

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPDIVO® 100 mg/10 mL IV İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçeren Flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL konsantre 10 mg nivolumab içerir.

10 mL konsantre içeren 1 flakon 100 mg nivolumab içerir.

Nivolumab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-PD-1 monoklonal antikordur (IgG4).

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Her 1 mL konsantre 0,1 mmol (veya 2,5 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre)

Az sayıda partikül içerebilen, berrak ila opak, renksiz ila açık sarı likittir. Çözeltinin pH değeri yaklaşık 6 ve ozmolaritesi yaklaşık 340 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Adjuvan Melanom

OPDIVO, monoterapi olarak tam rezeksiyon uygulanmış ve lenf düğümü tutulumu olan yetişkinlerde adjuvan tedavi için endikedir. OPDIVO ile tedavi edilmiş hastalar, hastalık progresyonu halinde PD-1, PDL-1 ve CTLA-4 inhibitörü kullanamazlar. Tedavi süresi 12 ay ile sınırlıdır. (bkz. Bölüm 5.1)

Melanom

OPDIVO monoterapi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde ECOG performans durumu 0-1 olan yetişkinlerde ileri evre (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisinde endikedir.

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

OPDIVO, berrak hücreli kanser içeren renal kanserli ileri evre yetişkin hastalarda endikedir. Hastaların karnofsky performans statüsü en az 70 olmalıdır. Daha önce bir veya iki basamak antianjiyotik tedavi ve en fazla 3 basamak sistemik tedavi uygulanmış olması ve hastalık progresyonu görülmüş olmalıdır.

OPDIVO, ipilimumab ile kombinasyon halinde IMDC risk kategorisi orta/kötü riskli, Karnofsky Performans Durumu 70 ve üzerinde olan ve 65 yaş ve altındaki ileri evre renal hücreli karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL)

OPDIVO, nüks veya refrakter klasik Hodgkin Lenfoma görülen yetişkin hastalarda; olog kök hücre nakli (OKHN) ve brentuksimab vedotin tedavisinden sonra, veya OKHN de dahil olmak üzere en az 3 basamak sistemik tedavi sonrasında monoterapi olarak endikedir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

OPDIVO, performans durumu ECOG 0-1 olan, ve bilinen EGFR, ALK, ROS mutasyonu ve/veya semptomatik beyin metastazı olmayan, lokal ileri/metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olup, daha önce bir basamak kemoterapi kullanımından sonra progresyon gelişen hastaların tedavisinde, tekrar progresyona kadar kullanımı endikedir. (Bu hastaların tedavisinde tedavi öncesi veya sonrasında başka bir PD-1/PD-L1 inhibitörü kullanılamaz.)

Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri (SHBBK)

Opere edilemeyen lokal ileri evre kemoradyoterapi sonrası nüks gelişen veya metastatik baş boyun (oral kavite, farenks, larenks) yassı epitel hücreli kanserlerde birinci basamak platin temelli kemoterapi sonrası ilk 6 ay içerisinde nüks gelişen hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı uygundur.

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) olan Metastatik Kolorektal Kanseri (mKRK)

Nivolumab, monoterapi olarak, bir fluoropirimidin, oksaliptatin ve irinotekan ile tedaviyi takiben progresyon gösteren mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) olan metastatik kolorektal kanseri (mKRK) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Özofagus Skvamöz Hücreli Karsinom (ÖSHK)

OPDIVO, metastatik veya küratif tedaviye uygun olmayan lokal ileri özofagus skuamöz hücreli karsinomu bulunan yetişkin hastaların tedavisinde floropirimidin ve platin bazlı kombinasyon kemoterapisine progresyon gelişen hastalarda monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, kanser tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

OPDIVO'nun önerilen dozu 2 haftada bir 60 dakikalık intravenöz infüzyonla verilen 3 mg/kg'dir. Tedavi, klinik yarar gözlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından artık tolere edilemeyeinceye kadar sürdürülmelidir.

MSI-H/dMMR mKRK için, monoterapi olarak önerilen OPDIVO dozu, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak 2 haftada bir uygulanan 240 mg'dır.

Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom (ÖSHK) için, monoterapi olarak önerilen OPDIVO dozu, 2 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon olarak uygulanan 240 mg veya 2 haftada bir 60 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanan 3 mg/kg'dır.

Adjuvan tedavi için OPDIVO ile tedavi süresi maksimum 12 aydır.

İpilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO

Melanom

Önerilen doz, ilk 4 doz için 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 1 mg/kg nivolumab şeklindedir. Tablo 1'de gösterildiği üzere, bunu, her 2 haftada bir 240 mg veya her 4 haftada bir 480 mg dozda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab monoterapisi fazı takip eder. Monoterapi fazında, ilk nivolumab dozu aşağıda gösterilen şekillerde uygulanmalıdır;

- Her iki haftada bir 240 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun son dozundan 3 hafta sonra ya da
- Her 4 haftada bir 480 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun son dozundan 6 hafta sonra.

Tablo 1: İpilimumab ile kombinasyon halinde intravenöz nivolumab uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	Kombinasyon fazı, 4 doz döngüsü boyunca her 3 haftada bir	Monoterapi fazı
Nivolumab	30 dakika boyunca 1 mg/kg	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da her 4 haftada bir 60 dakika boyunca 480 mg
İpilimumab	90 dakika boyunca 3 mg/kg	-

Renal Hücreli Karsinom

Önerilen doz; ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 mg/kg nivolumab şeklindedir. Tablo 2'de gösterildiği üzere, bunu her 2 haftada bir 240 mg veya her 4 haftada bir 480 mg dozunda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab monoterapisi fazı takip eder. Monoterapi fazında, ilk nivolumab dozu aşağıda gösterilen şekillerde uygulanmalıdır;

- Her iki haftada bir 240 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun son dozundan 3 hafta sonra; veya
- Her 4 haftada bir 480 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun son dozundan 6 hafta sonra.

Tablo 2: İpilimumab ile kombinasyon halinde intravenöz nivolumab uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	Kombinasyon fazı, 4 doz döngüsü boyunca her 3 haftada bir	Monoterapi fazı
Nivolumab	30 dakika boyunca 3 mg/kg	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da her 4 haftada bir 60 dakika boyunca 480 mg
İpilimumab	30 dakika boyunca 1 mg/kg	-

Tedavi süresi

Monoterapi ya da ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO tedavisinden klinik yarar gözleendiği sürece ya da hasta artık tedaviyi tolere edemeyene dek devam edilmelidir.

Atipik yanıtlar (yani ilk birkaç ay içinde tümörün boyutunda başlangıçta geçici bir artış veya küçük yeni lezyonlar ve ardından tümörün küçülmesi) gözlenmiştir. Klinik açıdan stabil hastalarda hastalığın ilerlediğine ilişkin ilk kanıtın ardından, hastalığın ilerlediği doğrulanana kadar, nivolumab tedavisine devam edilmesi önerilir.

Dozun yükseltilmesi veya azaltılması önerilmez. Bireysel güvenilirlik ve tolerabiliteye dayanarak dozun ertelenmesi veya kesilmesi gerekebilir.

Dozların kalıcı olarak kesilmesi veya askıya alınmasıyla ilgili kılavuzlar Tablo 3'te açıklanmaktadır. İmmün ilişkili advers reaksiyonların yönetimiyle ilgili ayrıntılı kılavuzlar bölüm 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 3: OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
İmmün ilişkili pnömoni	Derece 2 pnömoni	Semptomlar iyileşene, radyografik anomaliler düzelene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO dozuna ara verilir.
	Derece 3 veya 4 pnömoni	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili kolit	Derece 2 diyare veya kolit	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir.
	Derece 3 diyare veya kolit -OPDIVO monoterapisi -OPDIVO+ipilimumab ^a	Semptomlar iyileşene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir. OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
	Derece 4 diyare veya kolit	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.

Tablo 3: OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

İmmün ilişkili hepatit	Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) veya toplam Bilirubin'de Derece 2 yükselme	Laboratuvar değerleri başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir.
	AST, ALT veya toplam Bilirubin'de Derece 3 veya 4 yükselme	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Kreatinin düzeylerinde Derece 2 veya 3 yükselme	Kreatinin başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir.
	Kreatinin düzeyinde Derece 4 yükselme	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili endokrinopatiler	Semptomatik Derece 2 veya 3 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit Derece 2 adrenal yetmezlik Derece 3 diyabet	Semptomlar iyileşene ve (akut enflamasyon semptomları için gerekirse) kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir. Herhangi bir semptom görülmediği sürece hormon replasman tedavisi ^b ile birlikte OPDIVO tedavisine devam edilmelidir.
	Derece 4 hipotiroidizm Derece 4 hipertiroidizm Derece 4 hipofizit Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik Derece 4 diyabet	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları	Derece 3 döküntü	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doza ara verilir.
	Derece 4 döküntü	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
	Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Tedavi kalıcı olarak kesilir (bkz. Bölüm 4.4).
Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar	Derece 3 (ilk ortaya çıkış)	Doz(lar)a ara verilir.
	Derece 3 miyokardit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
	Derece 4 veya nüks eden Derece 3; tedavi modifikasyonuna karşın inatçı Derece 2 veya 3; kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülememesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

Not: Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4'e (NCI CTCAE v4) uygundur.

