlevnad utifrån PD-L1-uttryck i tumören			
	Antal händelser (antal patienter)		Icke-stratifierad riskkvot (95 % KI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

I en exploratorisk post-hoc-analys med en icke-validerad metod, analyserades både tumörcellens PD-L1-uttryck och tumörassocierat immuncellsuttryck (TAIC) av PD-L1 i förhållande till magnituden av behandlingseffekten av nivolumab jämfört med prövarens val. Den här analysen visade att inte bara PD-L1 uttryck på tumörceller utan också PD-L1 uttryck på tumörassocierade immunceller (TAIC) verkar vara associerat med en fördel för nivolumab jämfört med prövarens val (se tabell 33). På grund av det låga antalet patienter i de olika subgrupperna och att analysen var exploratorisk, kan ingen definitiv slutsats dras från dessa data.

Tabell 33: Effekt per PD-L1-uttryck i tumörcell och TAIC (CA209141)

	Medianvärde totalöverlevnad ^a (månader)		Medianvärde progressionsfri överlevnad ^a (månader)		Objektiv responsfrekvens (%)	
	Riskkvot ^b (95 % KI)		Riskkvot ^b (95 % KI)		Riskkvot ^b (95 % KI) ^c	
	nivolumab	prövarens val	nivolumab	prövarens val	nivolumab	prövarens val
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC rikligt^d (61 nivolumab, 47 prövarens val)	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 sällsynt^d (27 nivolumab, 14 prövarens val)	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 rikligt^d (43 nivolumab, 25 prövarens val)	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 sällsynt^d (27 nivolumab, 10 prövarens val)	3,71 1,09 (0,50, 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84, 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1, 19,0)	10,0 (0,3, 44,5)

^a Totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad uppskattades genom Kaplan-Meier-metod.

^b Riskkvoten i varje subgrupp kommer från en Cox-proportionell riskmodell med behandling som den enda ko-variabeln.

^c Konfidensintervallet för total responsfrekvens beräknades genom Clopper-Pearson-metoden.

^d PD-L1+ TAIC i tumörens mikroomgivning utvärderades kvantitativt och karakteriserades som "mycket", "mellan" och "sällsynt" baserat på patologens bedömning. Grupperna "mycket" och "mellan" slogs ihop till en grupp med definitionen "rikligt".

Patienter med prövarbedömd primär orofarynxcancer testades med avseende på HPV (bestämd genom p16 immunhistokemi [IHC]). Fördelen i överlevnad sågs oavsett HPV-status (HPV-positiv: HR = 0,63; 95 % KI: 0,38, 1,04, HPV-negativ: HR = 0,64; 95 % KI: 0,40, 1,03 och HPV okänd: HR = 0,78; 95 % KI: 0,55; 1,10).

Patientrapporterade utfallsmått (PRO) utvärderas genom EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 och nivå-3 EQ-5D. Under 15 veckors uppföljning hade patienter behandlade med nivolumab stabila patientrapporterade utfallsmått medan de som behandlades med prövarens val antingen uppvisade signifikant minskning av funktion (t.ex. fysisk, i sin roll, socialt) och hälsostatus såväl som ökade symtom (t.ex. trötthet, dyspné, minskad aptit, smärta, sensoriska problem, sociala kontaktproblem). Patientrapporterade utfallsmått ska med anledning av den öppna studiedesignen tolkas med försiktighet.

Behandling av avancerad urotelcellscancer

Öppen fas 2-studie (CA209275)

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande urotelcellscancer utvärderades i en öppen, enarmad, multicenter fas 2-studie (CA209275).

I studien ingick vuxna patienter (18 år eller äldre) som hade progredierat under eller efter behandling med platinainnehållande kemoterapi för avancerad eller metastaserad sjukdom eller som hade sjukdomsprogression inom 12 månader efter neoadjuvant eller adjuvant behandling med platinainnehållande kemoterapi. Patienterna hade en ECOG performance-status på 0 eller 1 och inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med aktiva hjärnmetastaser eller leptomeningeala metastaser, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från studien. Patienter som hade fått fler än två tidigare behandlingar med kemoterapi för levermetastaser exkluderades.

Totalt 270 patienter (som fick nivolumab 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka) med en minsta uppföljningstid på 8,3 månader kunde utvärderas avseende effekt. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller till behandlingen inte längre tolererades. De första tumörutvärderingarna gjordes 8 veckor efter behandlingsstart och fortsatte var 8:e vecka i 48 veckor och därefter var 12:e vecka fram till sjukdomsprogression eller behandlingen avslutades, beroende på vilket som inträffade sist. Tumörutvärderingar fortgick efter att behandlingen satts ut hos patienter där behandlingen sattes ut av andra anledningar än sjukdomsprogression. Fortsatt behandling efter initial prövarbedömd progression enligt RECIST, version 1.1, tilläts om prövaren bedömde att patienten hade en klinisk nytta av eller inte hade snabb sjukdomsprogression samt tolererade nivolumab. Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens enligt BICR. Ytterligare effektmått var varaktighet av respons, progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad.

Medianåldern var 66 år (intervall: 38 till 90) med 55 % \geq 65 år och 14 % \geq 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (86 %) och män (78 %). Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Tabell 34: Effektnyttan (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Bekräftad objektiv respons	54 (20,0 %)
(95 % KI)	(15,4, 25,3)
Komplett respons (CR)	8 (3,0 %)
Partiell respons (PR)	46 (17,0 %)
Stabil sjukdom (SD)	60 (22,2 %)
Varaktighet av respons (medianvärde)^b	
Månader (intervall)	10,4 (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
Tid till respons (medianvärde)	
Månader (intervall)	1,9 (1,6, 7,2)
Progressionsfri överlevnad	
Händelser (%)	216 (80)
Medianvärde (95 % KI) månader	2,0 (1,9, 2,6)
Oddsquot (95 % KI) vid 6 månader	26,1 (20,9, 31,5)
Totalöverlevnad^c	
Händelser (%)	154 (57)
Medianvärde (95 % KI) månader	8,6 (6,05, 11,27)
Oddsquot (95 % KI) vid 12 månader	41,0 (34,8, 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	Tumörens PD-L1-uttryck	
	< 1 %	≥ 1 %
Bekräftad objektiv respons (95 % KI)	16 % (10,3, 22,7) n = 146	25 % (17,7, 33,6) n = 124
Varaktighet av respons (medianvärde) Månader (intervall)	10,4 (3,7, 12,0 ⁺)	Ej uppnått (1,9 ⁺ , 12,0 ⁺)
Progressionsfri överlevnad		
Medianvärde (95 % KI) månader	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Oddsquot (95 % KI) vid 6 månader	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Totalöverlevnad		
Medianvärde (95 % KI) månader	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Oddsquot (95 % KI) vid 12 månader	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” anger att observationen är censurerad.

^a mediantid för uppföljning 11,5 månader.

^b Data är instabila på grund av begränsad varaktighet av respons.

^c inkluderar 4 läkemedelsrelaterade dödsfall: 1 pneumonit, 1 akut andningssvikt, 1 andningssvikt och 1 hjärtsvikt.

NE: icke uppskattningsbar

Resultat från en post-hoc, exploratorisk analys indikerar att hos patienter med lågt (t.ex. < 1 %) eller inget uttryck av PD-L1 kan andra patientkaraktistika (t.ex. levermetastaser, visceral metastaser, utgångsvärde för hemoglobin på < 10 g/dl och ECOG performance-status = 1) bidra till det kliniska resultatet.

Öppen fas 1/2-studie (CA209032)

CA209032 var en öppen, multikohort fas 1/2-studie som inkluderade en kohort på 78 patienter (inklusive 18 patienter som fick en planerad kombination med nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg vid crossover) med liknande inklusionskriterier som i studie CA209275 och behandling med nivolumab monoterapi 3 mg/kg för urotelcellscancer. Vid en minsta uppföljningstid på 9 månader, var den bekräftade, objektiva responsfrekvensen 24,4 % (95 % KI: 15,3, 35,4). Medianvärdet för varaktighet av respons uppnåddes inte (intervall: 4,4–16,6⁺ månader). Medianvärdet för totalöverlevnad var 9,7 månader (95 % KI: 7,26, 16,16) och den uppskattade överlevnadsfrekvensen var 69,2 % (KI: 57,7, 78,2) vid 6 månader och 45,6 (KI: 34,2, 56,3) vid 12 månader.

Adjuvant behandling av urotelcellscancer

Randomiserad fas 3-studie med adjuvant nivolumab jämfört med placebo (CA209274)

Säkerhet och effekt av nivolumab monoterapi vid adjuvant behandling av urotelcellscancer utvärderades i en fas 3, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie (CA209274). Studien inkluderade patienter (18 år och äldre) som hade genomgått radikal resektion av muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) härrörande från urinblåsan eller de övre urinvägarna (njurbäckenet eller urinledaren) med hög risk för återfall. De patologiska kriterierna för indelning i stadier av MIUC som definierar högriskpatienter var ypT2-ypT4a eller ypN⁺ för vuxna patienter som fick neoadjuvant behandling med cisplatinkemoterapi, och pT3-pT4a eller pN⁺ för vuxna patienter som inte fick neoadjuvant behandling med cisplatinkemoterapi och som inte var lämpade för eller vägrade adjuvant cisplatinkemoterapi. Studien inkluderade patienter som hade en ECOG performance-status på 0 eller 1 (en ECOG performance-status på 2 var tillåten för patienter som inte var lämpade för neoadjuvant cisplatinkemoterapi), oavsett PD-L1-status. Tumörcellsuttryck av PD-L1 fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Studien exkluderade patienter med aktiv, känd eller misstänkt autoimmun sjukdom, patienter som fick behandling med någon kemoterapi,

strålbehandling, biologiska läkemedel mot cancer, intravesikal behandling eller studiebehandling inom 28 dagar före första administreringen av studieläkemedlet.

Totalt 709 patienter randomiserades till att få antingen nivolumab 240 mg (n = 353) varannan vecka eller placebo (n = 356) varannan vecka fram till återfall eller oacceptabel toxicitet under en maximal behandlingsperiod på ett år. Av dessa hade 282 patienter tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$; 140 i nivolumab-armen och 142 i placeboarmen. Randomisering stratifierades med avseende på patologisk nodal status (N+ jämfört med N0/x med < 10 noder borttagna jämfört med N0 med ≥ 10 noder borttagna), tumörcellsuttryck av PD-L1 ($\geq 1\%$ jämfört med $< 1\%$ /obestämbar) och användning av neoadjuvant cisplatinkemoterapi. Radiologisk tumörutvärdering utfördes var 12:e vecka från datumet för den första dosen till vecka 96, sedan var 16:e vecka från vecka 96 till vecka 160, sedan var 24:e vecka fram till återfall utanför urinvägarna eller tills behandlingen avbröts (vilket som inträffade sist) i högst 5 år. De primära effektmåtten var sjukdomsfri överlevnad (DFS) för alla randomiserade patienter och sjukdomsfri överlevnad för randomiserade patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$. Sjukdomsfri överlevnad definierades som tiden mellan datumet för randomisering och datumet för det första dokumenterade prövarbedömda återfallet (lokalt i urinvägarna, lokalt utanför urinvägarna eller distalt) eller död (oavsett orsak), vilket som inträffade först. Sekundära effektmått inkluderade totalöverlevnad (OS).

Karakteristika vid studiestart var generellt sett balanserade mellan de olika behandlingsgrupperna. Hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$ var medianåldern 66 år (intervall: 34–92 år), 76 % var män och 76 % var vita. Åttiotvå procent hade muskelinvasiv blåscancer (MIBC), 18 % hade urotelcellscancer i övre urinvägarna (UTUC) (njurbäcken och urinledare), 42 % av patienterna hade tidigare fått neoadjuvant cisplatinbehandling, 45 % av patienterna var N+ vid radikal resektion. Patienterna hade ECOG performance-status på 0 (61 %), 1 (37 %) eller 2 (2 %), och 7 % av patienterna hade ett hemoglobin på < 10 g/dl.

Vid den förhandsspecificerade interimanalysen hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$ (minsta uppföljningstid på 6,3 månader och medianuppföljningstid på 22,1 månader för nivolumab-armen), visade studien en statistiskt signifikant förbättring i sjukdomsfri överlevnad för patienter som randomiserades till nivolumab jämfört med placebo. Medianvärdet för sjukdomsfri överlevnad enligt prövarens bedömning uppnåddes inte (95 % KI: 21,19, ej uppnått) för nivolumab jämfört med 8,41 månader (95 % KI: 5,59, 21,19) för placebo, HR 0,55 (98,72 % KI: 0,35, 0,85), p-värde = 0,0005. Den primära analysen av sjukdomsfri överlevnad inkluderade censurering för nya cancerbehandlingar. Resultaten för sjukdomsfri överlevnad med och utan censurering för nya cancerbehandlingar var överensstämmande.

I en uppdaterad deskriptiv analys av sjukdomsfri överlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$ (minsta uppföljningstid på 11,4 månader och medianuppföljningstid på 25,5 månader för nivolumab-armen) bekräftades förbättring i sjukdomsfri överlevnad. Effekresultat från denna deskriptiva analys visas i tabell 35 och figur 22.

Tabell 35: Effekresultat hos patienter med tumörcell PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209274)

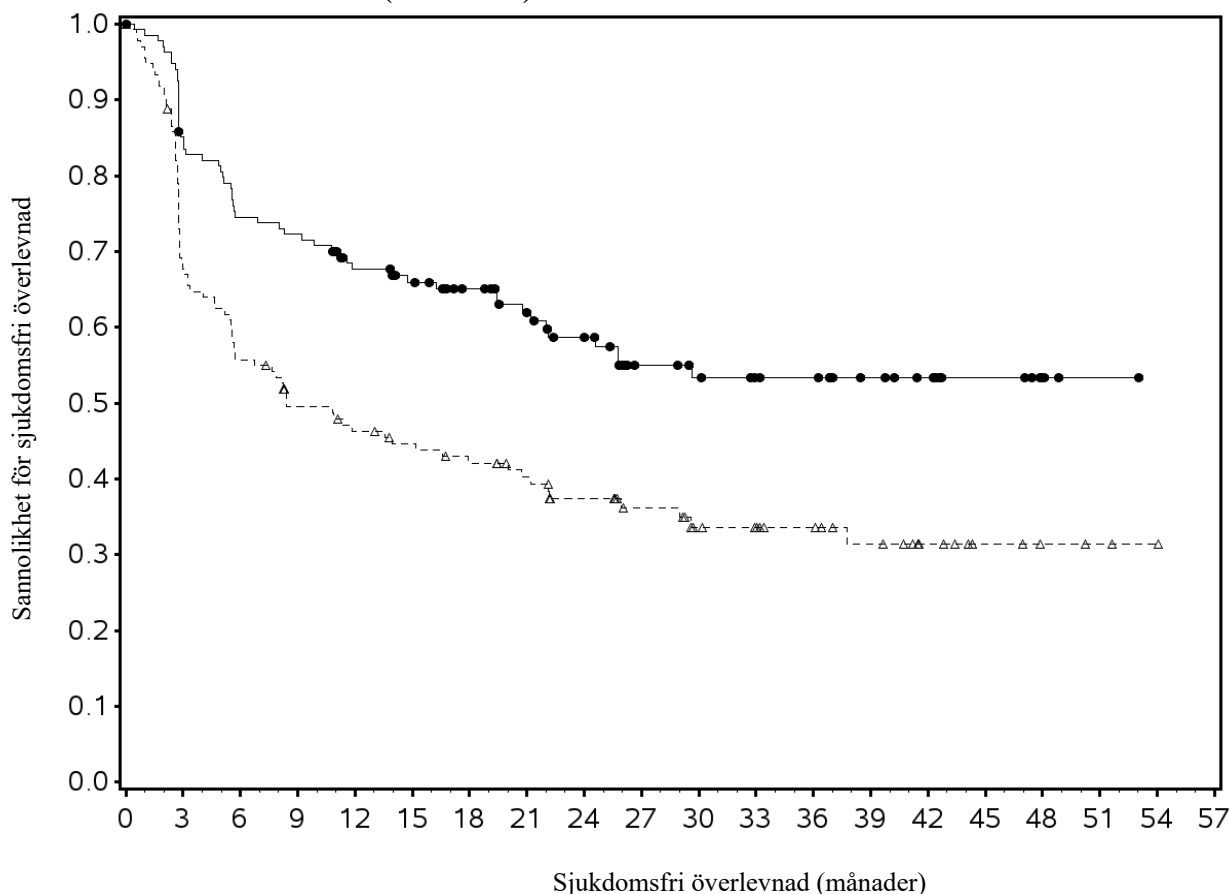
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Sjukdomsfri överlevnad	Minsta uppföljningstid 11,4 månader	
Händelser (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Risikovot (95 % KI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^b	ej uppnått (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NE: icke uppskattningsbar.