^a Kombinasyon tedavisinin ardından tedavinin nivolumab monoterapisi uygulanması sırasında, Derece 3 diyare veya kolit meydana gelirse tedaviyi kalıcı olarak sonlandırınız.

^b Hormon replasman tedavisinin kullanımı için öneriler, Bölüm 4.4'te sunulmaktadır.

OPDIVO monoterapisi ya da ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO aşağıdaki durumlarda kalıcı olarak kesilmelidir:

- Derece 4 ya da tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar;
- Tedaviye rağmen devam eden Derece 2 ya da 3 advers reaksiyonlar.

OPDIVO ile tedavi uygulanan hastalara hasta uyarı kartı verilmelidir ve hastalar OPDIVO'nun riskleri konusunda uyarılmalıdır (ayrıca bkz. Kısa Ürün Bilgisi).

OPDIVO ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, ajanlardan birinin kesilmesi halinde, diğer ajan da kesilmelidir. Doz atlanması halinde doza yeniden başlandığı takdirde, hastanın bireysel değerlendirmesi temel alınarak OPDIVO yeniden başlatılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

OPDIVO'nun 18 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Skuamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri ve Adjuvan Melanom için 75 yaş ve üzeri yaşlı hastalardaki veriler bu popülasyonla ilgili bir karar verebilmek için yeterli değildir. mKRRK hastalarından elde edilen veriler, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek amacıyla, yeterli sayıda 65 yaş ve üzerindeki hastaları içermemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik (PK) sonuçlarına dayanarak, hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyonla ilgili bir sonuç çıkaramayacak kadar sınırlıdır.

Karaciğer yetmezliği:

PK sonuçlarına dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyonla ilgili bir sonuç çıkaramayacak kadar sınırlıdır. OPDIVO, orta (toplam bilirubin $> 1,5 \times$ ila $3 \times$ üst normal sınır [ULN] ve herhangi bir AST) veya şiddetli (toplam bilirubin $> 3 \times$ ULN ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

OPDIVO sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. 60 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanır. İpilimumab ile OPDIVO kombinasyonun uygulama bilgisi için tablo 1-2'ye bakınız. İnfüzyon, steril, pirojenik olmayan, 0,2 - 1,2 mikrometre por boyutuna ve düşük protein bağlama oranına sahip bir in-line filtre ile uygulanmalıdır.

OPDIVO intravenöz “push” veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

OPDIVO'nun gerekli toplam dozu, doğrudan 10 mg/mL çözelti olarak infüzyonla verilebilir veya enjeksiyonluk 9 mg/mL sodyum klorür çözeltisi (%0,9) veya enjeksiyonluk 50 mg/mL glukoz çözeltisi (%5) ile 1 mg/mL'ye kadar seyreltilebilir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, OPDIVO aynı gün içerisinde, ipilimumabdan önce verilmelidir. Her bir infüzyon için ayrı infüzyon torbaları ve filtreleri kullanınız.

Uygulama öncesi tıbbi ürünü hazırlama talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

OPDIVO 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmmün ilişkili advers reaksiyonlar

Nivolumab ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce ipilimumabın Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız. İmmün ilişkili advers reaksiyonlar, monoterapi olarak nivolumaba kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile daha fazla meydana gelmiştir. İmmün ilişkili advers reaksiyonların birçoğu kortikosteroid tedavisinin başlatılması ve tedavi değişiklikleri dahil olmak üzere uygun yönetim adımları ile iyileşmiş ya da çözülmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

Vücutta birden fazla sistemi etkileyen bağışıklıkla ilgili advers reaksiyonlar aynı anda meydana gelebilir.

Kombinasyon tedavisinde pulmoner emboli dahil olmak üzere kardiyak ve pulmoner advers olaylar da bildirilmiştir. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi sırasında periyodik olarak elektrolit bozukluklarının ve dehidratasyonun göstergesi olan klinik bulgular, semptomlar ve laboratuvar anormalliklerinin yanı sıra, kardiyak ve pulmoner advers reaksiyonlar için sürekli izlenmelidir. İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab uygulaması yaşamı tehdit eden ya da tekrarlayan şiddetli kardiyak ve pulmoner advers reaksiyonların meydana gelmesi halinde kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nivolumab, immün ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Nivolumab tedavisi sırasında veya tedaviden sonraki herhangi bir zamanda bir advers reaksiyon meydana gelebileceğinden, hastalar sürekli olarak izlenmelidir (son dozu takiben en az 5 ay).

Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için, etiyojijiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak, nivolumab tedavisi kesilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. Bir advers reaksiyon nedeniyle uygulanan kortikosteroid, iyileşme sonrasında en az 1 aylık sürede azaltılarak kesilmelidir. Dozun kısa sürede kesilmesi advers reaksiyonun kötüleşmesine veya tekrarlamasına yol açabilir. Kortikosteroid kullanımına rağmen kötüleşme görülen veya iyileşme görülmeyen hastalarda kortikosteroid dışında bir immünosüpresif tedavi eklenmelidir.

Hasta, immünosüpresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünosüpresif tedavileri alırken nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden

başlatılmamalıdır. İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.

Herhangi bir şiddette immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili pnömonit

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi sırasında şiddetli pnömonit veya ölümcül vakalar dahil olmak üzere interstisyel akciğer hastalığı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar radyografik değişiklikler (örn., fokal buzlu cam opasiteleri ve yama tarzında filtratlar), dispne ve hipoksi gibi pnömonit işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 3 veya 4 pnömonit için nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Derece 2 (semptomatik) pnömonit için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili kolit

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile şiddetli diyare ya da kolit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar diyare ya da karın ağrısı ve dışkıda mukus veya kan gibi ilave kolit semptomları için izlenmelidir. Kortikosteroidde yanıtız immün ilişkili kolit hastalarında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu/reaktivasyonu bildirilmiştir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır, Bu nedenle uygun laboratuvar testleri ve ek incelemeler yapılmalıdır. Eğer kortikosteroidde yanıtız immün ilişkili kolit tanısı doğrulanmışsa kortikosteroid tedavisine alternatif bir immünoşüpresif ilaç eklenmesi ya da kortikosteroid tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Derece 4 diyare ya da kolit için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Derece 3 diyare ya da kolit için nivolumab monoterapi tedavisine ara verilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse, nivolumab monoterapi tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Nivolumab monoterapisi ya da ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisinde, tedavinin kalıcı olarak kesilmesini ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozlarda kortikosteroidlerin başlatılmasını gerektiren Derece 3 diyare ya da kolit gözlemlenmiştir.

Derece 2 diyare ya da kolit için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir. Persistan diyare veya kolit için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse

nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili hepatit

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile şiddetli hepatit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, transaminaz ve toplam bilirubin düzeylerinde yükselme gibi hepatit belirti ve semptomları için izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Transaminaz ve toplam bilirubin düzeylerinde Derece 3 veya 4 artış durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Derece 2 transaminaz veya toplam bilirubin artışı durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir. Bu laboratuvar değerlerinde persistan artış için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile şiddetli nefrit veya böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve semptomları için izlenmelidir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmadan serum kreatininde artış gözlenmiştir. Hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 4 serum kreatinin artışları için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozunda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Derece 2 veya 3 serum kreatinin artışı için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili endokrinopatiler

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil), hipofizit (hipopitüitarizm dahil), diabetes mellitus ve diyabetik ketoasidoz dahil şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar endokrinopatilerin klinik belirti ve semptomları, hiperglisemi ve tiroid fonksiyonundaki değişiklikler açısından dikkatli şekilde izlenmelidir (tedavinin başında, tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik değerlendirmeye dayanarak gerekli olduğunda). Hastalarda yorgunluk, baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, karın ağrısı, olağandışı bağırsak alışkanlıkları ve hipotansiyon veya beyin metastazları ya da altta yatan hastalık gibi diğer nedenlere benzeyen, spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Alternatif etiyojoloji belirlenene dek, endokrinopati belirti ve semptomlarının immün ilişkili olduğu kabul edilmelidir.

Semptomatik hipotiroidizm için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde tiroid hormon replasmanına başlanmalıdır. Semptomatik hipertiroidizm için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde antitiroid ilaç tedavisine başlanmalıdır. Akut tiroid enflamasyonundan şüpheleniliyorsa, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için tiroid fonksiyonu sürekli şekilde izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden hipertiroidizm veya hipotiroidizm durumunda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine kalıcı olarak son verilmelidir.

Semptomatik Derece 2 adrenal yetmezlik için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde fizyolojik kortikosteroid replasmanına başlanmalıdır. Ciddi (Derece 3) veya yaşamı tehdit eden (Derece 4) adrenal yetmezlik durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Uygun kortikosteroid replasmanının kullanıldığından emin olmak için adrenal fonksiyon ve hormon düzeyleri sürekli şekilde izlenmelidir.

Semptomatik Derece 2 veya 3 hipofizit için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde hormon replasmanına başlanmalıdır. Akut hipofiz bezi enflamasyonundan şüpheleniliyorsa, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Yaşamı tehdit eden (Derece 4) hipofizit durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri sürekli şekilde izlenmelidir.