^a Stratifierad Cox-proportionell riskmodell. Risikovoten är nivolumab över placebo.

^b Baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar.

Figur 22: Kaplan-Meier-kurvor för DFS hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % (CA209274)



Antal patienter i studien

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (händelser: 85/142), medianvärde och 95 % KI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (händelser: 56/140), medianvärde och 95 % KI: N.A. (22,11, N.A.)

Minsta uppföljningstid 11,4 månader,

Förhandsspecificerade, exploratoriska, deskriptiva analyser av subgrupperna utfördes hos patienter baserat på tidigare neoadjuvant cisplatinbehandling.

I subgruppen av patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % som tidigare fått neoadjuvant cisplatinbehandling (n = 118) var riskkvoten för sjukdomsfri överlevnad 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64), där medianvärdet för sjukdomsfri överlevnad inte uppnåddes och var 8,41 månader för nivolumab- respektive placeboarmarna. I subgruppen av patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % som inte tidigare fått neoadjuvant cisplatinbehandling (n = 164) var riskkvoten för sjukdomsfri överlevnad 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08) med ett medianvärde för sjukdomsfri överlevnad på 29,67 och 11,37 månader för nivolumab- respektive placeboarmarna.

dMMR eller MSI-H kolorektalcancer

Säkerhet och effekt för nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg för behandling av metastaserande dMMR eller MSI-H kolorektalcancer utvärderades i en öppen, enarmad, multicenter fas 2-studie (CA209142).

Studien inkluderade patienter (18 år eller äldre) med lokalt bestämd dMMR- eller MSI-H-status, som hade sjukdomsprogression under eller efter, eller var intoleranta mot, tidigare behandling med fluoropyrimidin och oxaliplatin eller irinotekan. Patienter som hade fått sin senaste föregående

behandling som adjuvant behandling skulle ha progredierat vid eller inom 6 månader efter avslutad adjuvant kemoterapi. Patienterna hade en ECOG performance-status på 0 eller 1 och inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status. Patienter med aktiva hjärnmetastaser, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som kräver systemisk immunsuppression exkluderades från studien.

Totalt 119 patienter behandlades med nivolumab 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter i kombination med ipilimumab 1 mg/kg administrerat intravenöst under 90 minuter var 3:e vecka i 4 doser följt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg varannan vecka. Behandlingen fortsatte så länge klinisk nytta sågs eller tills behandlingen inte längre tolererades. Tumörutvärdering enligt RECIST version 1.1 utfördes var 6:e vecka de första 24 veckorna och därefter var 12:e vecka. Det primära effektmåttet var prövarbedömd objektiv responsfrekvens. Sekundärt effektmått var objektiv responsfrekvens enligt BICR och grad av sjukdomskontroll. Analysen av objektiv responsfrekvens inkluderade varaktighet av och tid till respons. Explorativa effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad.

Medianåldern var 58 år (intervall: 21–88) med 32 % \geq 65 år och 9 % \geq 75 år, 59 % var män och 92 % var vita. Utgångsvärde för ECOG performance-status var 0 (45 %) eller 1 (55 %), 25 % av patienterna hade BRAF-mutationer, 37 % hade KRAS-mutationer och 12 % var okända. Av de 119 behandlade patienterna hade 109 fått tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi för metastaserande sjukdom och 9 som adjuvant behandling. Av de 119 behandlade patienterna hade 118 (99 %) fått fluorouracil, 111 (93 %) hade fått oxaliplatin och 87 (73 %) hade fått irinotekan som del av tidigare behandlingar, innan de inkluderades i studien. Åttiotvå patienter (69 %) hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan. Tjugotre procent, 36 %, 24 % respektive 16 % hade fått 1, 2, 3, 4 eller fler tidigare behandlingar och 29 % av patienterna hade fått en EGFR-hämmare.

Effektresultat (minsta uppföljningstid 46,9 månader, median uppföljningstid 51,1 månader) visas i tabell 36.

Tabell 36: Effektresultat (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Bekräftad objektiv responsfrekvens, n (%)	77 (64,7)
(95 % KI)	(55,4, 73,2)
Komplett respons (CR), n (%)	15 (12,6)
Partiell respons (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	25 (21,0)
Varaktighet av respons (medianvärde)	
Månader (intervall)	Ej uppnått (1,4, 58,0+)
Tid till respons (medianvärde)	
Månader (intervall)	2,8 (1,1, 37,1)

* Prövarbedömd

“+” Anger att observationen är censurerad

Den objektiva responsfrekvensen enligt BICR var 61,3 % (95 % KI: 52,0, 70,1), med komplett respons hos 20,2 % (95 % KI: 13,4, 28,5), partiell respons hos 41,2 % (95 % KI: 32,2, 50,6) och stabil sjukdom hos 22,7 %. Bedömningar enligt BICR överensstämde i allmänhet med prövarens bedömning. Bekräftade responser observerades oavsett BRAF- eller KRAS-mutationsstatus och nivåer av tumöruttryck av PD-L1.

Av 119 patienter var 11 patienter (9,2 %) \geq 75 år. Den prövarbedömda objektiva responsfrekvensen hos patienter \geq 75 år var 45,5 % (95 % KI: 16,7, 76,6).

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab monoterapi i tidigare behandlade patienter (ONO-4538-24/ CA209473)

Säkerhet och effekt för nivolumab 240 mg som monoterapi för behandling av icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp (OSCC) utvärderades i en randomiserad, aktivt kontrollerad, öppen fas 3-studie (ONO-4538-24/CA209473). Studien inkluderade vuxna patienter (20 år eller äldre) som inte tolererade eller var refraktära mot minst en fluoropyrimidin- och platinabaserad kombinationsbehandling, och patienter enrollerades oavsett tumöruttryck av PD-L1. Patienter som var refraktära mot eller inte tolererade behandling med taxaner, hade hjärnmetastaser som var symptomatiska eller krävde behandling, hade aktiv autoimmun sjukdom, medicinska tillstånd som krävde systemisk immunosupprimerande behandling, och patienter med tydlig tumörinvasion i esofagus intilliggande organ (till exempel aortan eller luftvägarna), exkluderades från studien.

Totalt randomiserades 419 patienter 1:1 till att antingen få nivolumab 240 mg administrerad intravenöst under 30 minuter varannan vecka (n = 210) eller prövarens val av kemoterapi med taxan: antingen docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenöst var tredje vecka, eller paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenöst en gång per vecka i sex veckor följt av en veckas uppehåll. Randomiseringen stratifierades med avseende på lokalisering (Japan jämfört med övriga världen), antal organ med metastaser (≤ 1 jämfört med ≥ 2) och tumöruttryck av PD-L1 (≥ 1 % jämfört med < 1 % eller obestämbar). Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression, utvärderad av prövaren med RECIST version 1.1, eller oacceptabel toxicitet. Tumörutvärderingar genomfördes var sjätte vecka under ett år, och därefter var tolfte vecka. Fortsatt behandling efter initial prövarbedömd progression tilläts hos patienter som fick nivolumab utan snabb progression, hade prövarutvärderad nytta av behandlingen, tolererade behandlingen, hade stabilt allmäntillstånd (performance-status), och där behandling efter progression inte skulle fördröja en förestående intervention för att förhindra allvarliga komplikationer associerade med sjukdomsprogression (till exempel hjärnmetastaser). Primärt effektmått var totalöverlevnad. De viktigaste sekundära effektmåtten var prövarutvärderad objektiv responsfrekvens och progressionsfri överlevnad. Ytterligare förhandsspecificerade subgruppsanalyser genomförs för att utvärdera effekten av tumörens PD-L1-uttryck vid en förhandsdefinierad nivå på 1 %. Tumörens PD-L1-uttryck fastställdes med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analys.

Patientkaraktäristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 65 år (intervall: 33–87), 53 % var ≥ 65 år gamla, 10 % var ≥ 75 år, 87 % var män, 96 % hade asiatiskt ursprung och 4 % var vita. ECOG performance-status vid studiestart var 0 (50 %) eller 1 (50 %).

Med en minsta uppföljning på 17,6 månader, visade studien en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad hos patienter randomiserade till nivolumab jämfört med prövarens val av kemoterapi med taxan. Effekresultaten visas i tabell 37 och figur 23.

En högre andel patienter dog inom de första 2,5 månaderna i nivolumab-armen (32/210, 15,2 %) jämfört med kemoterapiarmen (15/209, 7,2 %). Ingen specifik faktor associerad med tidig död kunde identifieras.

Tabell 37: Effekresultat (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	prövarens val (n = 209)
Totalöverlevnad^a		
Händelser	160 (76 %)	173 (83 %)
Risikkvot (95 % KI) ^b		0,77 (0,62, 0,96)
p-värde ^c		0,0189
Median (95 % KI) (månader)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)

	nivolumab (n = 210)	prövarens val (n = 209)
Objektiv responsfrekvens^{d,e}	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95 % KI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Komplett respons	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Partiell respons	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabil sjukdom	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Median varaktighet av respons (95 % KI) (månader)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progressionsfri överlevnad^a		
Händelser	187 (89 %)	176 (84 %)
Median (95 % KI) (månader)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Riskkvot (95 % KI) ^b		1,1 (0,9, 1,3)

^a Baserad på ITT analys.

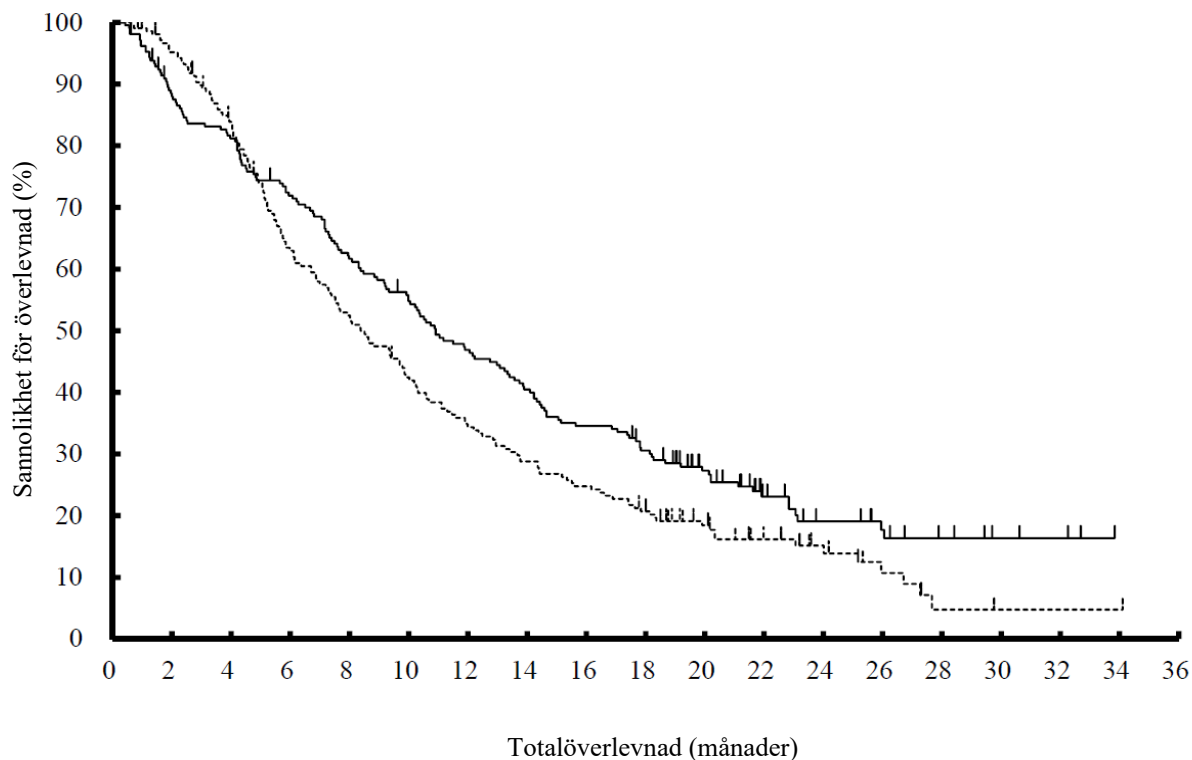
^b Baserad på en stratifierad proportionell riskmodell.

^c Baserad på ett stratifierat log-rank test.

^d Baserad på Response Evaluable Set (RES) analys, n=171 i nivolumabgruppen och n=158 i gruppen med prövarens val.

^e Ej signifikant, p-värde 0,6323.

Figur 23: Kaplan Meier-kurvor för totalöverlevnad (ONO-4538-24/CA209473)



Antal patienter i studien

Nivolumab

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

Prövarens val

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

———— Nivolumab - - - - - Prövarens val

Av de 419 patienterna, hade 48 % PD-L1-uttryck ≥ 1 % i tumören. De återstående 52 % av patienterna hade PD-L1-uttryck < 1 % i tumören. Riskkvoten (HR) för totalöverlevnad var 0,69 (95 % KI: 0,51, 0,94) med mediantid för överlevnad på 10,9 månader för nivolumab-armen respektive 8,1 månader för armen med prövarens val av kemoterapi med taxan i subgruppen med PD-L1-positiv tumör. I

subgruppen med esofagus cancer av skivepiteltyp med PD-L1-negativ tumör, var riskkvoten för totalöverlevnad 0,84 (95 % KI: 0,62, 1,14) med mediantid för överlevnad 10,9 månader för nivolumab-armen respektive 9,3 månader för kemoterapiarmen.

Randomiserad fas 3-studie med nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi och nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi som första linjens behandling (CA209648)

Säkerhet och effekt av nivolumab i kombination med ipilimumab och nivolumab i kombination med kemoterapi utvärderades i en randomiserad, öppen studie med aktiv kontroll (CA209648). Studien inkluderade vuxna patienter (18 år och äldre) med tidigare obehandlad, icke-resektbar, avancerad återkommande eller metastaserande esofagus cancer av skivepiteltyp. Patienterna inkluderades oavsett PD-L1-status, och PD-L1 tumörcellsuttryck fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Patienterna skulle ha esofagus cancer av skivepiteltyp eller adenoskvamös esofagus cancer som inte var mottaglig för kemoradioterapi och/eller kirurgi. Tidigare adjuvant, neoadjuvant eller slutgiltig kemoterapi, radioterapi eller kemoradioterapi var tillåten om den gavs som del av en regim med kurativt syfte före inklusion i studien. Patienter som hade nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), hade hjärnmetastaser som var symtomatiska, hade en autoimmun sjukdom, använde systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel, eller patienter med hög risk för blödning eller fistlar på grund av tydlig tumörinvasion i organ intill den esofageala tumören, exkluderades från studien. Randomiseringen stratifierades med avseende på tumörens PD-L1-status (≥ 1 % jämfört med < 1 % eller obestämbar), region (Ostasien jämfört med resten av Asien jämfört med resten av världen), ECOG performance-status (0 jämfört med 1) och antal organ med metastaser (≤ 1 jämfört med ≥ 2).

Totalt 970 patienter randomiserades till att få antingen nivolumab i kombination med ipilimumab ($n = 325$), nivolumab i kombination med kemoterapi ($n = 321$) eller kemoterapi ($n = 324$). Av dessa hade 473 patienter tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %, 158 i nivolumab- plus ipilimumab-armen, 158 i nivolumab- plus kemoterapiarmen och 157 i kemoterapiarmen. Patienterna i nivolumab- plus ipilimumab-armen fick nivolumab 3 mg/kg varannan vecka i kombination med ipilimumab 1 mg/kg var sjätte vecka, och patienterna i nivolumab- plus kemoterapiarmen fick nivolumab 240 mg varannan vecka dag 1 och 15, fluorouracil 800 mg/m²/dag intravenöst dag 1 till 5 (i 5 dagar), och cisplatin 80 mg/m² intravenöst dag 1 (i en 4-veckorscykel). Patienterna i kemoterapiarmen fick fluorouracil 800 mg/m²/dag intravenöst dag 1 till 5 (i 5 dagar) och cisplatin 80 mg/m² intravenöst dag 1 (i en 4-veckorscykel). Behandling fortsatte fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller upp till 24 månader. Patienterna i nivolumab- plus ipilimumab-armen som avbröt kombinationsbehandlingen på grund av en biverkning tillskriven ipilimumab, tilläts att fortsätta med nivolumab som enda läkemedel. Patienterna i nivolumab- plus kemoterapiarmen, för vilka behandling med antingen fluorouracil och/eller cisplatin avbröts, tilläts att fortsätta behandlingen med andra komponenter av behandlingsregimen.

Karakteristika vid studiestart var i allmänhet balanserade mellan de olika behandlingsgrupperna. Hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % var medianåldern 63 år (intervall: 26–85), 8,2 % var ≥ 75 år, 81,8 % var män, 73,1 % var asiater och 23,3 % var vita. Patienterna hade histologiskt bekräftad esofagus cancer av skivepiteltyp (98,9 %) eller adenoskvamös esofagus cancer (1,1 %). ECOG performance-status vid studiestart var 0 (45,2 %) eller 1 (54,8 %).

Nivolumab i kombination med ipilimumab jämfört med kemoterapi

De primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (PFS) (enligt BICR) och totalöverlevnad (OS) bedömd hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %. Sekundära effektmått enligt förhandsspecificerad hierarkisk testning inkluderade totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad (enligt BICR) och objektiv responsfrekvens (ORR) (enligt BICR) hos alla randomiserade patienter. Tumörbedömningen enligt RECIST v1.1 utfördes var sjätte vecka fram till och med vecka 48, därefter var tolfte vecka.

Vid den primära förhandsspecificerade analysen med en minsta uppföljningstid på 13,1 månader visade studien en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %. Effektergebnaten visas i tabell 38.

Tabell 38: Effektergebnat hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterapi ^a (n = 157)
Totalöverlevnad		
Händelser	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Riskkvot (98,6 % KI) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p-värde ^c		0,0010
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Progressionsfri överlevnad^e		
Händelser	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Riskkvot (98,5 % KI) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p-värde ^c		0,8958
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
Objektiv responsfrekvens, n (%)^e		
(95 % KI)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Komplett respons	28 (17,7)	8 (5,1)
Partiell respons	28 (17,7)	23 (14,6)
Varaktighet av respons^e		
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Intervall	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil och cisplatin.

^b Baserad på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^c Baserad på ett stratifierat tvåsidigt log-rank test.

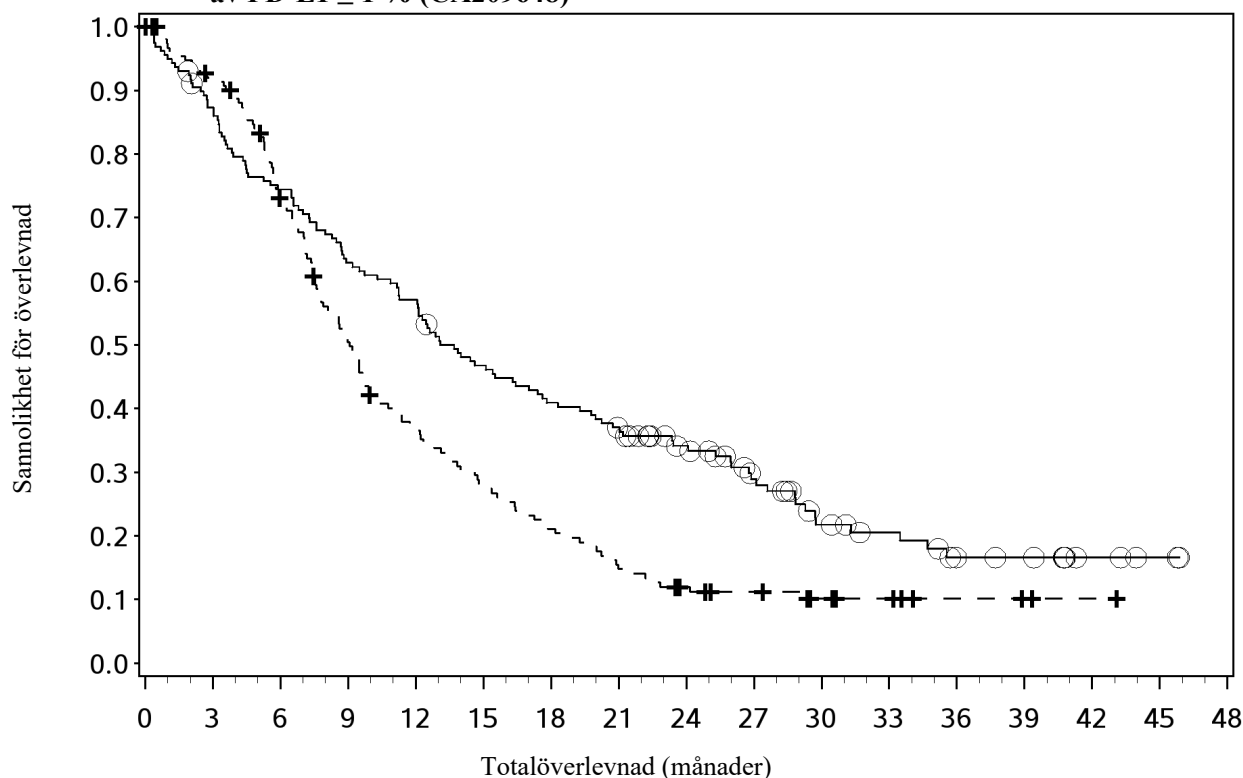
^d Baserad på Kaplan-Meier-uppskattningar.

^e Bedömd enligt BICR.

Vid en uppdaterad deskriptiv analys med en minsta uppföljningstid på 20 månader var förbättring i totalöverlevnad överensstämmande med den primära analysen. Medianvärdet för totalöverlevnad var 13,70 månader (95 % KI: 11,24, 17,41) för nivolumab plus ipilimumab jämfört med 9,07 månader (95 % KI: 7,69, 10,02) för kemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,82). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 4,04 månader (95 % KI: 2,40, 4,93) för nivolumab plus ipilimumab jämfört med 4,44 månader (95 % KI: 2,89, 5,82) för kemoterapi (HR = 1,02; 95 % KI: 0,77, 1,34). Den objektiva responsfrekvensen var 35,4 % (95 % KI: 28,0, 43,4) för nivolumab plus ipilimumab jämfört med 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) för kemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvorna för totalöverlevnad med en minsta uppföljningstid på 20 månader visas i figur 24.

Figur 24: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 % (CA209648)



Antal patienter i studien

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapi

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (händelser: 119/158), medianvärde och 95 % KI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Kemoterapi (händelser: 130/157), medianvärde och 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Baserad på data cut-off: 23 augusti 2021, minsta uppföljningstid 20 månader

Nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med kemoterapi

De primära effektmåten var progressionsfri överlevnad (PFS) (enligt BICR) och totalöverlevnad (OS) hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %. Sekundära effektmått enligt förhandsspecificerad hierarkisk testning inkluderade totalöverlevnad, progressionsfri överlevnad (enligt BICR) och objektiv responsfrekvens (ORR) (enligt BICR) hos alla randomiserade patienter. Tumörbedömningen enligt RECIST v1.1 utfördes var sjätte vecka fram till och med vecka 48, därefter var tolfte vecka.

Vid den förhandsspecificerade analysen med en minsta uppföljningstid på 12,9 månader visade studien en statistiskt signifikant förbättring i totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥ 1 %. Effektsresultaten visas i tabell 39.

Tabell 39: Effektresultat hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 \geq 1 % (CA209648)

	nivolumab + kemoterapi (n = 158)	kemoterapi ^a (n = 157)
Totalöverlevnad		
Händelser	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Riskkvot (99,5 % KI) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
p-värde ^c		< 0,0001
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Progressionfri överlevnad^e		
Händelser	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Riskkvot (98,5 % KI) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
p-värde ^c		0,0023
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Objektiv responsfrekvens, n (%)^e		
(95 % KI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Komplett respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Partiell respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Varaktighet av respons^e		
Medianvärde (95 % KI) (månader) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Intervall	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil och cisplatin.

^b Baserad på en stratifierad Cox-proportionell riskmodell.

^c Baserad på ett stratifierat tvåsidigt log-rank test.

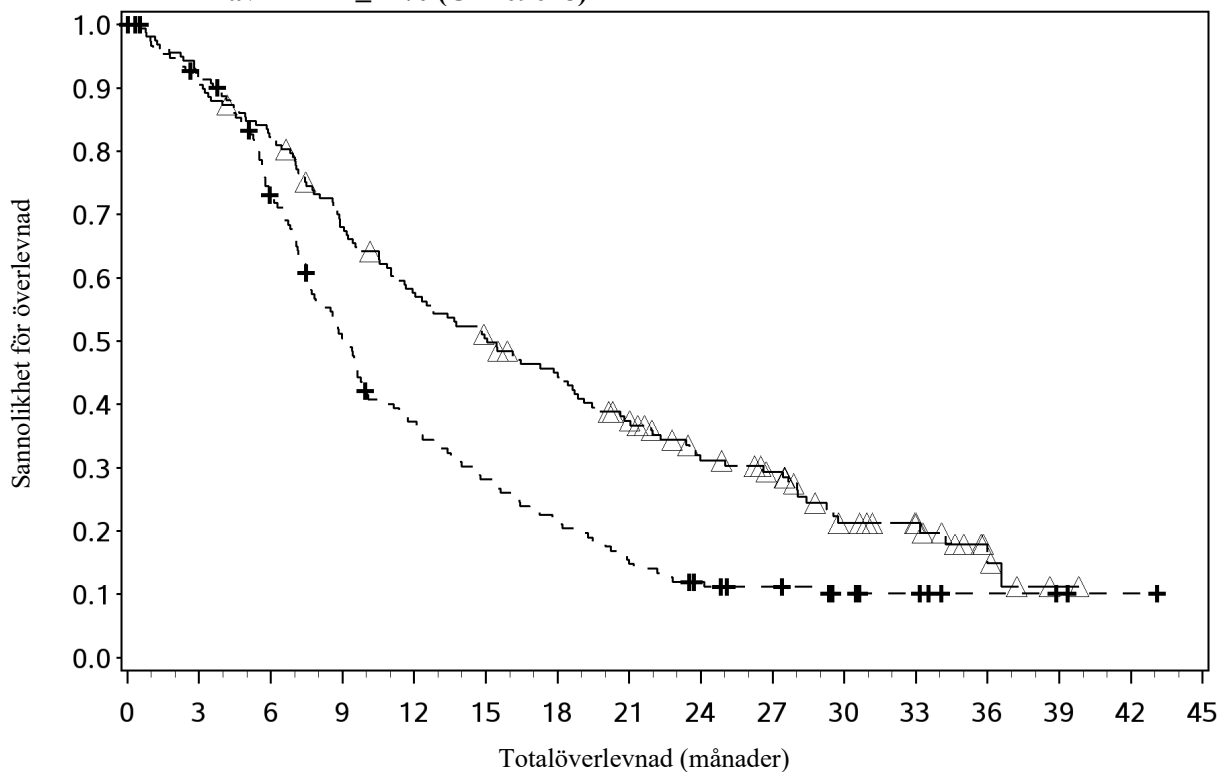
^d Baserad på en Kaplan-Meier-uppskattningar.

^e Bedömd enligt BICR.

Vid en uppdaterad deskriptiv analys med en minsta uppföljningstid på 20 månader var förbättring i totalöverlevnad överensstämmande med den primära analysen. Medianvärdet för totalöverlevnad var 15,05 månader (95 % KI: 11,93, 18,63) för nivolumab plus kemoterapi jämfört med 9,07 månader (95 % KI: 7,69, 10,02) för kemoterapi (HR = 0,59; 95 % KI: 0,46, 0,76). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 6,93 månader (95 % KI: 5,68, 8,35) för nivolumab plus kemoterapi jämfört med 4,44 månader (95 % KI: 2,89, 5,82) för kemoterapi (HR = 0,66; 95 % KI: 0,50, 0,87). Den objektiva responsfrekvensen var 53,2 % (95 % KI: 45,1, 61,1) för nivolumab plus kemoterapi jämfört med 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) för kemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvorna för totalöverlevnad och progressionfri överlevnad med en minsta uppföljningstid på 20 månader visas i figur 25 och 26.