Semptomatik diyabet için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde insülin replasmanına başlanmalıdır. Uygun insülin replasmanının kullanıldığından emin olmak için kan şekeri sürekli şekilde izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden diyabet durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile ve daha seyrek olarak nivolumab monoterapisi ile immün ilişkili olabilen şiddetli döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Derece 3 döküntü görülürse OPDIVO dozuna ara verilmeli, Derece 4 döküntüde nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kesilmelidir. Şiddetli

döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır.

Bazıları fatal sonuç gösteren seyrek SJS ve TEN olguları gözlenmiştir. SJS veya TEN belirti veya bulguları gelişirse, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kesilmelidir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir üniteye yönlendirilmelidir. Hastada nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kullanımına bağlı SJS veya TEN gelişmişse, nivolumabın kalıcı olarak kesilmesi önerilir. (bkz. Bölüm 4.2)

Diğer immün stimülatör antikanser ilaçları ile önceki tedavi sırasında ciddi veya yaşamı tehdit eden advers cilt reaksiyonları yaşayan bir hastada nivolumab kullanılması düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar

Aşağıdaki immün ilişkili advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında bildirilmiştir: pankreatit, üveit, demiyelinasyon, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezisi dahil), Guillain-Barré sendromu, miyastenia gravis, miyastenik sendrom, aseptik menenjit, ensefalit, gastrit, sarkoidoz, duodenit, miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, hipoparatiroidizm ve infektif olmayan sistit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Şüpheli immün ilişkili advers reaksiyonlar için etiyolojiyi doğrulamak veya diğer nedenleri dışlamak için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Advers reaksiyonun şiddetine dayanarak, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kesilmeli ve kortikosteroidler uygulanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Herhangi bir şiddetli immün ilişkili advers reaksiyonun tekrarlama veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile bazıları ölümcül olan nadir miyotoksisite (miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz) vakaları bildirilmiştir. Bir hastada miyotoksisite belirtileri ve semptomları geliştiği takdirde yakın takip uygulanmalıdır ve hasta gecikmeden değerlendirme ve tedavi uygulanması için bir uzmana sevk edilmelidir. Miyotoksisitenin şiddetine bağlı olarak, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi duraklatılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Miyokardit tanısının konulabilmesi için kuvvetli şüphe gerekir. Kardiyak ya da kardiyopulmoner semptomları olan hastalar miyokardit olasılığı açısından değerlendirilmelidir. Eğer miyokardit şüphesi varsa derhal yüksek doz steroid başlanmalı (prednizon 1 - 2 mg/kg/gün ya da metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün) ve derhal kardiyoloji konsültasyonu istenerek güncel klinik rehberlere göre tanısal testlere başlanmalıdır. Miyokardit tanısı konulmasını takiben nivolumab ile tedavi kesilmeli ya da tamamen bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası PD-1 inhibitörleriyle tedavi uygulanan hastalarda solid organ nakli reddi bildirilmiştir. Solid organ nakli uygulanan kişilerde nivolumab tedavisi red riskini arttırabilir. Bu hastalarda nivolumabla uygulanan tedavinin olası organ transplantasyonu sonrasında organ reddi riski karşısındaki faydası değerlendirilmelidir.

Monoterapi olarak uygulanan nivolumab ve ipilimumabla kombinasyon halinde kullanılan nivolumabla birlikte hemofagositik lenfositosis (HLH) gözlenmiştir. Nivolumab monoterapi olarak veya ipilimumabla kombinasyon halinde uygulanırken dikkatli olunmalıdır. HLH doğrulandığı takdirde nivolumab veya ipilimumabla kombinasyon halinde nivolumab uygulaması durdurulmalıdır ve HLH tedavisi başlatılmalıdır.

İnfüzyon reaksiyonları

Nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile yapılan klinik çalışmalarda ciddi veya yaşamı tehdit eden infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ciddi ya da yaşamı tehdit edici infüzyon reaksiyonu durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab infüzyonu sonlandırılmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Hafif veya orta şiddetli infüzyon reaksiyonları görülen hastalara nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab yakın gözetim altında ve infüzyon reaksiyonlarının profilaksisine yönelik yerel tedavi kılavuzları uyarınca bir ön ilaç kullanılarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlar

Melanom

İlerlemiş melanom

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazları veya otoimmün hastalık görülen hastalar ve çalışmaya girmeden önce sistemik immünosüpresif alan hastalar nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab klinik çalışmalarına alınmamıştır. Oküler/üveal melanomu olan hastalar melanom klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. Ayrıca, CA209037 çalışmasına, anti-CTLA-4 tedavisi ile ilişkili Derece 4 advers reaksiyon yaşamış olan hastalar dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Yeterli veri bulunmadığından, nivolumab, hastaya özgü dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinin ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Başlangıçtaki performans skoru 2 olan, tedavi edilmiş leptomenengeal metastazları olan, oküler/üveal melanomu olan, otoimmün hastalığı olan hastalar ve önceki anti-CTLA-4 tedavisine bağlı olarak Derece 3-4 advers reaksiyon gelişmiş olan hastalar CA209172 çalışmasına alınmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Çalışmaya girmeden önce sistemik immünosüpresif tedavi alan hastalar ve aktif beyin ya da leptomenengeal metastazları olan hastalar hakkında veri bulunmaması nedeniyle bu popülasyonda nivolumabın olası yararı/riski bireysel bazda dikkatle değerlendirildikten sonra kullanılması gerekir.

Nivolumab monoterapisine kıyasla, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunda PFS artışı yalnızca düşük tümör PD-L1 ekspresyonuna sahip hastalarda gösterilmiştir. OS'deki iyileşme yüksek tümör PD-L1 ekspresyonuna (PD-L1 \geq %1) sahip hastalarda ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ve nivolumab monoterapisi arasında benzer olmuştur. Kombinasyon tedavisini başlatmadan önce, hekimlere nivolumab monoterapisine kıyasla kombinasyon tedavisinin gözlemlenen yararlarını ve toksisitesini dikkate alarak hastayı ve tümör özelliklerini bireysel olarak dikkatli bir biçimde değerlendirmeleri önerilir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Adjuvan melanom

Daha önce otoimmün hastalık ve kortikosteroidlerle (≥ 10 mg günlük prednizon veya eşdeğeri) veya diğer immünosüpresif ilaçlarla sistemik tedavi gerektiren herhangi bir hastalık görülen hastalar ve yanı sıra daha önce melanom için tedavi görmüş olan hastalar (randomizasyondan ≥ 6 ay önce tamamlanmış olması koşuluyla daha önce adjuvan interferon, cerrahi, merkezi sinir sistemi lezyonlarının nörocerrahiyle rezeksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmış olan hastalar hariç), anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab veya spesifik olarak T-hücre kostimulasyonu veya kontrol noktası

mekanizmalarını hedef alan başka herhangi bir antikör veya ilaç dahil) daha önce tedavi uygulanmış hastalar ve 18 yaşın altındaki gönüllüler adjuvan melanom tedavisine ilişkin pivot çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Hızlı ilerleyen hastalığın görüldüğü melanom hastalarında OPDIVO kullanımı

Doktorlar hastalığın hızlı şekilde ilerlediği hastalarda tedavi başlamadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazları veya otoimmün hastalık görülen, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı olan ve çalışmaya girmeden önce sistemik immünoşüpresan tedaviler alan hastalar KHDAK klinik çalışmalarına alınmamıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Başlangıçtaki performans skoru 2 olan hastalar CA209171 çalışmasına alınmıştır (bakınız Bölüm 5.1). Otoimmün hastalığı olan, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı olan, aktif beyin metastazları olan hastalar ve çalışmaya girmeden önce sistemik immünoşüpresif tedavi alan hastalar, veri bulunmaması nedeniyle bu popülasyonda nivolumabın olası yararı/riski bireysel bazda dikkatle değerlendirildikten sonra kullanılması gerekir.

Doktorlar nispeten kötü prognostik özelliklere ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedavi başlatmadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır. Non-sküamöz KHDAK’de dozetaksele kıyasla nivolumabla 3 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm gözlenmiştir. Daha kötü prognostik faktörler ve/veya daha agresif hastalık ile birlikte tümör PD-L1 ekspresyonunun düşük olması veya hiç olmaması erken ölümlerle ilişkili faktörler olmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Renal Hücreli Karsinom

Eş zamanlı beyin metastazı varlığı ya da beyin metastazı öyküsü olan, aktif otoimmün hastalığı ya da sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar, pivot RHK çalışmalarına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Verilerin olmadığı durumlarda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab, bu popülasyonlarda her hasta için bireysel olarak potansiyel risk-yararın dikkatli değerlendirilmesinden sonra dikkatle kullanılmalıdır.

Klasik Hodgkin Lenfoma

Aktif otoimmün hastalığa ve semptomatik interstisyel akciğer hastalığına sahip hastalar, *Klasik Hodgkin lenfoma* klinik çalışmalarının dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). İlgili veri mevcut olmadığından OPDIVO bu popülasyonlarda dikkatli bir şekilde, potansiyel fayda/risk oranı bireysel bazda değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Klasik Hodgkin Lenfomada allojenik Hematopoietik Kök Hücre Naklinin (HSCT) Komplikasyonları

Nivolumaba maruz kalımın ardından allojenik HSCT uygulanan hastaların izleminden elde edilen ön bulgular, akut greft-versus-host hastalığı (aGVHD) ve transplantla ilişkili mortalite (TRM) vakalarının sayısının beklenenin üzerinde olduğunu göstermiştir. İlave veri elde edilene kadar HSCT’nin potansiyel faydaları ve transplantla ilişkili komplikasyonlarda artış ortaya çıkması potansiyeli üzerinde vaka bazında dikkatli bir şekilde durulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Allojenik HSCT sonrası nivolumab ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde bazıları ölümlü sonuçlanmış olan hızlı başlangıçlı ve ciddi GVHD bildirilmiştir. Nivolumab ile

tedavi, özellikle daha önce GVHD öyküsü olanlar olmak üzere önceden allojenik HSCT geçirmiş olan hastalarda ciddi GVHD ve ölüm riskini artırabilir. Bu hastalarda nivolumab ile tedavinin yararına karşılık muhtemel riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Baş ve Boyun Kanseri

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazlarına veya leptomeninjel metastazlara sahip olan, aktif otoimmün hastalık, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi sorunlar görülen veya primer tümör bölgeleri nazofarenks ya da tükürük bezi karsinomu olan kişiler SHBBK klinik çalışması dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Doktorlar daha kötü prognostik özelliklere ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedaviye başlamadan önce nivolumab etkisinin geç başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır. Baş ve boyun kanserinde dosetaksele kıyasla nivolumabla 3 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm gözlenmiştir. Erken ölümlerle ilişkili faktörlerin ECOG performans durumu, önceki platin tedavisi sırasında hızlı progresyon sergileyen hastalık ve yüksek tümör yükü olduğu belirlenmiştir.

dMMR veya MSI-H Metastatik Kolorektal Kanser

Bazal performans skoru ≥ 2 , aktif beyin metastazları, aktif otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi rahatsızlıkları olan hastalar, dMMR veya MSI-H mKRK için yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığı durumlarda, nivolumab bu popülasyonlarda potansiyel yarar/risk bireysel olarak dikkatli bir şekilde ele alınmasından sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom

Özofagus skuamöz hücreli karsinomla ilgili mevcut klinik verilerin çoğunluğu Asya kökenli hastalardan elde edilmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, semptomatik veya tedavi gerektiren beyin metastazları, yemek borusuna bitişik organlarda (örn. aort veya solunum yolu) belirgin tümör invazyonu, aktif otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları bulunan hastalar ÖSHK hakkındaki klinik çalışmanın dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığından, nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Doktorlar ÖSHK'li hastalarda tedaviye başlamadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır. Kemoterapiye kıyasla, nivolumab ile randomizasyondan sonraki 2,5 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm gözlenmiştir. Erken ölümlerle ilgili hiçbir spesifik faktör belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Bir talidomid analogu ve deksametazonla OPDIVO eklendiğinde multipl miyelom hastalarında artan mortalite

Multipl miyelom hastaları üzerinde gerçekleştirilen randomize klinik çalışmalarda PD-1 veya PD-L1 bloke edici antikorun endike olmadığı bir kullanım olan talidomid analogu + deksametazonla, OPDIVO'nun da aralarında olduğu bir PD-1 bloke edici antikorun eklenmesi mortalitede artışla sonuçlanmıştır. Multipl miyelom hastalarına bir talidomid analogu + deksametazonla kombinasyon halinde bir PD-1 veya PD-L1 bloke edici antikorla tedavi uygulanması kontrollü klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi OPDIVO için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur. Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Kontrollü sodyum diyetindeki hastalar

Her 1 mL müstahzar 0,1 mmol (veya 2,5 mg) sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyetinde olan hastaları tedavi ederken bu durum dikkate alınmalıdır.

Hasta Uyarı Kartı

OPDIVO reçeteleyen tüm uzmanlar Doktorlara Yönelik Bilgi ve Yönetim Kılavuzları konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Reçeteyi yazan uzman OPDIVO tedavisinin riskleri konusunda hasta ile konuşmalıdır. Hastaya her reçete ile birlikte Hasta Uyarı Kartı verilecektir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nivolumab insana özgü bir monoklonal antikor olduğundan, farmakokinetik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Monoklonal antikorlar sitokrom P450 (CYP) enzimleri veya diğer ilaç metabolize eden enzimler tarafından metabolize edilmediğinden, eşzamanlı uygulanan ilaçlarla bu enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonunun nivolumabın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

Diğer etkileşim formları

Sistemik immünosüpresyon

Farmakodinamik aktiviteyle etkileşim potansiyeli nedeniyle nivolumaba başlamadan önce, başlangıçta sistemik kortikosteroidlerin ve diğer immünosüpresanların kullanımından kaçınılmalıdır. Yine de, immün ilişkili advers reaksiyonların tedavi edilmesi için nivolumaba başladıktan sonra sistemik kortikosteroidler veya diğer immünosüpresanlar kullanılabilir. Başlangıçta alınan sonuçlar, OPDIVO tedavisine başladıktan sonra sistemik immünosüpresyon kullanımının, nivolumaba verilen yanıtı bozmadığını göstermektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Klinik yararları olası risklerinden fazla olmadıkça etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda nivolumab kullanımı önerilmemektedir. Kadınlara nivolumabın son dozunu takip eden en az 5 ay süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda nivolumab kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar embriyofetal toksisite kanıtı göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG4'ünün plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve nivolumab bir IgG4 olduğundan; nivolumabın

anneden gelişmekte olan fetusa taşınma potansiyeli vardır. Nivolumab, klinik yararları olası risklerinden fazla olmadıkça, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Nivolumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Antikorlar dahil olmak üzere birçok tıbbi ürün anne sütüne geçtiğinden, yeni doğanda/bebekte oluşabilecek risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin veya nivolumab tedavisinin kesilmesi konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Nivolumabın fertilite üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Bu durumda, nivolumabın erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklerine dayanarak, nivolumabın araç ve makine kullanma becerisini etkilemesi beklenmez. Yorgunluk gibi potansiyel advers reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8), hastalara OPDIVO'nun kendilerini ters bir şekilde etkilemediğinden emin olana dek araç veya makine kullanmaları konusunda dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Monoterapi olarak nivolumab (bkz. Bölüm 4.2)

Güvenlilik profilinin özeti

Çeşitli tümör tiplerinde nivolumab monoterapisi ile yapılan çalışmaların (n = 3771) birleştirilmiş veri setinde minimum takip aralığı 2,3 ila 28 ay olup, en yaygın (\geq %10) yan etkiler yorgunluk (%46), kas iskelet ağrısı (%31), diyare (%26), bulantı (%24), öksürük (%24), döküntü (%24), dispne (%18), kaşıntı (%18), iştahsızlık (%18), kabızlık (%17), karın ağrısı (%16), üst solunum yolu enfeksiyonu (%16), artralji (%15), pireksi (%14), kusma (%14), baş ağrısı (%13) ve ödem (11) olmuştur. Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetliydi (Derece 1 veya 2). KHDAK'de minimum 63 aylık bir izleme herhangi yeni bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

Adjuvan melanom tedavisi için monoterapi halinde kullanılan nivolumab

Adjuvan melanom tedavisinde monoterapi halinde kullanılan 3 mg/kg nivolumab veri setinde (n = 452) en sık bildirilen advers reaksiyonlar (\geq %10) yorgunluk (%46), döküntü (%29), diyare (%24), kaşıntı (%23), bulantı (%15), artralji (%13), nötropeni (%12), kas iskelet ağrısı (%11) ve hipotiroidizm (%11) olmuştur. Advers reaksiyonlarının çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu gözlenmiştir. (Derece 1 veya 2)

Yan etkilerin özeti

Nivolumab monoterapisi ile tedavi edilen hastalar için (n = 3771) birleştirilmiş veri setinde bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 4'te listelenmiştir. Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre sunulmuştur. Sıklık terimleri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/100); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.

Tablo 4: Nivolumab monoterapisi ile gözlenen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın:	Pnömoni ^a , bronşit
Seyrek	Aseptik menenjit ^h
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazma	
Seyrek:	Histositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi lenfadenit)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Eozinofili
Bilinmiyor:	Hemofagositik lenfhistiositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın:	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^c , aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyonu içeren) ^c
Yaygın olmayan:	Sarkoidozis
Bilinmiyor:	Solid organ nakli reddi ^h
Endokrin hastalıkları	
Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit
Yaygın olmayan:	Adrenal yetmezlik ^l , hipopituitarizm, hipofizit, diyabet mellitus
Seyrek	Diyabetik ketoasidoz, hipoparatiroidi ⁱ
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	İştah azalması
Yaygın:	Dehidratasyon
Yaygın olmayan:	Metabolik asidoz
Bilinmiyor:	Tümör lizis sendromu ⁱ
Sinir sistemi hastalıkları	