Figur 25: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

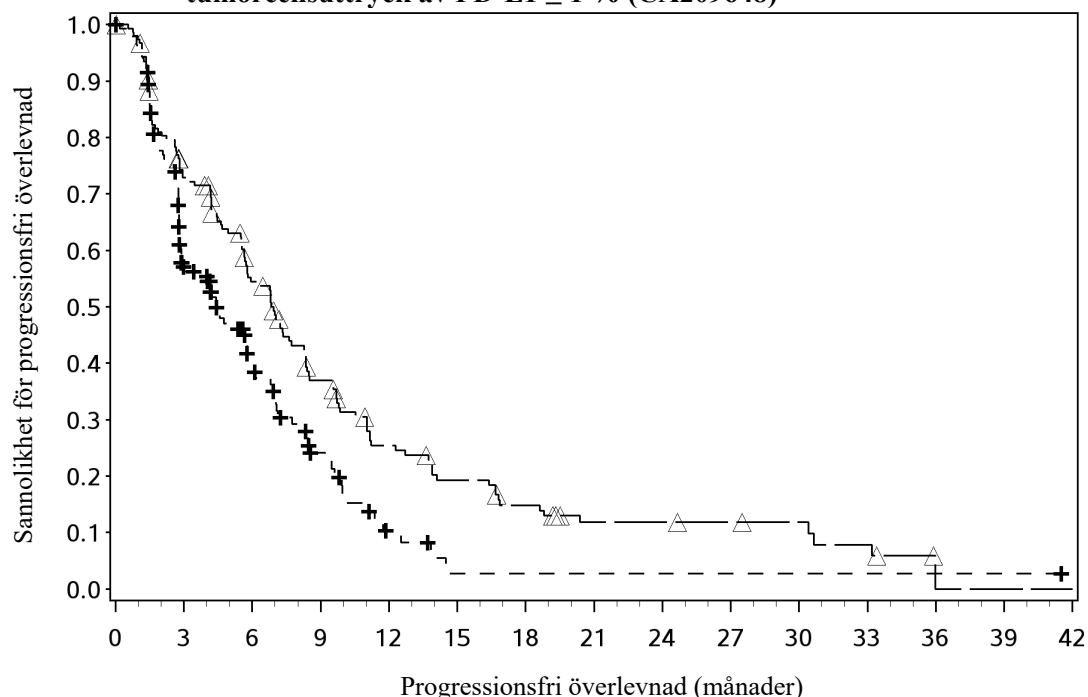
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kemoterapi (händelser: 118/158), medianvärde och 95 % KI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Kemoterapi (händelser: 130/157), medianvärde och 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Baserad på data cut-off: 23 augusti 2021, minsta uppföljningstid 20 månader

Figur 26: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad hos patienter med tumörcellsuttryck av PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

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

---△--- Nivolumab + kemoterapi (händelser: 123/158), medianvärde och 95 % KI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Kemoterapi (händelser: 101/157), medianvärde och 95 % KI: 4,44 (2,89, 5,82)

Baserad på data cut-off: 23 augusti 2021, minsta uppföljningstid 20 månader

Adjuvant behandling av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången

Säkerhet och effekt för nivolumab som monoterapi för adjuvant behandling av esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången utvärderades i en multicenter, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind fas 3-studie (CA209577). Studien inkluderade vuxna patienter som fått kemoradioterapi (KRT), följt av komplett kirurgisk carcinomresektion inom 16 veckor före randomiseringen, och som hade kvarstående patologisk sjukdom bekräftad av prövaren med minst ypN1 eller ypT1. Patienter med nedsatt allmäntillstånd (performance-status ≥ 2), som inte fick samtidig kemoradioterapi (KRT) före operation, med stadium IV resektabel sjukdom, aktiv autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde systemisk immunosuppressiv behandling exkluderades från studien. Patienterna inkluderas oavsett PD-L1-uttryck i tumören.

Totalt randomiserades 794 patienter 2:1 till att antingen få nivolumab 240 mg (n = 532) eller placebo (n = 262). Patienterna fick nivolumab administrerad intravenöst under 30 minuter varannan vecka i 16 veckor följt av 480 mg som infusion under 30 minuter var fjärde vecka, med start vecka 17. Patienter administrerades placebo under 30 minuter med samma doseringsintervall som för nivolumab. Randomiseringen stratifierades med avseende på tumöruttryck av PD-L1 ($\geq 1\%$ jämfört med $< 1\%$ eller obestämbar eller icke utvärderbar), patologisk lymfkörtelstatus (positiv \geq ypN1 jämfört med negativ ypN0) och histologi (skivepitelcarcinom jämfört med adenocarcinom). Behandlingen fortsatte till sjukdomåterfall, oacceptabel toxicitet eller som längst 1 år. Primärt effektmått var sjukdomsfri överlevnad (DFS) utvärderad av prövare, definierad som tiden mellan randomiseringsdatumet och datumet för första återfallet (lokalt, regionalt eller distalt från den primära resektionspunkten) eller död oavsett orsak, beroende på vilket som inträffade först. Patienter under behandling fick genomgå

scanning för tumöråterfall var 12:e vecka under 2 år och minst en scanning var 6:e till 12:e månad år 3 till 5.

Karakteristika vid studiestart var likvärdiga mellan de två grupperna. Medianåldern var 62 år (intervall: 26–86), 36 % var ≥ 65 år gamla och 5 % var ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna var vita (82 %) och män (85 %). ECOG performance-status vid studiestart var 0 (58 %) eller 1 (42 %).

En primär förhandsspecificerad interimanalys (minsta uppföljningstid 6,2 månader, median uppföljningstid 24,4 månader), visade på en statistiskt signifikant förbättring i sjukdomsfri överlevnad för patienter som randomiserats till nivolumab jämfört med placebo. Median sjukdomsfri överlevnad, bestämd av prövaren, var 22,41 månader (95 % KI: 16,62, 34,00) för nivolumab jämfört med 11,04 månader (95 % KI: 8,34, 14,32) för placebo, riskkvot 0,69 (96,4 % KI: 0,56, 0,86), p-värde < 0,0003. Primär analys av sjukdomsfri överlevnad inkluderade censurering för ny anti-cancerbehandling. Resultaten för sjukdomsfri överlevnad med eller utan censurering för ny anti-cancerbehandling var konsekventa. I en uppdaterad deskriptiv analys av sjukdomsfri överlevnad med minsta uppföljningstid på 14 månader och en median uppföljningstid på 32,2 månader, bekräftades förbättringen av sjukdomsfri överlevnad. Effekresultat för denna deskriptiva sekundära analysen visas i tabell 40 och figur 27.

Tabell 40: Effekresultat (CA209577)

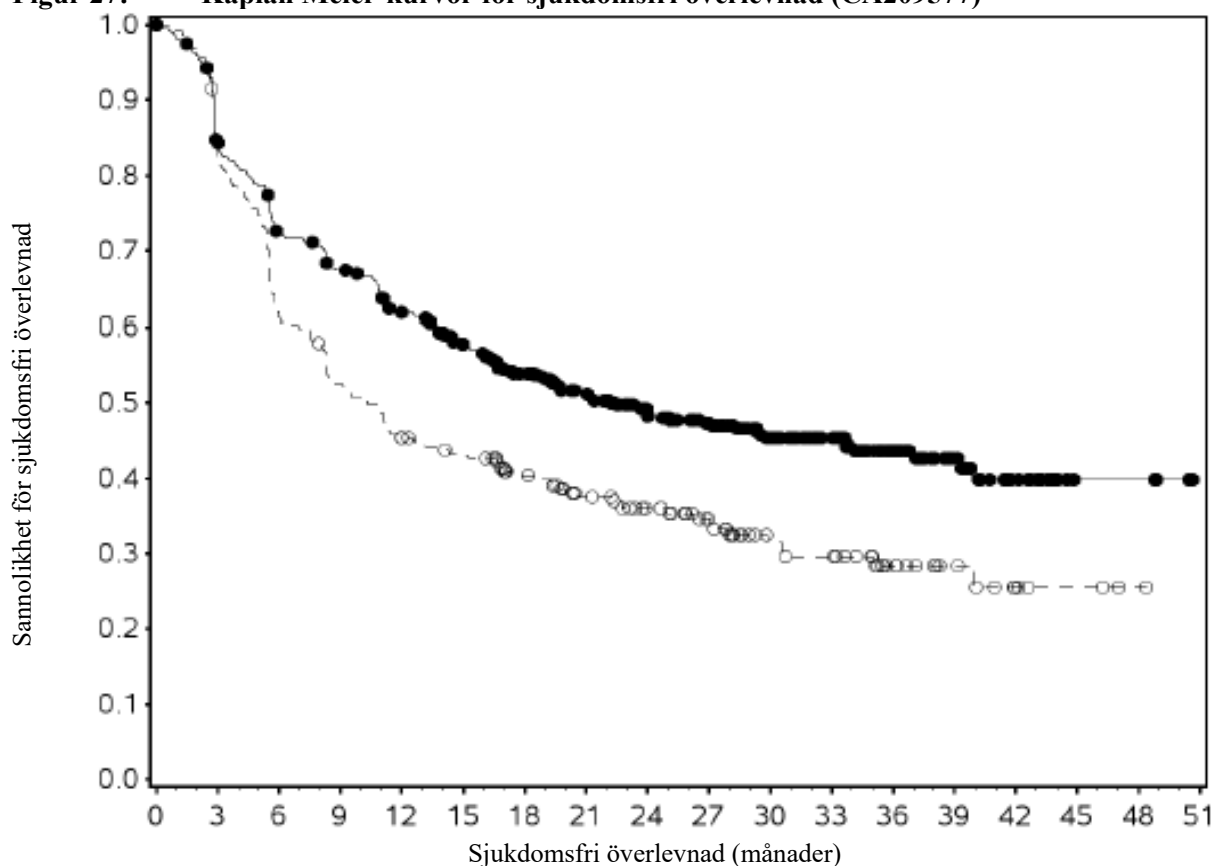
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sjukdomsfri överlevnad^a minsta uppföljningstid 14 månader^c		
Händelser (%)	268 (50)	171 (65)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Median (95 % KI) (månader)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Frekvens (95 % KI) vid 6 månader	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Frekvens (95 % KI) vid 24 månader	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Baserad på alla randomiserade patienter.

^b Baserad på en stratifierad cox proportionalitets riskmodell.

^c Deskriptiv analys baserad på data cut-off 18 februari 2021.

Figur 27: Kaplan Meier-kurvor för sjukdomsfri överlevnad (CA209577)



Antal patienter i studien

Nivolumab

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

Placebo

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

—■— Nivolumab (händelser: 268/532), median och 95 % KI: 22,41 (16,95, 33,64)

- - -○- - - Placebo (händelser: 171/262), median och 95 % KI: 10,35 (8,31, 13,93)

Baserad på data cut-off: 18 februari 2021, minsta uppföljningstid 14 månader

En fördel i sjukdomsfri överlevnad observerades oavsett histologi och PD-L1-uttryck.

Adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus

Säkerhet och effekt för nivolumab 240 mg varannan vecka eller 360 mg var tredje vecka i kombination med kemoterapi (dos och doseringsschema för nivolumab valdes beroende på vilken kemoterapi-regim som användes, se nedan) utvärderades i en öppen, randomiserad, fas 3-studie (CA209649). Studien inkluderade vuxna patienter (18 år eller äldre) med tidigare obehandlat, avancerat eller metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången (GEJ) eller esofagus, utan tidigare systemisk behandling (inklusive HER2-hämmare), och med ECOG performance-status på 0 eller 1. Patienterna inkluderades oavsett tumörens PD-L1-status, och tumöruttryck av PD-L1 fastställdes genom att använda testet PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En retrospektiv omvärdering av en patients PD-L1-status för tumören enligt CPS genomfördes med hjälp av de PD-L1-infärgade tumörproverna som användes vid randomisering. Patienter med kända HER2-positiva tumörer, ECOG performance-status ≥ 2 vid studiestart, obehandlade metastaser i centrala nervsystemet eller aktiv, känd eller misstänkt, autoimmun sjukdom eller medicinska tillstånd som krävde systemisk immunsuppressiv behandling exkluderades från studien. Totalt inkluderades 643 patienter med obestämd HER2-status (40,3 % av studiepopulationen) i studien. Randomiseringen stratifierades med avseende på PD-L1-status för tumörcellen (≥ 1 % jämfört med < 1 % eller obestämd), region (Asien jämfört med USA jämfört med övriga världen), ECOG performance-status

(0 jämfört med 1), och kemoterapi-regim. Kemoterapi bestod av FOLFOX (fluorouracil, leukovorin och oxaliplatin) eller CapeOX (kapecitabin och oxaliplatin).

Totalt randomiserades 1581 patienter till att få antingen nivolumab i kombination med kemoterapi eller kemoterapi. Av dessa hade 955 patienter PD-L1 CPS \geq 5; 473 i kombinationsarmen (nivolumab plus kemoterapi) och 482 i kemoterapiarmen. Patienter i armen som fick nivolumab plus kemoterapi fick antingen 240 mg nivolumab som en intravenös infusion under 30 minuter i kombination med FOLFOX (oxaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² och fluorouracil 400 mg/m² intravenöst på dag 1 och fluorouracil 1200 mg/m² intravenöst som en kontinuerlig infusion under 24 timmar dagligen eller enligt lokal standard på dag 1 och 2) varannan vecka, eller 360 mg nivolumab administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter i kombination med CapeOX (oxaliplatin 130 mg/m² intravenöst på dag 1 och kapecitabin 1000 mg/m² oralt två gånger dagligen på dag 1-14) var tredje vecka. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i upp till 24 månader för nivolumab enbart. Hos patienter som fick nivolumab plus kemoterapi, och hos vilka behandling med kemoterapi avbröts, fick monoterapi med nivolumab ges med 240 mg varannan vecka, 360 mg var tredje vecka eller 480 mg var fjärde vecka upp till 24 månader efter behandlingsstart. Tumörutvärderingar genomfördes var sjätte vecka fram till och inklusive vecka 48, därefter var 12:e vecka.

Karakteristika vid studiestart var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Hos patienter med PD-L1 CPS \geq 5 var medianåldern 62 år (intervall: 18–90), 11 % var \geq 75 år gamla, 71 % var män, 25 % var asiater och 69 % var vita. ECOG performance-status vid studiestart var 0 (42 %) eller 1 (58 %). Tumörplacering fördelades som adenocarcinom i ventrikeln (70 %), GEJ (18 %) och esofagus (12 %).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) (enligt BICR) och totalöverlevnad (OS) utvärderat för patienter med PD-L1 CPS \geq 5 baserat på PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Sekundära effektmått enligt den förhandsspecificerade hierarkiska testningen var totalöverlevnad för patienter med PD-L1 CPS \geq 1 och för alla randomiserade patienter; ytterligare effektmått inkluderade ORR (BICR) för patienter med PD-L1 CPS \geq 5 och för alla randomiserade patienter. Vid den primära förhandsspecificerade analysen, med en minsta uppföljningstid på 12,1 månader, visade studien en statistiskt signifikant förbättring i OS och PFS för patienter med PD-L1 CPS \geq 5. Median OS var 14,4 månader (95 % KI: 13,1, 16,2) för nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med 11,1 månader (95 % KI: 10,0, 12,1) för kemoterapi (HR = 0,71; 98,4 % KI: 0,59, 0,86; p-värde < 0,0001). Median PFS var 7,69 månader (95 % KI: 7,03, 9,17) för nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med 6,05 månader (95 % KI: 5,55, 6,90) för kemoterapi (HR = 0,68; 98 % KI: 0,56, 0,81; p-värde < 0,0001). ORR var 60 % (95 % KI: 55, 65) för nivolumab i kombination med kemoterapi jämfört med 45 % (95 % KI: 40, 50) för kemoterapi.