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Periferik nöropati, sersemlik
Yaygın olmayan:	Polinöropati, otoimmün nöropati (fasiyal ve oküler sinir parezisi dahil)
Seyrek:	Guillain-Barré sendromu, demiyelinizasyon, miyastenik sendrom, ensefalit ^{a,c,m}
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görme, göz kuruluğu
Yaygın olmayan:	Üveit
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^h
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, atriyal fibrilasyon
Yaygın olmayan:	Perikardiyal bozukluklar ^l aritmî (ventriküler aritmî dahil) ^d
Seyrek:	Miyokardit ^{a,f}
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipertansiyon
Seyrek:	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Dispne ^a , öksürük
Yaygın:	Pnömoni ^{a,c} , plevral efüzyon
Yaygın olmayan:	Akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, kabızlık
Yaygın:	Kolit ^a , stomatit, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan:	Pankreatit, gastrit
Seyrek:	Duodenal ülser
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Hepatit ^c , kolestazis
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Deride döküntü ^e , kaşıntı
Yaygın:	Vitiligo, kuru cilt, eritem, alopesi
Yaygın olmayan:	Eritema multiforme, psoriasis, rosacea, ürtiker
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz ^{a,f} , , Stevens-Johnson sendromu ^{a, f}
Bilinmiyor:	Liken sklerozus, diğer liken bozuklukları
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Kas iskelet ağrısı ^g , artralji
Yaygın:	Artrit
Yaygın olmayan:	Polimyalji romatika
Seyrek:	Sjogren's sendrom, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^{a,f} , rabdomiyoliz ^{a,f} ,
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	Böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı dahil) ^{a,c}
Yaygın olmayan:	Tubulointerstisyel nefrit
Seyrek:	İnfektif olmayan sistit ⁱ
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, pireksi, ödem ⁿ
Yaygın:	Ağrı, göğüs ağrısı

Araştırmalar^b	
Çok yaygın:	Lenfopeni, hiperglisemi ^c , anemi ^k , AST artışı, hiponatermi, hipoalbuminemi, alkalen fosfataz artışı, kreatinin artışı, ALT artışı, lipaz artışı, hiperkalemi, amilaz artışı, hipokalsemi, lökopeni, hipomagnezemi, nötropeni ^{a,b} , trombositopeni, hipokalemi, hipoglisemi, hiperkalsemi
Yaygın:	Toplam bilirubin artışı, hipernatremi, hipermağnezemi, kilo kaybı

a Tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmalarda fatal olgular bildirilmiştir.

b Laboratuvar ölçülerinin sıklık dereceleri laboratuvar ölçümlerinde başlangıca kıyasla kötüleşme yaşayan hastaların oranını temsil eder. Aşağıda “Seçilen yan etkilerin açıklaması; laboratuvar anomalileri” bölümüne bakınız.

c Tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmalarda yaşamı tehdit edici olgular bildirilmiştir.

d Nedensellik ilişkisine bakılmaksızın kardiyak bozukluk sistem organ sınıfındaki advers olayların sıklığı, CTLA4/BRAF inhibitörü almış metastatik melanomlu popülasyonda, kemoterapi grubuna kıyasla nivolumab grubunda daha yüksekti. 100 kişi-maruziyet yılı başına insidans oranları 0 karşısında 9,3 idi; ciddi kardiyak advers olaylar nivolumab grubundaki hastaların %4,9’u tarafından bildirilirken araştırmacının seçtiği grupta 0 hasta tarafından bildirilmiştir. Kardiyak advers olayların sıklığı, daha önce tedavi görmemiş metastatik melanomlu popülasyonda dakarbazin grubuna kıyasla nivolumab grubunda daha düşüktü. Araştırmacılar tarafından, aritmiler (atriyal fibrilasyon, taşikardi ve ventriküler aritmi) dışındaki tüm bu etkilerin, nivolumab ile ilişkili olmadığına karar verilmiştir.

e Döküntü; makulopapuler döküntü, eritematöz döküntü, kaşıntıya bağlı döküntü, foliküler döküntü, makuler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, veziküler döküntü, yaygın döküntü, ekfoliyatif döküntü, dermatit, akneli dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, ekfoliyatif dermatit, psöriyaziform dermatit ve ilaç erüpsiyonunu ve pemfigoidi kapsayan kompozit bir terimdir.

f Birleştirilmiş veri seti dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklık, program çapındaki maruziyete dayalıdır.

g Kas iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.

h Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

i Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlanan

j Perikardiyal bozukluklar; perikardit, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve Dressler’s sendromunu kapsayan kompozit bir terimdir.

k Anemi diğer nedenler arasından, hemolitik anemi ve otoimmün anemiye kapsayan kompozit bir terimdir.

l Adrenal yetmezlik ve sekonder adrenokortikal yetmezlik içerir.

m Ensefalit ve limbik ensefalit içerir.

n Yaygın ödem, periferik ödem, periferik şişme ve şişmeyi içerir. *Adjuvan melanom tedavisinde (n=452) 3 mg/kg nivolumabın genel güvenilirlik profilinin nivolumab monoterapisi ile farklı tümör tiplerinde belirlenmiş olan profille tutarlı olduğu belirlenmiştir.*

dMMR veya MSI-H mKRR hastalarında (n=74) nivolumab 3 mg/kg’ın genel güvenilirlik profili, nivolumab monoterapisinde değişik tümör tipleri için belirlenenlerle genel olarak tutarlı olmuştur.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (bkz. Bölüm 4.2)

Güvenlilik profilinin özeti

Nivolumab ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce ipilimumabın Kısa Ürün Bilgilerine bakınız. İpilimumab monoterapisinin güvenilirlik profiline ilişkin ek bilgi için, lütfen ipilimumab KÜB’üne bakınız.

Melanom

Melanomda ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg için (n = 448) birleştirilmiş veri setinde minimum takip aralığı 6 ila 28 ay olup, en yaygın advers reaksiyonlar döküntü (%52), yorgunluk (%46), diyare (%43), kaşıntı (%36), bulantı (%26), pireksi (%19),

iştah kaybı (%16), hipotiroidizm (%16), kolit (%15), kusma (%14), artralji (%13), abdominal ağrı (%13), baş ağrısı (%11) ve dispne (%10) olmuştur. Advers reaksiyonlarının çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu gözlenmiştir (Derece 1 ya da 2).

CA209067 çalışmasında ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen 154/313 (%49) hastada Derece 3 ya da 4 advers reaksiyonlar ilk kez kombinasyon fazının başlangıcında ortaya çıkmıştır. Tek ajanlı fazda tedaviye devam eden bu gruptaki 147 hastadan 47'si (%32), tek ajanlı faz sırasında en az bir Derece 3 ya da 4 advers reaksiyon yaşamıştır.

Çalışma CA209067'deki en az 60 aylık takipte yeni güvenilirlik sinyali tespit edilmemiştir.

Renal Hücreli Karsinom

RHK'de ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg için (n=547) birleştirilmiş veri setinde minimum takip süresi 17,5 ay olup, en yaygın (\geq %10) advers reaksiyonlar yorgunluk (%48), döküntü (%34), kaşıntı (%28), diyare (%27), bulantı (%20), hipotiroidizm (%16), kas iskelet ağrısı (%15), artralji (%14), iştah kaybı (%14), pireksi (%14), kusma (%11), hipertroidizm (%11) olmuştur. Advers reaksiyonlarının çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu gözlenmiştir (Derece 1 ya da 2).

CA209214'de ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastaların 169/547'sinde (%31) Derece 3 ya da 4 advers reaksiyonlar ilk kez kombinasyon fazının başlangıcında ortaya çıkmıştır. Bu gruptaki 382 hastadan tek ajanlı fazda tedavi devam edenlerin 144'ü (%38) tek ajan fazında en az bir derece 3 ya da 4 advers reaksiyon deneyimlemiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

İpilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastaların (n=547) birleştirilmiş veri setinde bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 5'te sunulmaktadır. Bu reaksiyonlar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1,000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10,000 ila $<$ 1/1,000); çok seyrek ($<$ 1/10,000), bilinmiyor (mevcut pazarlama sonrası verilerden hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan şiddet derecesine göre listelenmiştir.

Tablo 5: İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab alan hastalarda görülen advers reaksiyonlar

	İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg * (Melanomda)	İpilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 3 mg/kg ** (RHK'de)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Yaygın	pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu	pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, konjonktivit
Yaygın olmayan	bronşit	bronşit, aseptik menenjit
Bilinmiyor	aseptik menenjit ^h	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Yaygın	eozinofili	
Yaygın olmayan		eozinofili
Bilinmiyor	hemofagositik lenfohistiyositoz	hemofagositik lenfohistiyositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları		
Yaygın	infüzyonla ilişkili reaksiyon, aşırı duyarlılık	infüzyonla ilişkili reaksiyon, aşırı duyarlılık

Yaygın olmayan	sarkoidoz	
Bilinmiyor	solid organ nakli rejeksiyonu ^h	
Endokrin hastalıkları		
Çok yaygın	hipotiroidizm	hipotiroidizm, hipertiroidizm
Yaygın	adrenal yetmezlik, hipopitüitarizm, hipofizit, hipertiroidizm, tiroidit	adrenal yetmezlik ^c , hipofizit ^c , tiroidit, diabetes mellitus ^c
Yaygın olmayan	diyabetik ketoasidoz ^c , diabetes mellitus ^c	diyabetik ketoasidoz ^c , hipopitüitarizm
Bilinmiyor	hipoparatiroidizm ^h	hipoparatiroidizm ^h
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	iştah kaybı	iştah kaybı
Yaygın	dehidratasyon	dehidratasyon
Yaygın olmayan		metabolik asidoz
Bilinmiyor	tümör lizis sendromu ⁱ	
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	baş ağrısı	
Yaygın	periferik nöropati, sersemlik	baş ağrısı, periferik nöropati, sersemlik
Seyrek	Guillain-Barré sendromu, polinöropati, nörit, peroneal sinir palsisi, otoimmün nöropati (fasyal ve abduzens sinir parezi dahil), ensefalit ^c	polinöropati, otoimmün nöropati (fasyal ve abduzens sinir parezi dahil), myastenia gravis ^c
Göz hastalıkları		
Yaygın	üveit, bulanık görme	bulanık görme
Yaygın olmayan		üveit
Bilinmiyor	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^h	
Kardiyak hastalıklar		
Yaygın	taşikardi	taşikardi
Yaygın olmayan	aritmi (ventriküler aritmi) ^{a,d} , atriyal fibrilasyon, miyokardit ^{a,f}	aritmi (ventriküler aritmi dahil), miyokardit ^c
Bilinmiyor	perikardiyal hastalıklar ^j	
Vasküler hastalıklar		
Yaygın	hipertansiyon	hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Çok yaygın	dispne	
Yaygın	pnömonit ^{a,c} , pulmoner emboli ^a , öksürük	pnömonit, dispne, plevral efüzyon, öksürük
Yaygın olmayan	plevral efüzyon	
Gastrointestinal hastalıklar		
Çok yaygın	kolit ^a , diyare, kusma, bulantı, abdominal ağrı	diyare, kusma, bulantı
Yaygın	stomatit, pankreatit, kabızlık, ağız kuruluğu	kolit, stomatit, pankreatit, abdominal ağrı, kabızlık, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan	intestinal perforasyon ^a , gastrit, duodenit	gastrit

Hepatobiliyer hastalıklar		
Yaygın	hepatit ^c	hepatit ^c
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	döküntü ^e , kaşıntı	döküntü ^e , kaşıntı
Yaygın	vitiligo, kuru cilt, eritem, alopesi ürtiker	kuru cilt, eritem, ürtiker
Yaygın olmayan	psoriasis	Stevens-Johnson sendromu, vitiligo, eritema multiforme, alopesi, psoriasis
Seyrek	toksik epidermal nekroliz ^{a,f} , Stevens-Johnson sendromu ^f	
Bilinmiyor	Liken sklerozus ve diğer diğer liken bozuklukları	Liken sklerozus ve diğer liken bozuklukları
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları		
Çok yaygın	artralji	kas iskelet ağrısı ^g , artralji
Yaygın	kas iskelet ağrısı ^g	artrit, kas spazmları, kas zayıflığı
Yaygın olmayan	spondiloartropati, Sjogren sendromu, artrit, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^{a,e} , rabdomiyoliz ^{a,f}	polimiyalji romatika, miyozit (polimiyozit dahil), rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		
Yaygın	renal yetmezlik (akut böbrek hasarı dahil) ^{a,c}	renal yetmezlik (akut böbrek hasarı dahil) ^c
Yaygın olmayan	tübülointerstisyel nefrit, infektif olmayan sistit ⁱ	tübülointerstisyel nefrit, infektif olmayan sistit ⁱ
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Çok yaygın	yorgunluk, pireksi	yorgunluk, pireksi
Yaygın	ödem (periferik ödem dahil), ağrı	ödem (periferik ödem dahil), ağrı , göğüs ağrısı, üşüme
Yaygın olmayan	göğüs ağrısı	
Araştırmalar^b		
Çok yaygın	AST artışı, ALT artışı, toplam bilirubin artışı, alkalen fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, kreatinin artışı, hiperglisemi ^c , hipoglisemi, lenfopeni, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi ^k , hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi	AST artışı, ALT artışı, toplam bilirubin artışı, alkalen fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, kreatinin artışı, hiperglisemi ^c , hipoglisemi, lenfopeni, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi ^k , hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi
Yaygın	hiperkalsemi, hipermagnezemi, hipernatremi, kilo kaybı	hipermagnezemi, hipernatremi, kilo kaybı

* melanomda ilk 4 doz için ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabı takiben nivolumab monoterapisi.

** RHK'de ilk 4 doz için ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabı takiben nivolumab monoterapisi.

^a Tamamlanmış ya da devam etmekte olan klinik çalışmalarda yaşamı tehdit eden vakalar bildirilmiştir.

^b Laboratuvar terimlerinin sıklığı başlangıca göre laboratuvar ölçümlerinde kötüleşme yaşayan hasta oranını yansıtmaktadır. Aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı; laboratuvar anormallikleri" başlığına bakınız.

- ^c Tamamlanmış ya da devam etmekte olan klinik çalışmalarda yaşamı tehdit eden vakalar bildirilmiştir.
- ^d Kardiyak hastalıklar sistem organ sınıfındaki advers olayların sıklığı, nedenselliğe bağlı olmaksızın, CTLA4/BRAF inhibitörü sonrası metastatik melanom popülasyonunda kemoterapi grubuna kıyasla nivolumab grubunda daha yüksek olmuştur. 100 kişi-yıl maruziyet başına insidans oranları 0'a karşı 9,3 olmuştur; araştırmacının seçtiği grupta 0'a karşı nivolumab grubundaki hastaların %4,9'unda ciddi kardiyak olaylar bildirilmiştir. Nivolumab grubunda kardiyak advers olay sıklığı, daha önce tedavi görmemiş metastatik melanomda dakarbazin grubundan daha düşük olmuştur. Araştırmacılar tarafından, aritmi dışındaki tüm yan etkilerin (atriyal fibrilasyon, taşikardi ve ventriküler aritmi) nivolumab ile ilişkili olmadığına karar verilmiştir.
- ^e Döküntü; makulopapuler döküntü, eritematöz döküntü, kaşıntıya bağlı döküntü, foliküler döküntü, makuler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, veziküler döküntü, yaygın döküntü, ekfoliatif döküntü, dermatit, akneli dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, ekfoliatif dermatit, psöriyaziform dermatit ve ilaç erüpsiyonunu ve pemfigoidi kapsayan kompozit bir terimdir.
- ^f Birleştirilmiş veri seti dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklık, program kapsamındaki maruziyete dayalıdır.
- ^g Kas iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.
- ^h Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)
- ⁱ Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlanan
- ^j Perikardiyal bozukluklar; perikardit, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve Dressler's sendromunu kapsayan kompozit bir terimdir.
- ^k Anemi, diğer nedenlerin yanı sıra, hemolitik anemi ve otoimmün anemiyi içeren kompozit bir terimdir.

Seçilen yan etkilerin açıklaması;

Nivolumab monoterapisi ya da ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi, immün ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. İmmün ilişkili advers reaksiyonlar çoğu vakada uygun tıbbi tedaviyle çözülmüştür. Nivolumab monoterapisi alanlara kıyasla ipilimumabla kombinasyon halinde nivolumab alan hastaların daha yüksek bölümünde tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. Tablo 6'da doz rejimine göre tedavinin kalıcı olarak kesildiği immün ilişkili advers reaksiyonların yüzdesi sunulmaktadır. Ek olarak, olay deneyimleyen hastalar için, Tablo 6'da, doz rejimine göre yüksek dozda kortikosteroid gereken (en az 40 mg günlük prednizon eşdeğeri) hasta yüzdesi sunulmaktadır. Advers reaksiyonların yönetimine ilişkin kılavuzlar bölüm 4.4'te tanımlanmaktadır.

Tablo 6: Doz rejimine göre tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren ya da yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar

	Nivolumab 3 mg/kg ya da 240mg monoterapisi %	İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg %	İpilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 3 mg/kg %
Tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar			
Pnömonit	1,4	2	2,2
Kolit	1	16	4
Hepatit	0,9	9	4,4
Nefrit ve renal disfonksiyon	0,2	1,1	1,3
Endokrinopatiler	0,3	2,7	2,9
Deri	0,6	0,9	1,5

Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	0,1	0	0
Yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar^{a,b}			
Pnömonit	67	63	59
Kolit	13	46	26
Hepatit	20	46	35
Nefrit ve renal disfonksiyon	24	17	27
Endokrinopatiler	7	27	25
Deri	3	7	7
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	18	6	9

^a en az 40 mg günlük prednizon eşdeğerleri

^b sıklık, immün ilişkili advers reaksiyon yaşayan hasta sayısına dayanmaktadır.

İmmün ilişkili pnömonit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infiltrasyonu dahil pnömonit insidansı %3,4 idi (128/3771). Vakaların çoğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2 olup sırasıyla hastaların %0,8 (31/3771) ve %1,8'inde (67/3771) bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 vakalar sırasıyla hastaların %0,7 (27/3771) ve <%0,1'inde (1/3771) bildirilmiştir. Derece 5 vakalar hastaların <%0,1'inde (2/3771) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 3,2 aydı (aralık: 0,2 - 19,6). 88 hastada (%68,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,6 hafta (aralık: 0,1⁺ - 96,7⁺) olduğu belirlenmiştir; ⁺ gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit insidansı %7,8 (35/448) olmuştur. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %4,7 (21/448), %1,1 (5/448) ve %0,2'sinde (1/448) bildirilmiştir. Derece 3 pnömonit vakalarından biri 11 günlük sürede kötüleşmiş ve ölümlü sonuçlanmıştır. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,6 aydı (aralık: 0,7-12,6). 33 hastada (%94,3) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,3-35,1).