I en uppdaterad deskriptiv analys med en minsta uppföljningstid på 19,4 månader var förbättring i totalöverlevnad överensstämmande med den primära analysen. Effekter resultat visas i tabell 41 och figur 28 och 29.

Tabell 41: Effekter resultat hos patienter med PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)

	nivolumab + kemoterapi (n = 473)	kemoterapi (n = 482)
Minsta uppföljningstid 19,4 månader ^a		
Totalöverlevnad		
Händelser	344 (73 %)	397 (82 %)
Risikvot (95 % KI) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Median (95 % KI) (månader) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Progressionsfri överlevnad^d		
Händelser	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Risikvot (95 % KI) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Median (95 % KI) (månader) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Frekvens (95 % KI) vid 12 månader	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)

	nivolumab + kemoterapi (n = 473)	kemoterapi (n = 482)
Objektiv responsfrekvens, n^{d,e}	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95 % KI)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Komplett respons	12,2 %	6,7 %
Partiell respons	47,9 %	38,5 %
Varaktighet av respons^{d,e}		
Median (95 % KI) (månader) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Deskriptiv analys baserad på data cut-off 4 januari 2021.

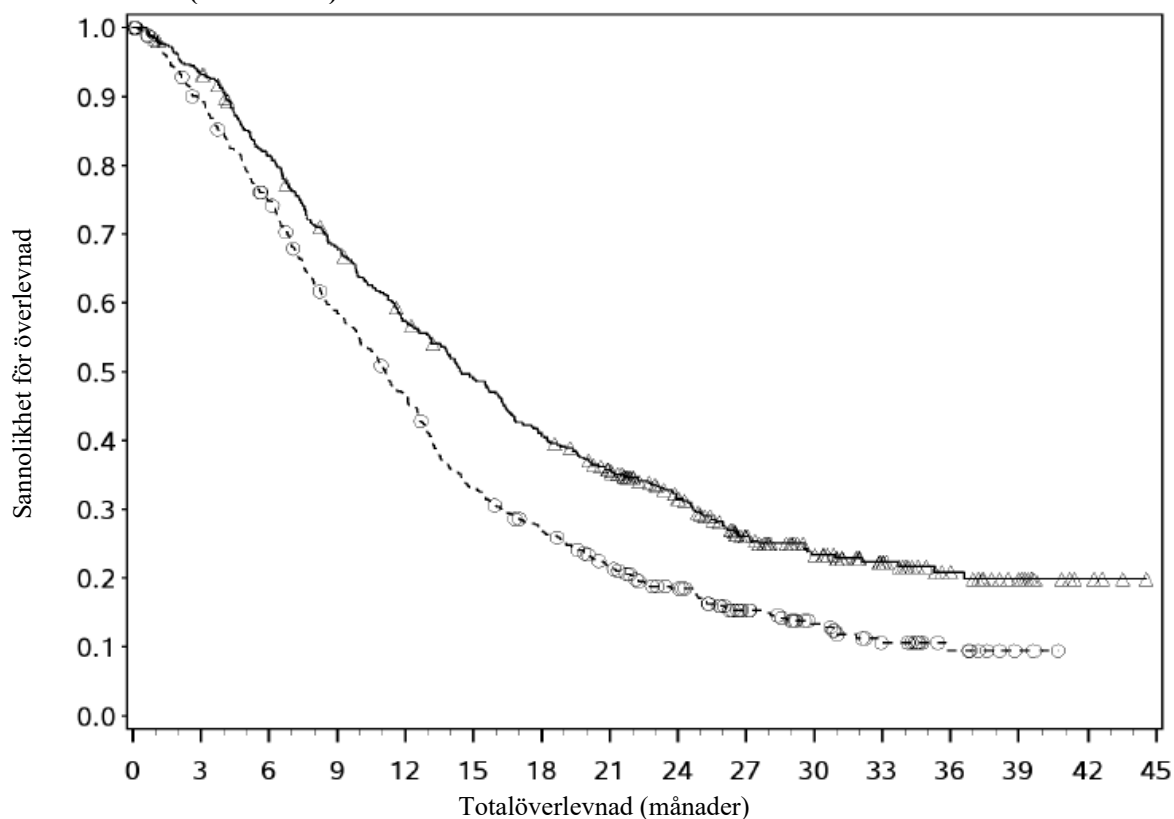
^b Baserad på stratifierad cox proportionalitets riskmodell.

^c Kaplan-Meier-uppskattning.

^d Bekräftad enligt BICR.

^e Baserad på patienter med mätbar sjukdom vid studiestart.

Figur 28: Kaplan-Meier-kurvor för totalöverlevnad hos patienter med PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

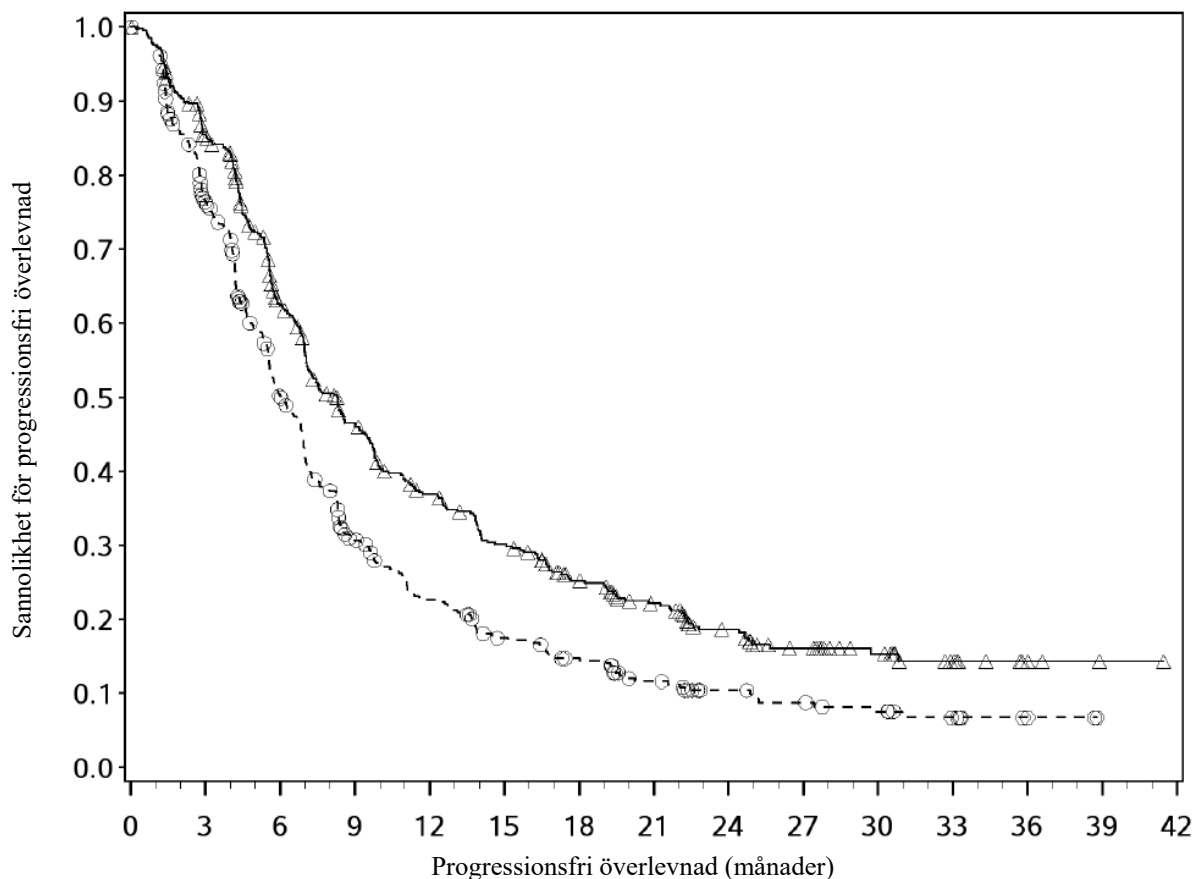
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kemoterapi (händelser: 344/473), median och 95 % KI: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Kemoterapi (händelser: 397/482), median och 95 % KI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minsta uppföljningstid 19,4 månader

Figur 29: Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antal patienter i studien

Nivolumab + kemoterapi

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

Kemoterapi

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

—△— Nivolumab + kemoterapi (händelser: 342/473), median och 95 % KI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Kemoterapi (händelser: 397/482), median och 95 % KI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minsta uppföljningstid 19,4 månader

Pediatrisk population

Öppen fas 1/2-studie (CA209070)

Studie CA209070 var en öppen, enarmad fas 1/2-studie med en dosbegränsande fas och en dosexpansionsfas av nivolumab som monoterapi och i kombination med ipilimumab till barn och ungdomar med återkommande eller refraktära solida eller hematologiska tumörer, inklusive neuroblastom, osteosarkom, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, avancerat melanom, klassiskt Hodgkins lymfom och non-Hodgkins lymfom. Bland de 126 behandlade patienterna var 97 barn och ungdomar från 12 månader till < 18 år. Av de 97 patienterna behandlades 64 med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg intravenöst under 60 minuter varannan vecka) och 33 behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg intravenöst under 60 minuter i kombination med ipilimumab 1 mg/kg intravenöst under 90 minuter var tredje vecka de fyra första doserna, följt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi varannan vecka). Patienterna fick antingen nivolumab som monoterapi, 2 doser i median (intervall: 1-89), eller nivolumab i kombination med ipilimumab, 2 doser i median (intervall: 1-24). De huvudsakliga primära effektmåten var säkerhet, tolerabilitet och antitumöraktivitet utvärderat enligt deskriptiv objektiv responsfrekvens (ORR) och totalöverlevnad (OS).

Bland de 64 patienterna som fick nivolumab som monoterapi var svaren från 60 patienter möjliga att utvärdera (melanom n = 1, solida tumörer n = 47 och hematologiska tumörer n = 12). Hos de 48 patienterna med melanom eller solida tumörer, och med svar möjliga att utvärdera, observerades inga objektiva responser. Hos de 12 patienterna med hematologiska tumörer, och med svar möjliga att utvärdera, var den objektiva responsfrekvensen 25,0 % (95 % KI: 5,5, 57,2), varav 1 fullständig respons för klassiskt Hodgkins lymfom och 2 partiella responser, en för klassiskt Hodgkins lymfom och en för non-Hodgkins lymfom. I de deskriptiva analyserna för de 64 patienterna som fick nivolumab som monoterapi var medianvärdet för totalöverlevnad 6,67 månader (95 % KI: 5,98, ej tillämbart), 6,14 månader (95 % KI: 5,39, 24,67) för patienter med melanom eller solida tumörer och ännu ej uppnått för patienter med hematologiska tumörer.

Bland de 30 patienterna som fick nivolumab i kombination med ipilimumab (solida tumörer utöver enbart melanom), och med svar möjliga att utvärdera, observerades inga objektiva responser. Hos de 33 patienterna som fick nivolumab i kombination med ipilimumab var medianvärdet för totalöverlevnad 8,25 månader (95 % KI: 5,45, 16,95) i en deskriptiv analys.

Öppen fas 1b/2-studie (CA209908)

Studien CA209908 var en öppen, sekventiell, fas1b/2 klinisk studie med nivolumab som monoterapi och nivolumab i kombination med ipilimumab hos pediatrika och unga vuxna patienter med höggradiga primära maligniteter i CNS, inklusive diffust infiltrerat ponsgliom (DIPG), höggradigt gliom, medulloblastom, ependymom och andra återkommande subtyper av höggradig CNS-malignitet (t.ex. pineoblastom, atypisk teratoid rhabdoid tumör och embryonala CNS-tumörer). Av de 151 pediatrika patienterna (från ≥ 6 månader till < 18 år) som inkluderades i studien behandlades 77 med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg varannan vecka) och 74 behandlades med nivolumab i kombination med ipilimumab (nivolumab 3 mg/kg följt av ipilimumab 1 mg/kg var 3:e vecka i 4 doser, följt av nivolumab som monoterapi 3 mg/kg varannan vecka). Det primära effektmåttet var totalöverlevnad (OS) i DIPG-kohorten och prävarbedömd, progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på RANO-kriterier för alla andra typer av tumörer. Medianvärdet för OS i DIPG-kohorten var 10,97 månader (80 % KI: 9,92, 12,16) hos patienter behandlade med nivolumab som monoterapi och 10,50 månader (80 % KI: 9,10, 12,32) hos patienter behandlade med nivolumab i kombination med ipilimumab. För alla andra studerade typer av pediatrika CNS-tumörer varierade median PFS från 1,23 till 2,35 månader hos patienter behandlade med nivolumab som monoterapi och från 1,45 till 3,09 månader hos patienter behandlade med nivolumab i kombination med ipilimumab. Inga objektiva svar observerades i studien med undantag för en patient med ependymom som behandlades med nivolumab som monoterapi och som fick en partiell respons. Resultaten för OS, PFS och ORR som observerades i studie CA209908 tyder inte på kliniskt betydelsefulla fördelar jämfört med vad som kan förväntas i dessa patientpopulationer.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för nivolumab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna neoplasier i lymfvävnad (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Säkerhet och effekt hos äldre

Ingen skillnad i säkerhet eller effekt rapporterades hos äldre (> 65 år) och yngre patienter (< 65 år). Data från patienter ≥ 75 år, som behandlats för skivepitelial huvud- och halscancer eller som fått adjuvant behandling för melanom, esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population. Data från patienter med klassiskt Hodgkins lymfom ≥ 65 år är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population. Data från patienter som var 75 år eller äldre med malignt pleuramesoteliom uppvisade en högre frekvens av allvarliga biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkningar (68 % respektive 35 %) jämfört med alla patienter som fick nivolumab i kombination med ipilimumab (54 % respektive 28 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nivolumab monoterapi

Farmakokinetiken (PK) för nivolumab är linjär i dosintervallet 0,1 till 10 mg/kg. Medelvärde för geometriskt clearance (CL) var 7,9 ml/h, terminal halveringstid var 25,0 dagar och genomsnittlig exponering vid steady state (nivolumab 3 mg/kg varannan vecka) var 86,6 µg/ml, baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Clearance för nivolumab hos patienter med klassiskt Hodgkins lymfom var cirka 32 % lägre jämfört med icke-småcellig lungcancer. Hos patienter som fick adjuvant behandling av melanom var clearance för nivolumab vid behandlingsstart cirka 40 % lägre än vid avancerat melanom, och cirka 20 % lägre vid steady state. Med hänsyn till tillgängliga säkerhetsdata, saknar dessa minskningar i clearance klinisk betydelse.

Metabolismen för nivolumab har ännu inte karakteriserats. Nivolumab förväntas brytas ned till små peptider och aminosyror via katabola vägar på samma sätt som endogena IgG.

Nivolumab i kombination med ipilimumab

När nivolumab 1 mg/kg administrerades i kombination med ipilimumab 3 mg/kg ökade clearance för nivolumab med 29 % och clearance ökade för ipilimumab med 9 % vilket inte ansågs vara kliniskt relevant. När nivolumab 3 mg/kg administrerades i kombination med ipilimumab 1 mg/kg ökade clearance för nivolumab med 1 % och clearance minskade för ipilimumab med 1,5 % vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

Vid administrering av kombinationsbehandlingen med ipilimumab ökade clearance för nivolumab med 20 % vid närvaro av anti-nivolumab-antikroppar och för ipilimumab ökade clearance med 5,7 % i närvaro av anti-ipilimumab-antikroppar. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt relevanta.

Nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi

När nivolumab 360 mg administrerades i kombination med ipilimumab 1 mg/kg och två cykler med kemoterapi minskade clearance för nivolumab med cirka 10 % och clearance för ipilimumab ökade med cirka 22 %, vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

Särskilda populationer

En populationsfarmakokinetisk analys tyder inte på några skillnader i clearance för nivolumab baserat på ålder, kön, etnicitet, solid tumörtyp, tumörstorlek och nedsatt leverfunktion. Även om ECOG-status, utgångsvärde av glomerulär filtrationshastighet (GFR), albumin, kroppsvikt och lätt nedsatt leverfunktion hade effekt på clearance för nivolumab, var effekten inte kliniskt betydelsefull.

Pediatrisk population

För nivolumab som monoterapi förväntas exponeringen för nivolumab hos ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer vara jämförbar med den hos vuxna som får den rekommenderade dosen. Dosering baserad på kroppsvikt rekommenderas för ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg.

För nivolumab i kombination med ipilimumab förväntas exponeringen för nivolumab och ipilimumab hos ungdomar 12 år och äldre vara jämförbar med den hos vuxna vid rekommenderad dosering.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på clearance för nivolumab utvärderades hos patienter med lätt (GFR < 90 och \geq 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), måttligt (GFR < 60 och \geq 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) eller gravt (GFR < 30 och \geq 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) i populationsfarmakokinetiska analyser. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance för nivolumab sågs mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Data från patienter med gravt

nedsatt njurfunktion är för begränsade för att kunna dra några slutsatser för denna population (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på clearance för nivolumab utvärderades hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $1,0 \times$ till $1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN som definierat enligt "National Cancer Institute criteria of hepatic dysfunction" n = 92) jämfört med patienter med normal leverfunktion (totalbilirubin och ASAT \leq ULN; n = 804) i populationsfarmakokinetiska analyser. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i clearance för nivolumab sågs mellan patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med normal leverfunktion. Nivolumab har inte studerats hos patienter med måttligt (totalbilirubin $>$ $1,5 \times$ till $3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) eller gravt nedsatt leverfunktion (totalbilirubin $>$ $3 \times$ ULN och oavsett ASAT-värde) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I modeller med dräktiga möss har det visats att blockering av PD-L1-signalering stör toleransen till fostret och ökar förlust av foster. Effekterna av nivolumab på prenatal och postnatal utveckling utvärderades hos apor som fick nivolumab två gånger i veckan från påbörjad organogenes i första trimestern fram till nedkomsten, vid exponeringsnivåer som antingen var 8 eller 35 gånger högre än de som setts med den kliniska dosen 3 mg/kg nivolumab (baserat på AUC). Det var en dosberoende ökning av förlust av foster och ökad neonatal dödlighet med början i den tredje trimestern.

Den kvarvarande avkomman från nivolumabbehandlade honor överlevde till planerad avlivning, utan några behandlingsrelaterade kliniska fynd, utan förändring från normal utveckling, utan effekt på organens vikt eller synliga och mikroskopiska patologiska förändringar. Resultat av tillväxtindex så väl som teratogena, neurobeteendemässiga, immunologiska och kliniskt patologiska parametrar under den 6 månader långa postnatala perioden var jämförbara med kontrollgruppen. Baserat på verkningsmekanismen kan emellertid exponering av nivolumab för foster ändå öka risken att utveckla immunrelaterade sjukdomar eller förändra den normala immunresponsen. Immunrelaterade sjukdomar har rapporterats hos PD-1-knockout möss.

Fertilitetsstudier har inte utförts med nivolumab.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitratdihydrat
Natriumklorid
Mannitol (E421)
Pentetsyra (dietyltriämin pentaättiksyra)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Infusion med OPDIVO får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska

3 år

Efter beredning av infusionen

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning från tidpunkten för beredning har visats enligt följande (tiderna inkluderar administreringstiden):

Beredning av infusionslösning	Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning	
	Förvaring vid 2 °C till 8 °C i skydd från ljus	Förvaring vid rumstemperatur (≤ 25 °C) och i dagsljus
Utspädd eller utspädd med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion	30 dagar	24 timmar (av totalt 30 dagars förvaringstid)
Utspädd med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion	7 dagar	8 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid)

Ur mikrobiologisk synvinkel bör utspädd infusionslösning, oavsett spädningsmedel, användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 7 dagar vid 2 °C–8 °C eller 8 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid) vid rumstemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk hantering bör säkerställas under beredningen av infusionen (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25°C) och rumsbelysning i upp till 48 timmar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning av infusionen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

4 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en mörkblå flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

10 ml koncentrat i en 10 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en grå flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

12 ml koncentrat i en 25 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en blå flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

24 ml koncentrat i en 25 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (belagt butylgummi) och en matt röd flip-off kapsyl (aluminium). Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Beredning och administrering

Beräkna dosen

Det kan behövas mer än en injektionsflaska av OPDIVO för att ge den totala dosen till patienten.

Nivolumab monoterapi

Doseringen för vuxna är 240 mg eller 480 mg beroende på indikation men oberoende av kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Melanom (avancerat melanom eller adjuvant behandling) hos ungdomar. Den förskrivna dosen till ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer är 240 mg eller 480 mg. Till ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg anges den förskrivna dosen i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen.

- Den totala dosen nivolumab i mg = patientens vikt i kg × den förskrivna dosen i mg/kg.
- Volymen OPDIVO-koncentrat som krävs för att bereda dosen (ml) = den totala dosen i mg, dividerat med 10 (styrkan av OPDIVO-koncentratet är 10 mg/ml).

Nivolumab i kombination med ipilimumab

Den förskrivna dosen anges i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen (se ovan).

Nivolumab i kombination med ipilimumab vid malignt pleuramesoteliom

Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med ipilimumab vid esofaguscancer av skivepiteltyp

Doseringen är antingen baserad på kroppsvikt (3 mg/kg) eller 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid resektabel icke-småcellig lungcancer

Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid esofaguscancer av skivepiteltyp

Doseringen är 240 mg eller 480 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid adenocarcinom i ventrikeln, GEJ eller esofagus

Doseringen är 360 mg eller 240 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi

Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kabozantinib

Doseringen av nivolumab är 240 mg eller 480 mg oberoende av kroppsvikt.

Beredning av infusionen

Säkerställ aseptiska förhållanden vid beredning av infusionslösningen.

OPDIVO kan användas för intravenös administrering antingen:

- utan spädning, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- efter spädning, enligt följande instruktioner:
 - Slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 1 och 10 mg/ml
 - Den totala infusionsvolymen får inte överstiga 160 ml. För patienter som väger mindre än 40 kg får den totala infusionsvolymen inte överstiga 4 ml/kg kroppsvikt.

OPDIVO-koncentrat kan spädas med antingen:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
- 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

STEG 1

- Inspektera OPDIVO-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. OPDIVO-koncentrat är en klar till opalescent, ofärgad till ljusgul vätska. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller om den innehåller partiklar utöver ett fåtal genomskinliga till vita partiklar.
- Dra upp den volym OPDIVO-koncentrat som krävs genom att använda en lämplig steril spruta.

STEG 2

- Överför koncentratet till en steril tom glasflaska eller intravenös behållare (PVC eller polyolefin).
- Om tillämpligt, späd med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. För att underlätta beredningen kan koncentratet istället föras över till en förfylld påse med rätt volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.
- Blanda försiktigt genom att rotera flaskan för hand. Skaka inte.

Administrering

Infusion med OPDIVO får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Administrera OPDIVO intravenöst under 30 eller 60 minuter beroende på dosen.

Infusion med OPDIVO får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra substanser. Använd en separat infart för infusionen.

Använd ett infusionsset och ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

Infusion med OPDIVO är kompatibel med PVC- och polyolefin-behållare, glasflaskor, PVC-infusionsset och inbyggda filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm.

Efter att dosen av nivolumab har administrerats, skölj infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Destruktion

Spara inte oanvänd del av infusionen för att använda senare. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 juni 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta–riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal och patienter/vårdgivare i medlemslandet som förväntas förskriva och använda OPDIVO har tillgång till/fått patientkortet.

- **Patientkortet** ska innehålla följande nyckelelement:
- Behandling med OPDIVO kan öka risken för:
 - Immunrelaterad pneumonit
 - Immunrelaterad kolit
 - Immunrelaterad hepatit
 - Immunrelaterad nefrit och nedsatt njurfunktion
 - Immunrelaterad endokrinopati
 - Immunrelaterade hudbiverkningar
 - Andra immunrelaterade biverkningar
- Tecken och symtom på säkerhetsaspekter och när man ska kontakta läkare
- Kontaktuppgifter till förskrivande läkare
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
1. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare tydliggöra ipilimumabs bidrag till effekt och toxicitet vid kombinationen nivolumab och ipilimumab, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten från en randomiserad klinisk studie som jämför effekt och säkerhet hos kombinationen nivolumab och ipilimumab jämfört med nivolumab i monoterapi hos patienter med tidigare obehandlad avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos och lämpligt nivåspektrum av PD-L1 uttryck. Denna studie ska genomföras enligt ett överenskommet protokoll.	31 oktober 2024
2. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av nivolumab som adjuvant behandling av vuxna patienter med esofagus-cancer eller cancer i gastroesofageala övergången ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in data för totalöverlevnad från den andra interimsanalysen och det finala analysresultatet för totalöverlevnad för Fas 3-studien CA209577.	30 september 2024
3. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av nivolumab som neoadjuvant behandling av vuxna med icke-småcellig lungcancer ska innehavaren av godkännandet lämna in totalöverlevnadsdata från den slutliga totalöverlevnadsanalysen av fas 3-studien CA209816.	30 juni 2025
4. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av nivolumab som adjuvant behandling av vuxna med muskelinvasiv urotelcellscancer ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in data för totalöverlevnad från den andra interimsanalysen och det finala analysresultatet för totalöverlevnad för Fas 3-studien CA209274 på populationen med PD-L1 ≥ 1 %.	31 december 2027
5. Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare karakterisera effekten av nivolumab som adjuvant behandling av vuxna och ungdomar 12 år och äldre med melanom i stadium IIB eller stadium IIC ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in data för totalöverlevnad från den första interimsanalysen i fas III-studien CA20976K.	31 mars 2029

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
nivolumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 4 ml innehåller 40 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 10 ml innehåller 100 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 12 ml innehåller 120 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 24 ml innehåller 240 mg nivolumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80 (E433), natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1014/001 40 mg injektionsflaska
EU/1/15/1014/002 100 mg injektionsflaska
EU/1/15/1014/003 240 mg injektionsflaska
EU/1/15/1014/004 120 mg injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. information i Punktskrift

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN

OPDIVO 10 mg/ml sterilt koncentrat
nivolumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml koncentrat innehåller 10 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 12 ml innehåller 120 mg nivolumab.
En injektionsflaska med 24 ml innehåller 240 mg nivolumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumcitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80 (E433), natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Sterilt koncentrat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
i.v. användning
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1014/003 240 mg injektionsflaska
EU/1/15/1014/004 120 mg injektionsflaska

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. information i Punktskrift**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

OPDIVO 10 mg/ml sterilt koncentrat
nivolumab
i.v. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning
Endast för engångsbruk.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning nivolumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Den innehåller information som är viktig för dig. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Det är viktigt att du bär med dig patientkortet under behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad OPDIVO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder OPDIVO
3. Hur du använder OPDIVO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur OPDIVO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad OPDIVO är och vad det används för

OPDIVO är ett läkemedel som används för att behandla:

- framskridet melanom (en typ av hudcancer) hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre
- vuxna och ungdomar 12 år och äldre med melanom som fullständigt avlägsnats genom operation (behandling efter operation kallas adjuvant behandling)
- framskriden icke-småcellig lungcancer (en typ av lungcancer) hos vuxna
- icke-småcellig lungcancer (en typ av lungcancer) före operation hos vuxna (behandling före operation kallas neoadjuvant behandling)
- lundsäckscancer (malignt pleuramesoteliom, en typ av cancer som påverkar vävnaden som omger lungorna) hos vuxna
- framskriden njurcellscancer hos vuxna
- Hodgkins lymfom hos vuxna, där sjukdomen kommit tillbaka efter eller inte svarat på tidigare behandlingar, inklusive autolog stamcellstransplantation (en transplantation av dina egna blodproducerande celler)
- framskriden huvud- och halscancer hos vuxna
- framskriden urotelcellscancer (urinblåse- och urinvägscancer) hos vuxna
- vuxna med urotelcellscancer som fullständigt avlägsnats genom operation
- framskriden kolorektalcancer (tjocktarms- eller ändtarmscancer) hos vuxna
- framskriden esofagus cancer (matstrupscancer) hos vuxna
- esofagus cancer (matstrupscancer) eller cancer i gastroesofageala övergången (övergången mellan matstrupe och magsäck) med kvarstående mikroskopisk sjukdom efter kemoradioterapi (cellgifts- och strålbehandling) följt av operation hos vuxna
- framskriden magsäckscancer, cancer i gastroesofageala övergången (övergången mellan matstrupe och magsäck) eller esofagus cancer (matstrupscancer), samtliga av adenocarcinomtyp hos vuxna.

Det innehåller den aktiva substansen nivolumab som är en human monoklonal antikropp, ett slags protein designat för att känna igen och binda till specifika målsubstanser i kroppen.

Nivolumab binder till ett målprotein som kallas programmerad-död-1-receptor (PD-1) och PD-1 kan stänga av aktiviteten av T-celler (en sorts vita blodkroppar som bildar en del av immunsystemet, kroppens naturliga försvar). Genom att binda till PD-1, blockerar nivolumab dess aktivitet och hindrar den från att stänga av dina T-celler. Detta ökar T-cellernas aktivitet mot melanom-, lung-, njur-,

lymfkörtel-, huvud och hals-, urinblåse-, tjocktarms-, ändtarms-, mag-, matstrups-cancer-celler eller mot cancer-celler i övergången mellan matstrupe och magsäcken.