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit insidansı %6,2 (34/547) idi. Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla %3,1'inde (17/547) ve %1,1'inde (6/547) bildirilmiştir. Bu çalışmada Derece 4 ya da 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,6 aydı (aralık: 0,25-20,6). 31 hastada (%91,2) iyileşme görülmüş olup, iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,7-85,9⁺).

İmmün ilişkili kolit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda diyare, kolit ya da sık bağırsak hareketlerinin insidansı %15 (566/3771) olmuştur. Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %9,7 (364/3771) ve %3,9'u (146/3771) tarafından bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %1,5 (55/3771) ve <%0,1'inde (1/3771) Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen

medyan süre 1,8 aydı (aralık: 0 - 26,6). 503 hastada (%89,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 2,3 hafta (aralık: 0,1 - 124,4⁺) olduğu belirlenmiştir.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, diyare ya da kolit insidansı %46,7 idi (209/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %13,6 (61/448), %15,8 (71/448) ve %0,4'ünde (2/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,2 aydı (aralık: 0-22,6). 186 hastada (%89,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 3 hafta olmuştur (aralık: 0,1-159,4⁺).

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, diyare ya da kolit insidansı %28,2 idi (154/547). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %10,4 (57/547) ve %4,9'unda (27/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 4 veya Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,2 aydı (aralık: 0-24,7). 140 hastada (%91,5) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 2,4 hafta olmuştur (aralık: 0,1-103,1⁺).

İmmün ilişkili hepatit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %7,3 idi (277/3771). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup, sırasıyla hastaların %4 (150/3771) ve %1,6'sı (62/3771) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %1,5 (55/3771) ve %0,3'ünde (10/3771) sırasıyla Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,3 aydı (aralık: 0 - 27,6). 214 hastada (%78,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,1 hafta (aralık: 0,1 - 126,4⁺) olduğu belirlenmiştir.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %29,5 idi (132/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %6,7 (30/448), %15,4 (69/448) ve %1,8'inde (8/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,5 ay idi (aralık: 0-30,1). 124 hastada (%93,9) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 5,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-106,9).

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %18,5 idi (101/547). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %4,8 (26/547), %6,6 (36/547) ve %1,6'sında (9/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2 ay idi (aralık: 0,4-26,8). 86 hastada (%85,1) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 6,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1⁺- 82,9⁺).

İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda nefrit veya renal fonksiyon bozukluğu insidansı %2,3 idi (87/3771). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %1,3 (49/3771) ve %0,6'sı (24/3771) tarafından bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %0,3'ü (13/3771) ve <%0,1'inde (1/3771) Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,6 aydı (aralık: 0 - 18,2). 55 hastada (%66,3) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 9,6 hafta (aralık: 0,3 - 79,1⁺) olduğu belirlenmiştir.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, nefrit ya da renal fonksiyon bozukluğu insidansı %5,1 olmuştur (23/448). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %1,6 (7/448), %0,9 (4/448) ve %0,7'sinde (3/448) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca

kadar geçen medyan süre 2,6 ay idi (aralık: 0,5-21,8). 21 hastada (%91,3) iyileşme gözlenmiş olup, iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 2,1 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1-125,1⁺).

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, nefrit ya da renal fonksiyon bozukluğu insidansı %8,8 olmuştur (48/547). Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla, %4,4 (24/547), %0,7 (4/547) ve %0,5'inde (3/547) bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,1 ay idi (aralık: 0-16,1). 37 hastada (%77,1) iyileşme gözlenmiş olup, iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 13,2 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,1⁺-106⁺).

İmmün ilişkili endokrinopatiler

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda hipotiroidizm veya hipertiroidizm dahil tiroid bozukluklarının insidansı %12'dir (451/3771). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %5,8 (217/3771) ve %6'sı (227/3771) tarafından bildirilmiştir. Derece 3 4 tiroid bozuklukları hastaların %0,2'si (7/3771) tarafından bildirilmiştir. Hipofizit (3 Derece 1, 5 Derece 2, 7 Derece 3, and 1 Derece 4), hipopitüitarizm (5 Derece 2 ve 1 Derece 3), adrenal yetmezlik (ikincil adrenokortikal yetmezlik ve akut adrenokortikal yetmezlik dahil) (1 Derece 1; 15 Derece 2 ve 8 Derece 3), diabetes mellitus (Tip 1 diabetes mellitus dahil) (1 Derece 1, 4 Derece 2 ve 2 Derece 3) ve diyabetik ketoasidoz (2 Derece 3) bildirilmiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,7 aydır (aralık: 0,3 - 29,1). 239 hastada iyileşme meydana gelmiştir (%48,7). Düzelmeye kadar geçen zaman 0,4 ila 150⁺ hafta arasında değişmiştir.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, tiroid bozukluklarının insidansı %25,2 idi. (113/448). Derece 2 ve Derece 3 bozukluklar hastaların sırasıyla, %14,5 (65/448) ve %1,3'ünde (6/448) bildirilmiştir. Derece 2 ve Derece 3 hipofizit (lenfositik hipofizit dahil) hastaların sırasıyla %5,8 (26/448) ve %2'sinde (9/448) meydana gelmiştir. Derece 2 ve Derece 3 hipopitüitarizm hastaların sırasıyla %0,4 (2/448) ve %0,7'sinde (3/448) bildirilmiştir. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil) hastaların sırasıyla, %1,6 (7/448), %1,3 (6/448) ve %0,2'sinde (1/448) bildirilmiştir. Derece 1, Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 diabetes mellitus ve Derece 4 diyabetik ketoasidozun her biri hastaların %0,2'sinde (1/448) bildirilmiştir. Derece 5 endokrinopatiler bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,9 aydı (aralık: 0-28,1). 64 hastada (%45,4) iyileşme gözlenmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,4 ila 155,4⁺ hafta arasında değişmiştir.

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, tiroid bozukluklarının insidansı %27,2 idi (149/547). Derece 2 ve Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların sırasıyla, %15,7 (86/547) ve %1,3'ünde (7/547) bildirilmiştir. Hipofizit hastaların %4'ünde (22/547) meydana gelmiştir. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar hastaların sırasıyla %0,5 (3/547), %2,4 (13/547) ve %0,4'ünde (2/547) bildirilmiştir. Derece 2 hipopitüitarizm hastaların %0,4'ünde (2/547) meydana gelmiştir. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil) hastaların sırasıyla, %2,9 (16/547), %2,2 (12/547) ve %0,4'ünde (2/547) meydana gelmiştir. Tip 1 diabetes mellitus (3 Derece 2, 2 Derece 3 ve 3 Derece 4) ve diyabetik ketoasidoz (1 Derece 4) dahil diabetes mellitus bildirilmiştir. Herhangi bir Derece 5 endokrinopati vakası bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,9 aydı (aralık: 0-22,3). 76 hastada (%42,7) iyileşme gözlenmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,4 ila 130,3⁺ hafta arasında değişmiştir.

İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda döküntü insidansı %28,4'tü (1072/3771). Vakaların çoğu Derece 1 olup, hastaların %21,7'si (818/3771) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %5,4'ü (204/3771) ve %1,3'ünde (50/3771) sırasıyla, Derece 2 ve Derece 3 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,4 aydır (aralık: 0 - 27,9). Medyan 18,4 hafta iyileşme süresi ile (aralık: 0,1 - 163,1⁺) 677 hasta (%63,7) iyileşmiştir.

Melanomda, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, döküntü insidansı %65'tir (291/448). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %20,3 (91/448) ve %7,6'sında (34/448) bildirilmiştir. Derece 4 ya da 5 vakası raporlanmamıştır. Başlangıca kadar geçen medyan süre 0,5 aydır (aralık: 0,0-19,4). 191 hastada (%65,9) iyileşme gözlenmiş olup medyan iyileşme süresi 11,4 hafta olmuştur (aralık: 0,1-150,1⁺).

RHK'de, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, döküntü insidansı %48,8'dir (267/547). Derece 2 ve Derece 3 vakalar hastaların sırasıyla, %13,7 (75/547) ve %3,7'sinde (20/547) bildirilmiştir. Derece 4 ya da 5 vakası raporlanmamıştır. Başlangıca kadar geçen medyan süre 0,9 aydır (aralık: 0-17,9). İyileşme 192 hastada (%72,2) görülmüş olup medyan iyileşme süresi 11,6 hafta olmuştur (aralık: 0,1-126,7⁺).

Bazıları ölümcül olabilen SJS ve TEN vakaları nadiren gözlemlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)

İnfüzyon reaksiyonları

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı, 7 hastadaki Derece 3 ve 3 hastadaki Derece 4 vaka dahil %3,8 idi (144/3771).

İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %3,8 (17/448) olup, tümü Derece 1 ya da 2 şiddetinde idi. Derece 2 vakalar hastaların %2,2'sinde (10/448) bildirilmiştir.

İpilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı %4 (22/547) olup, tümü Derece 1 ya da 2 şiddetindeydi. Derece 2 vakalar hastaların %2,4'ünde (13/547) bildirilmiştir. Derece 3-5 vaka bildirilmemiştir.