OPDIVO kan ges i kombination med andra läkemedel mot cancer. Det är viktigt att du också läser bipacksedeln för dessa läkemedel. Fråga din läkare om du har frågor om dessa läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du använder OPDIVO

Du ska inte ges OPDIVO

- om du är **allergisk** mot nivolumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 "Förpackningens innehåll och övriga upplysningar"). **Tala med läkare** om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder OPDIVO då det kan orsaka:

- **Problem med ditt hjärta** såsom förändringar i hjärtrytm, hjärtfrekvens eller onormal hjärtrytm.
- **Problem med dina lungor** som andningssvårigheter eller hosta. Detta kan vara tecken på inflammation i lungorna (pneumonit eller interstitiell lungsjukdom).
- **Diarré** (vattnig, lös eller mjuk avföring) eller andra symtom på **inflammation i tarmarna** (kolit) som magsmärtor och slem eller blod i avföringen.
- **Inflammation i levern (hepatit)**. Tecken och symtom på hepatit kan vara onormala leverfunktionsvärden, guldfärgade ögon eller hud (gulsot), smärta på höger sida av magtrakten eller trötthet.
- **Inflammation eller problem med njurarna**. Tecken och symtom kan vara onormala njurfunktionsvärden eller minskad urinvätska.
- **Problem med dina hormonproducerande körtlar** (omfattande hypofysen, sköldkörteln, bisköldkörtlarna och binjurarna) som kan påverka hur dessa körtlar fungerar. Tecken och symtom på att dessa körtlar inte fungerar som de ska kan vara extrem trötthet, viktförändring eller huvudvärk, minskade nivåer av kalcium i blodet och synrubbingar.
- **Diabetes** innefattande ett allvarligt, ibland livshotande tillstånd som orsakas av syra i blodet som uppkommer på grund av din diabetes (diabetisk ketoacidosis). Symtomen kan innefatta att man känner sig mer hungrig eller törstig än vanligt, behöver urinera oftare, viktnedgång, trötthetskänsla eller svårighet att tänka klart, andedräkt som luktar sött eller fruktigt, en söt eller metallisk smak i munnen eller annorlunda lukt på din urin eller svett, illamående eller kräkningar, magsmärtor och djup eller snabb andning.
- **Inflammation i huden** som kan orsaka allvarlig hudreaktion (känd som toxisk epidermal nekrolys och Stevens-Johnsons syndrom). Tecken och symtom på allvarlig hudreaktion (ibland dödlig) kan yttra sig som utslag, klåda och hudavlossning.
- **Inflammation i musklerna** såsom myokardit (inflammation i hjärtmuskeln), myosit (inflammation i musklerna) och rabdomyolys (stelhet i muskler och leder, muskelkramp). Tecken och symtom på det kan yttra sig som muskelsmärta, stelhet, svaghet, bröstsmärta eller kraftig trötthet.
- **Avstötning av transplanterade organ.**
- **Transplantat-mot-värdsjukdom.**
- **Hemofagocyterande lymfocytos**. En ovanlig sjukdom där immunsystemet producerar för många av de annars normala infektionsbekämpande cellerna histiocyter och lymfocyter. Symtom kan vara förstörd lever och/eller mjälte, hudutslag, förstörda lymfkörtlar, andningssvårigheter, lätt att få blåmärken, njurpåverkan och hjärtproblem.

Tala omedelbart om för läkare om du har något av dessa tecken eller symtom, eller om de förvärras.

Försök inte behandla dina symtom med andra läkemedel på egen hand. Din läkare kan:

- ge dig andra läkemedel för att förebygga komplikationer och minska symtomen,
- senarelägga nästa dos av OPDIVO,
- eller helt avbryta behandlingen med OPDIVO.

Notera att dessa tecken och symtom **kan vara fördröjda** och kan utvecklas veckor eller månader efter din senaste dos. Före behandling kommer läkaren att kontrollera din allmänna hälsa. Du kommer också få ta **blodprover** under din behandling.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får OPDIVO om:

- du har en **autoimmunsjukdom** (ett tillstånd där kroppen angriper sina egna celler)
- du har **ögonmelanom**
- du tidigare har fått ipilimumab, ett annat läkemedel för behandling av melanom, och fick **allvarliga biverkningar** av detta läkemedel
- du har fått veta att din **cancer har spridit sig till hjärnan**
- du tidigare har haft **inflammation i lungorna**
- du har tagit **läkemedel som dämpar ditt immunförsvar**.

Komplikationer vid stamcellstransplantation med donatorstamceller (allogen stamcellstransplantation) efter behandling med OPDIVO. Dessa komplikationer kan vara allvarliga och leda till döden. Om du genomgår allogen stamcellstransplantation kommer hälso- och sjukvårdspersonal övervaka dig för tecken på komplikationer.

Barn och ungdomar

OPDIVO ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år annat än av ungdomar 12 år och äldre med melanom.

Andra läkemedel och OPDIVO

Innan du får OPDIVO, tala om för läkare om du tar några läkemedel som sänker ditt immunförsvar, som kortikosteroider, då dessa läkemedel kan påverka effekten av OPDIVO. När du väl påbörjat behandling med OPDIVO kan dock din läkare ge dig kortikosteroider för att minska möjliga biverkningar som du kan få under din behandling och detta kommer inte att påverka effekten av läkemedlet.

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. **Ta inga andra läkemedel** under din behandling utan att först tala med läkare.

Graviditet och amning

Tala om för läkare om du är eller tror du är gravid, om du planerar att skaffa barn eller om du ammar.

Använd inte OPDIVO om du är gravid om inte din läkare specifikt uppmanar dig att göra det. Effekterna av OPDIVO hos gravida kvinnor är inte kända, men det är möjligt att den aktiva substansen, nivolumab, kan skada ett ofött barn.

- Du måste använda **effektivt preventivmedel** under behandlingen och minst 5 månader efter sista dosen med OPDIVO om du är kvinna i fertil ålder.
- **Tala om för läkare** om du blir gravid under behandlingen med OPDIVO.

Det är inte känt om OPDIVO passerar över i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. **Fråga läkare** om du kan amma under eller efter behandlingen med OPDIVO.

Körförmåga och användning av maskiner

OPDIVO eller OPDIVO i kombination med ipilimumab kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Var försiktig tills du är säker på att OPDIVO inte påverkar dig negativt.

OPDIVO innehåller natrium

Tala om för läkare om du ordinerats en saltfattig kost (med lågt natriuminnehåll) innan du får OPDIVO. Detta läkemedel innehåller 2,5 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per ml koncentrat. OPDIVO innehåller 10 mg natrium per 4 ml injektionsflaska, 25 mg natrium per 10 ml injektionsflaska, 30 mg natrium per 12 ml injektionsflaska eller 60 mg natrium per 24 ml injektionsflaska, vilket motsvarar 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % respektive 3 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för en vuxen.

Du hittar även huvudbudskapen från denna bipacksedel i det patientkort som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du bär med dig patientkortet och visar det för din partner eller vårdgivare.

3. Hur du använder OPDIVO

Hur mycket OPDIVO ges

När enbart OPDIVO ges är den rekommenderade dosen antingen 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka beroende på vad det används för.

När OPDIVO ges ensamt för att behandla melanom hos ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer är den rekommenderade dosen antingen 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka. För ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg är den rekommenderade dosen antingen 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt varannan vecka eller 6 mg nivolumab per kg kroppsvikt var fjärde vecka.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre är den rekommenderade dosen av OPDIVO 1 mg nivolumab per kg kroppsvikt för de fyra första doserna (kombinationsfasen). Därefter är den rekommenderade dosen av OPDIVO (monoterapifasen) 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka för vuxna och ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer respektive 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt varannan vecka eller 6 mg nivolumab per kg kroppsvikt var fjärde vecka för ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av framskriden njurcancer, är den rekommenderade dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt för de fyra första doserna (kombinationsfasen). Därefter är den rekommenderade dosen av OPDIVO 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka (monoterapifasen).

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av framskriden tjocktarms- eller ändtarmscancer, är den rekommenderade dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt för de fyra första doserna (kombinationsfasen). Därefter är den rekommenderade dosen av OPDIVO 240 mg varannan vecka (monoterapifasen).

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av lungsjäckscancer är den rekommenderade dosen av OPDIVO 360 mg var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av framskriden matstrupscancer är den rekommenderade dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvikt varannan vecka eller 360 mg var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av icke-småcellig lungcancer före operation är den rekommenderade dosen av OPDIVO 360 mg var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av framskriden matstrupscancer är den rekommenderade dosen av OPDIVO 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av framskriden magsäckscancer, cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck eller matstrupscancer, samtliga av adenocarcinomtyp, är den rekommenderade dosen av OPDIVO 360 mg var tredje vecka eller 240 mg varannan vecka.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab och kemoterapi för behandling av framskriden icke-småcellig lungcancer är den rekommenderade dosen av OPDIVO 360 mg var tredje vecka. Efter två cykler med kemoterapi ges OPDIVO i kombination med ipilimumab, den rekommenderade dosen av OPDIVO är 360 mg var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kabozantinib för behandling av framskriden njurcellscancer, är den rekommenderade dosen av OPDIVO 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka.

Baserat på din dos, kommer rätt mängd OPDIVO att spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion före användning. Mer än en injektionsflaska OPDIVO kan krävas för att erhålla rätt dos.

Hur OPDIVO ges

Du kommer att få behandling med OPDIVO på sjukhus eller klinik, under överinseende av en erfaren läkare.

OPDIVO kommer att ges till dig via infusion (dropp) in i en ven (intravenöst) under 30 eller 60 minuter varannan vecka eller var fjärde vecka beroende på vilken dos du får. Din läkare kommer fortsätta ge dig OPDIVO så länge som du har nytta av det eller tills du inte längre tolererar behandlingen.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av melanom, framskriden njurcellscancer eller framskriden tjocktarms- eller ändtarmscancer kommer du att få en infusion under 30 minuter, var tredje vecka för de 4 första doserna (kombinationsfasen). Därefter kommer du att få en infusion under 30 eller 60 minuter, varannan vecka eller var fjärde vecka beroende på vilken dos du får (monoterapifasen).

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av lungscancer kommer du att få en infusion under 30 minuter var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab för behandling av framskriden matstrupscancer kommer du att få en infusion under 30 minuter varannan eller var tredje vecka beroende på vilken dos du får.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av icke-småcellig lungcancer före operation kommer du att få en infusion under 30 minuter var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av framskriden matstrupscancer kommer du att få en infusion under 30 minuter varannan eller var fjärde vecka beroende på vilken dos du får.

När OPDIVO ges i kombination med kemoterapi för behandling av framskriden magsäckscancer, cancer i övergången mellan matstrupe och magsäck eller matstrupscancer, samtliga av adenocarcinomtyp, kommer du att få en infusion under 30 minuter var tredje vecka eller varannan vecka beroende på vilken dos du får.

När OPDIVO ges i kombination med ipilimumab och kemoterapi för behandling av framskriden icke-småcellig lungcancer kommer du att få en infusion under 30 minuter var tredje vecka.

När OPDIVO ges i kombination med kabozantinib kommer du att få en infusion under 30 minuter eller 60 minuter, varannan eller var fjärde vecka beroende på vilken dos du får.

Om du missar en dos av OPDIVO

Det är mycket viktigt för dig att du kommer till dina inbokade besök för att få OPDIVO. Om du missar ett besök, fråga din läkare när ni ska planera in din nästa dos.

Om du slutar att använda OPDIVO

Om du slutar din behandling kan effekten av läkemedlet utebli. Avsluta inte behandlingen med OPDIVO utan att ha diskuterat detta med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om din behandling eller om detta läkemedel, kontakta läkare.

När OPDIVO ges i kombination med andra läkemedel mot cancer, kommer du först att få OPDIVO följt av det andra läkemedlet.

Se bipacksedeln för de andra läkemedlen för att förstå hur läkemedlen ska användas. Om du har frågor om dem, kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer diskutera dessa med dig och förklara risken och nyttan med din behandling.

Var uppmärksam på viktiga symtom på inflammation. OPDIVO påverkar ditt immunsystem och kan orsaka inflammation i delar av kroppen. Inflammation kan orsaka allvarlig skada på kroppen och vissa inflammatoriska tillstånd kan vara livshotande och behöva behandling eller att användningen av OPDIVO avbryts.

Följande biverkningar har rapporterats **med enbart OPDIVO**:

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- Infektioner i de övre luftvägarna
- Minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre), vita blodkroppar (som är viktiga vid försvar mot infektioner) eller blodplättar (celler som hjälper blodet att levera sig)
- Minskad aptit, hög blodsockernivå (hyperglykemi)
- Huvudvärk
- Andfåddhet (dyspné), hosta
- Diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), kräkningar, illamående, ont i magen, förstoppning
- Hudutslag ibland med blåsor, klåda
- Smärta i muskler, skelett (muskuloskeletal smärta) och leder (artralgi)
- Känsla av trötthet eller svaghet, feber

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Lunginflammation, infektion i luftvägarna (bronkit)
- Reaktioner i samband med infusionen av läkemedlet, allergisk reaktion (inklusive livshotande allergisk reaktion)
- Försämrad funktion av sköldkörteln (som kan orsaka trötthet eller viktökning) eller överaktiv sköldkörtel (som kan orsaka hjärtklappning, svettning och viktnedgång), svullnad av sköldkörteln
- Uttorkning, viktnedgång, låg blodsockernivå (hypoglykemi)
- Inflammation i nerverna (som orsakar domning, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben), yrsel
- Dimsyn, torra ögon
- Hög puls, onormal puls
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Inflammation i lungorna (pneumonit, som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter), vätska runt lungorna
- Inflammation i tarmarna (kolit), sår i munnen och på läpparna (stomatit), muntorrhet
- Fläckar av färgförändringar på huden (vitiligo), torr hud, rodnad på huden, ovanligt håravfall eller uttunning av håret
- Ledinflammation (artrit)
- Njursvikt (inklusive abrupt förlust av njurfunktion)
- Smärta, bröstsmärta, ödem (svullnad)

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- Ökning av vissa vita blodkroppar

- Kronisk sjukdom förknippad med en ökning av inflammatoriska celler i olika organ och vävnader, oftast i lungorna (sarkoidos)
- Minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna), underaktiv funktion (hypopituitarism) eller inflammation (hypofysit) av hypofysen som sitter i underdelen av hjärnan, diabetes
- Ökad nivå av syra i blodet (metabolisk acidosis)
- Skada på nerver som orsakar domningar och svaghet (polyneuropati), inflammation i nerverna som orsakas av att kroppen angriper sig själv vilket ger domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta (autoimmun neuropati)
- Ögoninflammation (som orsakar smärta och rodnad)
- Inflammation i hjärtmuskeln, inflammation och vätskeutgjutning i hjärtsäcken (perikardiella rubbningar), förändringar i hjärtrytmen eller hastigheten av hjärtslagen
- Vätska i lungorna
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit), inflammation i magen (gastrit)
- Leverinflammation, blockering av gallgångar (kolestas)
- Hudsjukdom med förtjockade fläckar av röd hud, ofta med silveraktiga flagor (psoriasis), hudtillstånd i ansiktet där näsan och kinderna är ovanligt röda (rosacea), allvarligt tillstånd i huden som orsakar röda, ofta kliande fläckar, liknande mässlingsutslag, som börjar på armar och ben och ibland i ansiktet och på resten av kroppen (erytema multiforme), nässelutslag (kliande, knöliga utslag)
- Inflammation i musklerna vilket orsakar smärta eller stelhet (muskelreumatism)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 personer)

- Tillfällig och reversibel icke-infektiös inflammation av de skyddsmembran som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk meningit)
- En sjukdom som orsakar inflammation eller förstoring av en lymfkörtel (Kikuchi lymfadenit)
- Syra i blodet orsakad av diabetes (diabetisk ketoacidosis), nedsatt funktion i bisköldkörteln
- En tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghet och förlamning av armar och ben (Guillain-Barrés syndrom), förlust av det skyddande höljet runt nerverna (demyelinering), ett tillstånd då musklerna lätt blir svaga och trötta (myasteniskt syndrom), hjärninflammation
- Inflammation i blodkärl
- Sår i tunntarmen
- Allvarlig hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys eller Stevens-Johnsons syndrom) som kan vara dödlig
- Sjukdom där immunsystemet attackerar körtlarna som producerar fukt till kroppen, såsom tårar och saliv (Sjögrens syndrom), smärta, ömhet eller svaghet i musklerna, som inte orsakats av träning (myopati), muskelinflammation (myositis), stelhet i muskler och leder eller muskelkramp (rabdomyolys)
- Inflammation i njurarna, inflammation i urinblåsan. Tecken och symtom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symtom. Detta kallas hemofagocyterande lymfohistiocytos
- Avstötning av transplanterat organ
- En grupp av komplikationer i ämnesomsättningen som uppkommer efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat samt låga nivåer av kalcium i blodet (tumörlyssyndrom)
- Ett inflammatoriskt tillstånd (mest sannolikt av autoimmunt ursprung) som påverkar ögonen, huden och membranerna i öronen, hjärnan och ryggmärgen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)

- Smärta, domningar, stickningar eller svaghet i armar eller ben, problem med urinblåsa eller tarm inklusive behov av att kissa oftare, urininkontinens, svårigheter att kissa och förstoppning (myelit/transversell myelit)
- Hudförändringar på något ställe av kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunning, klåda och smärta (lichen sclerosus eller andra lichensjukdomar)

Följande biverkningar har rapporterats **där OPDIVO getts i kombination med andra läkemedel mot cancer** (frekvensen och svårighetsgraden av biverkningarna kan variera med kombinationen av de läkemedel mot cancer som du får)

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- Infektioner i de övre luftvägarna
- Minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre), vita blodkroppar (som är viktiga vid försvar mot infektioner) eller blodplättar (celler som hjälper blodet att levra sig)
- Försämrad funktion av sköldkörteln (kan orsaka trötthet eller viktökning), överaktiv sköldkörtel, (kan orsaka hjärtklappning, svettning och viktnedgång)
- Minskad aptit, viktnedgång, minskade nivåer av albumin i blodet, hög (hyperglykemi) eller låg (hypoglykemi) blodsockernivå
- Inflammation i nerverna (orsakar domning, svaghet, stickningar eller brännande smärta i armar och ben), huvudvärk, yrsel, förändrad smakupplevelse
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Andfåddhet (dyspné), hosta, röstrubbning (dysfoni)
- Diarré (vattnig, lös eller mjuk avföring), förstoppning, kräkningar, illamående, ont i magen, sår i munnen och på läpparna (stomatit), matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- Hudutslag ibland med blåsor, klåda, smärta i händer eller på fotsulor, utslag eller rodnad i huden, stickande känsla och ömhet som utvecklas till symmetrisk rodnad, svullnad och smärta främst i handflatan och fotsulan (hand-fotsyndrom)
- Smärta i lederna (artralg), smärta i muskler och skelett (muskuloskeletal smärta), muskelkramper
- För mycket protein i urinen
- Känsla av trötthet eller svaghet, feber, svullnad (ödem)

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- Lunginflammation (pneumoni), bronkit, ögoninflammation (konjunktivit)
- Ökning av vissa vita blodkroppar, minskning av neutrofiler med feber
- Allergiska reaktioner, reaktioner i samband med infusionen av läkemedlet.
- Minskad utsöndring av hormoner som produceras av binjurarna (körtlar som sitter ovanför njurarna), underaktiv funktion (hypopituitarism) i eller inflammation (hypofysit) av hypofysen, som sitter i underdelen av hjärnan, svullnad av sköldkörteln, diabetes
- Uttorkning, minskade nivåer av fosfater i blodet
- Känsla av domning och stickningar (parestesi)
- Ihållande ljud i örat utan att något ljud existerar (tinnitus)
- Dimsyn, torra ögon
- Hög puls, onormal puls, inflammation i blodkärl
- Blodpropp (trombos)
- Inflammation i lungorna (pneumonit), som kännetecknas av hosta och andningssvårigheter, vätska i lungorna, blodproppar, näsblod
- Inflammation i tarmarna (kolit), inflammation i bukspottskörteln (pankreatit), muntorrhet, inflammation i magen (gastrit), smärta i munnen, hemorrojder
- Leverinflammation
- Fläckar av färgförändringar på huden (inklusive vitiligo), rodnad på huden, ovanligt håravfall eller uttunning av håret, förändring av hårfärgen, nässelutslag (kliande utslag), missfärgning eller onormalt mörknande hud (hyperpigmentering), torr hud
- Inflammation i lederna (artrit), svaghet i musklerna, smärta i musklerna
- Njursvikt (inklusive abrupt förlust av njurfunktion)
- Smärta, bröstsmärta, frossa
- Allmän sjukdomskänsla

Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- Syra i blodet orsakad av diabetes (diabetisk ketoacidosis)
- Ökad nivå av syra i blodet
- En tillfällig inflammation i nerverna som orsakar smärta, svaghet och förlamning av armar och ben (Guillain-Barrés syndrom); skada på nerver som orsakar domningar och svaghet (polyneuropati); droppfot (peroneuspares); inflammation av nerverna orsakad av att kroppen angriper sig själv och orsakar domningar, svaghet, stickningar eller brännande smärta (autoimmun neuropati); svaghet och trötthet i musklerna utan förtvinning (myastenia gravis eller myasteniasyndrom), hjärninflammation
-
- Ögoninflammation (som orsakar smärta och rodnad)
- Förändringar i hjärtrytmen eller hastigheten av hjärtslagen, låg hjärtfrekvens, inflammation i hjärtmuskeln
- Perforering av tarmarna, inflammation i tolvfingertarmen, brännande eller smärtsam känsla i tungan (glossodyn)
- Allvarlig hudavlossning (Stevens-Johnsons syndrom) som kan vara dödlig, hudsjukdom med förtjockade fläckar av röd hud, ofta med silveraktiga flagor (psoriasis), allvarligt tillstånd i huden som orsakar röda, ofta kliande fläckar, liknande mässlingsutslag, som börjar på armar och ben och ibland i ansiktet och resten av kroppen (erytema multiforme)
- Ömhet eller svaghet i musklerna, som inte orsakats av träning (myopati), inflammation i musklerna (myositis), stelhet i muskler och leder, inflammation i musklerna vilket orsakar smärta eller stelhet (muskelreumatism), benskador i käken, onormal öppning mellan två kroppsdelar såsom ett organ eller blodkärl och en annan del (fistel)
- Inflammation i njurarna, inflammation i urinblåsan. Tecken och symptom kan innefatta frekvent och/eller smärtsam urinering, trängande behov av att urinera, blod i urinen, smärta eller tryck i nedre delen av buken

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1000 personer)

- Tillfällig och reversibel icke-infektiös inflammation av skyddsmembran som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk meningit)
- Kronisk sjukdom förknippad med en ökning av inflammatoriska celler i olika organ och vävnader, oftast i lungorna (sarkoidos)
- Nedsatt funktion i bisköldkörteln
- En grupp av komplikationer i ämnesomsättningen som uppkommer efter cancerbehandling och kännetecknas av höga nivåer av kalium och fosfat samt låga nivåer av kalcium i blodet (tumörlyssyndrom)
- Ett inflammatoriskt tillstånd (mest sannolikt av autoimmun ursprung) som påverkar ögonen, huden och membranerna i öronen, hjärnan och ryggmärgen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Inflammation i nerverna
- Smärta, domningar, stickningar eller svaghet i armar eller ben, problem med urinblåsa eller tarm inklusive behov av att kissa oftare, urininkontinens, svårigheter att kissa och förstoppning (myelit/transversell myelit)
- Allvarlig hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys) som kan vara dödlig, hudförändringar på något ställe av kroppen och/eller på könsorganen förknippade med uttorkning, uttunnning, klåda och smärta (lichen sclerosus eller andra lichensjukdomar)
- Kronisk ledsjukdom (spondylartrit); sjukdom som leder till att immunförsvaret angriper körtlarna som gör vätska åt kroppen, såsom tårar och saliv (Sjögrens syndrom), muskelspasmer (rabdomyolys)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symptom. Detta kallas hemofagocyterande lymfocytos.
- Avstötning av transplanterat organ
- Inflammation och vätskeutjuttning i hjärtsäcken (perikardiella rubbningar)

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av ovanstående biverkningar. Försök inte att behandla symtomen med andra läkemedel på egen hand.

Förändringar i provsvar

OPDIVO ensamt eller i kombination kan orsaka förändringar i resultaten av vissa tester som utförs av din läkare. Dessa omfattar:

- Onormala leverfunktionsvärden (ökad mängd av leverenzymerna aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), gamma-glutamyltransferas, eller alkaliskt fosfat i blodet, ökad mängd av avfallsprodukten bilirubin i blodet)
- Onormala njurfunktionsvärden (ökade mängder kreatinin i blodet)
- Ökad nivå av ett enzym som bryter ner fetter och av ett enzym som bryter ner stärkelse
- Ökad eller minskad nivå av kalcium eller kalium
- Ökad eller minskad nivå av magnesium eller natrium i blodet
- Ökad nivå av sköldkörtelstimulerande hormon
- Ökad nivå av triglycerider i blodet
- Ökad nivå av kolesterol i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, **tala med läkare**. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur OPDIVO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25°C) och rumsbelysning i upp till 48 timmar.

Spara inte oanvänd infusionsvätska för återanvändning. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nivolumab.

En ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg nivolumab

En injektionsflaska innehåller antingen 40 mg (i 4 ml), 100 mg (i 10 ml), 120 mg (i 12 ml) eller 240 mg (i 24 ml) nivolumab.

- Övriga innehållsämnen är natriumcitratdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 ”OPDIVO innehåller natrium”), mannitol (E421), pentetsyra, polysorbat 80 (E433), natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

OPDIVO koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), är en klar till opalescent, färglös till ljusgul vätska som kan innehålla ett fåtal ljusa partiklar.

Den finns i förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska med 4 ml, 1 injektionsflaska med 10 ml, 1 injektionsflaska med 12 ml eller 1 injektionsflaska med 24 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tillverkare

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av OPDIVO

Beredning ska utföras av utbildad personal i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptiska förhållanden.

Beräkna dosen

Det kan behövas mer än en injektionsflaska av OPDIVO för att ge den totala dosen till patienten.

Nivolumab monoterapi

Dosen för vuxna är 240 mg eller 480 mg beroende på indikation men oberoende av kroppsvikt.

Melanom (avancerat melanom eller adjuvant behandling) hos ungdomar. Den förskrivna dosen till ungdomar 12 år och äldre som väger 50 kg eller mer är 240 mg eller 480 mg. Till ungdomar 12 år och äldre som väger mindre än 50 kg anges den förskrivna dosen i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen.

- Den **totala dosen nivolumab** i mg = patientens vikt i kg × den förskrivna dosen i mg/kg.
- **Volym OPDIVO-koncentrat** som krävs för att bereda dosen (ml) = den totala nivolumabdosen i mg, dividerat med 10 (styrkan av OPDIVO-koncentratet är 10 mg/ml).

Nivolumab i kombination med ipilimumab

Den förskrivna dosen anges i mg/kg. Beräkna den totala dosen som ska ges baserat på den förskrivna dosen (se ovan).

Nivolumab i kombination med ipilimumab vid malignt pleuramesoteliom

Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med ipilimumab vid avancerad esofaguscancer

Doseringen är antingen baserad på kroppsvikt (3 mg/kg) eller 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid resektabel icke-småcellig lungcancer
Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid avancerad esofaguscancer
Doseringen är 240 mg eller 480 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kemoterapi vid adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången (GEJ) eller esofagus
Doseringen är 360 mg eller 240 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med ipilimumab och kemoterapi
Doseringen är 360 mg oberoende av kroppsvikt.

Nivolumab i kombination med kabozantinib
Doseringen för nivolumab är 240 mg eller 480 mg oberoende av kroppsvikt.

Beredning av infusionen

Säkerställ aseptiska förhållanden vid beredning av infusionslösningen.

OPDIVO kan användas för intravenös administrering antingen:

- **utan spädning**, efter överföring via en steril spruta till en infusionsbehållare, eller
- **efter spädning**, enligt följande instruktioner:
 - Slutkoncentrationen av infusionen bör vara mellan 1 och 10 mg/ml
 - Den totala infusionsvolymen får inte överstiga 160 ml. För patienter som väger mindre än 40 kg får den totala infusionsvolymen inte överstiga 4 ml/kg kroppsvikt.
- OPDIVO-koncentrat kan spädas med antingen:
 - 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion, eller
 - 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

STEG 1

- Inspektera OPDIVO-koncentratet avseende partiklar eller missfärgning. Skaka inte injektionsflaskan. OPDIVO koncentrat är en klar till opalescent, ofärgad till ljusgul vätska. Använd inte injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller om den innehåller partiklar utöver ett fåtal genomskinliga till vita partiklar.
- Dra upp den volym OPDIVO-koncentrat som krävs genom att använda en lämplig steril spruta.

STEG 2

- Överför koncentratet till en steril, tom glasflaska eller intravenös-behållare (PVC eller polyolefin).
- Om tillämpligt, späd med den volym som krävs av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion. För att underlätta beredningen kan koncentratet istället föras över till en förfylld påse med rätt volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.
- Blanda försiktigt genom att rotera flaskan för hand. Skaka inte.

Administrering

Infusion med OPDIVO får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Administrera OPDIVO **intravenöst under 30 eller 60 minuter, beroende på dosen och indikationen.**

Infusion med OPDIVO får inte ske i samma intravenösa infart samtidigt med andra substanser. Använd en separat infart för infusionen.

Använd ett infusionsset och ett inbyggt, sterilt, icke-pyrogen filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 µm till 1,2 µm).

Infusion med OPDIVO är kompatibel med:

- PVC-behållare
- Behållare av polyolefin
- Glasflaskor
- PVC-infusionsset
- Inbyggda filter med polyetersulfonmembran med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm.

Efter att dosen har administrerats, spola infarten med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion.

Förvaringsanvisningar och hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

OPDIVO ska **förvaras i kylskåp** (2 °C–8 °C). Injektionsflaskorna ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. OPDIVO får ej frysas.

Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras i kontrollerad rumstemperatur (upp till 25 °C) och rumsbelysning i upp till 48 timmar.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

OPDIVO-infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning från tidpunkten för beredning har visats enligt följande (tiderna inkluderar administreringstiden):

Beredning av infusionslösning	Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning	
	Förvaring vid 2 °C till 8 °C i skydd från ljus	Förvaring vid rumstemperatur (≤ 25 °C) och i dagsljus
Outspädd eller utspädd med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion	30 dagar	24 timmar (av totalt 30 dagars förvaringstid)
Utspädd med 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för injektion	7 dagar	8 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid)

Ur mikrobiologisk synvinkel bör utspädd infusionslösning, oavsett spädningsmedel, användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden som normalt inte bör vara längre än 7 dagar vid 2 °C–8 °C eller 8 timmar (av totalt 7 dagars förvaringstid) vid rumstemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk hantering bör säkerställas under beredningen av infusionen.

Destruktion

Spara inte oanvänd del av infusionen för att använda senare. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.