Klasik Hodgkin Lenfomada allojenik HSCT komplikasyonları

Nivolumab kullanımı ile allojenik HSCT öncesi ve sonrası hızlı başlangıçlı GVHD bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Nivolumab monoterapisini bıraktıktan sonra allojenik HSCT uygulanmış ve iki cHL çalışmasında değerlendirilmiş olan 49 hastanın 13'ünde Derece 3 veya 4 akut GVHD (%26,5). Kök hücre infüzyonunu takip eden 14 gün içinde ortaya çıkan akut GVHD olarak tanımlanan hiperakut GVHD, 3 hastada (%6) bildirilmiştir. 6 hastada (%12) nakli takip eden 6 hafta içinde belirlenmiş bir enfeksiyöz sebebi bulunmayan steroid gerektiren bir febril sendrom bildirilmiştir ve 3 hasta steroidlere yanıt vermiştir. Bir hastada hepatik veno-oklüzif hastalık ortaya çıkmıştır ve bu hasta GVHD ve çoklu organ yetmezliği sonucu ölmüştür. 49 hastanın 9'u (%18,4) nivolumab sonrası allojenik HSCT komplikasyonları nedeniyle ölmüştür. Takip eden allojenik HSCT'den itibaren 49 hastanın medyan izlem süresi 5,6 ay olmuştur (aralık: 0 - 19 ay).

Laboratuvar anomalileri

Nivolumab monoterapisi gören hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anomalisine sapma yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: Anemi için %4,7 (tümü Derece 3), trombositopeni için %0,8, lökopeni için %0,8, lenfopeni için %9,2, nötropeni için %0,9, alkalin fosfataz yükselmesi için %2, AST yükselmesi için %2,7, ALT yükselmesi için %2,4, toplam bilirubin yükselmesi için %1,1, kreatinin yükselmesi için %0,7, hiperglisemi için %3,8, hipoglisemi için %1,4, amilaz yükselmesi için %3,4, lipaz yükselmesi için %7,7, hiponatremi için %5,9, hiperkalemi için %1,5, hipokalemi için %1,5, hiperkalsemi için %1,3, hipermagnezemi için %0,6, hipomagnezemi için %0,4, hipokalsemi için %0,7 ve hipernatremi için %0,1.

Melanomda ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, başlangıca göre Derece 3 ya da 4 laboratuvar anomalisine sapma yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi için %2,8 (tümü Derece 3), trombositopeni için %1,2, lökopeni için %0,5, lenfopeni için %6,7, nötropeni için %0,7, alkalin fosfataz artışı için %4,3, AST artışı için %12,4, ALT artışı için %15,3, toplam bilirubin artışı için %1,2, kreatinin artışı için %2,4, hiperglisemi için %5,3, amilaz artışı için %8,7, lipaz artışı için %19,5, hipokalsemi için %1,2, hipernatremi ve hiperkalseminin her biri için %0,2, hiperkalemi için %0,5, hipermagnezemi için %0,3, hipokalemi için %4,8 ve hiponatremi için %9,5.

RHK'de ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, başlangıca göre Derece 3 ya da 4 laboratuvar anomalisine sapma yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: Anemi için %3 (tümü Derece 3), trombositopeni için %0,7, lökopeni için %0,6, lenfopeni için %5,1, nötropeni için %1,1, alkalin fosfataz artışı için %2, AST artışı için %4,8, ALT artışı için %6,5, toplam bilirubin artışı için %1,1, kreatinin artışı için %2,1, hiperglisemi için %7,2, hipoglisemi için %1,8, amilaz artışı için %12,2, lipaz artışı için %20,1, hipokalsemi için %0,4, hiperkalsemi için %1,3, hiperkalemi için %2,4, hipermagnezemi için %1,1, hipomagnezemi için %0,4, hipokalemi için %1,9 ve hiponatremi için %9,9.

İmmünojenisite

2 haftada bir uygulanan 3 mg/kg ya da 240 mg nivolumab monoterapisi ile tedavi gören ve anti-ürün antikorlar açısından değerlendirilebilir olan 2334 hastanın 255'inde (%10,9) tedaviyle birlikte ortaya çıkan anti-ürün antikorlara yönelik testte pozitif sonuç elde edilmiştir, 15 hasta ise (%0,6) nötralize edici antikorlar açısından pozitif sonuç vermiştir.

İpilimumab ile kombinasyonda nivolumab ile tedavi edilen ve anti-nivolumab antikorları varlığı açısından incelenebilir olan hastalarda anti-nivolumab antikor görülme sıklığı 3 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %26, 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %25,7 ve 3 haftada bir 1 mg/kg nivolumab ve 3 mg/kg ipilimumab alan hastalarda %37,8 idi. Nivolumab karşı nötralizan antikor görülme sıklığı 3 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %0,5, 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %0,7 ve 3 haftada bir 1 mg/kg nivolumab ve 3 mg/kg ipilimumab alan hastalarda %4,6 idi. Anti-ipilimumab antikor varlığının incelenebilir olduğu hastalarda anti-ipilimumab antikor görülme sıklığı %6,3 ile %13,7 arasında değişiyordu ve ipilimumaba karşı nötralizan antikorların görülme sıklığı %0 ila %0,4 idi.

Anti-nivolumab antikorlar mevcut olduğunda nivolumabın klirensi %20 artmış olmakla birlikte monoterapiye ilişkin farmakokinetik analiz ve maruz kalım-yanıt analizleri temelinde nivolumab antikorlarının varlığında etkililik kaybı veya toksisite profilinde bir değişiklik olduğu yönünde kanıt ortaya çıkmamıştır.

Yaşlı hastalar

Yaşlı (≥ 65 yaş) ve daha genç (< 65 yaş) hastalar arasında genel bir güvenilirlik farkı tespit edilmemiştir.

75 yaş ve üzeri KHDAK, SHBBK ve adjuvan melanom hastalarından elde edilen veriler bu popülasyonda sonuç çıkarmak açısından çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). 65 yaş ve üzeri cHL hastalarından elde edilmiş olan veriler bu popülasyonla ilgili bir çıkarımda bulunmak için yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.1).

dMMR veya MSI-H mKRR hastalarından elde edilen veriler, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek amacıyla yeterli sayıda 65 yaş ve üzerindeki hastaları içermemektedir.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği:

Non-skvamöz KHDAK çalışmasında (CA209057), başlangıçta karaciğer veya böbrek yetmezliği bulunan hastalardaki güvenilirlik profilinin genel popülasyondaki ile karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Alt grupların örneklem boyutu düşük olduğundan bu sonuçlar dikkatli şekilde yorumlanmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Klinik çalışmalarda doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Doz aşımı halinde, hastanın advers reaksiyon bulgu ve semptomları açısından yakından gözlemlenmesi ve uygun semptomatik tedaviye başlanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar.

ATC kodu: L01XC17.

Etki mekanizması

Nivolumab, programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşimi bloke eden insan immünoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikorudur (HuMAb).

PD-1 reseptörü, T-hücre immün yanıtlarının kontrolüne katıldığı gösterilmiş olan, T-hücre aktivitesinin negatif bir düzenleyicisidir. PD-1'in, antijen sunucu hücreler tarafından ve belki de tümör veya tümör mikroçevresindeki diğer hücreler tarafından da eksprese edilebilen PD-L1 ve PD-L2 ligandlarıyla bağlanması, T-hücre proliferasyonunun ve sitokin salımının inhibisyonu ile sonuçlanır. Nivolumab, PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasını bloke ederek, anti-tümör yanıtlar dahil, T-hücresi yanıtlarını artırır. Genetik olarak özdeş fare modellerinde, bloke edici PD-1 aktivitesi, tümör büyümesinin azalması ile sonuçlanmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Doz/maruziyet etkililik ve güvenlilik ilişkilerinin modellenmesine dayanarak, her 2 haftada bir 240 mg veya her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab arasında etkililik ve güvenlilik açısından klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ek olarak, bu ilişkilere dayanarak, RHK'de 4 haftada bir 480 mg veya her 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab dozu arasında klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Melanom

İlerlemiş melanom tedavisi

Dakarbazin karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209066)

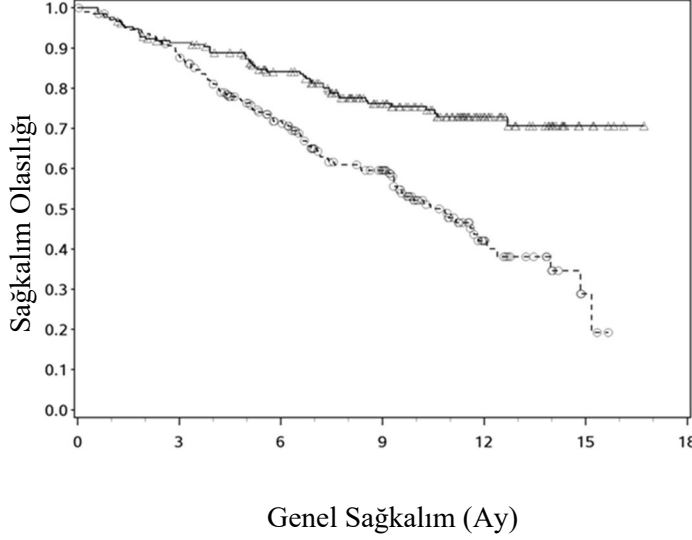
Nivolumab 3 mg/kg'ın ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, çift kör çalışmada (CA209066) değerlendirilmiştir. Çalışmaya doğrulanmış, tedavi uygulanmamış, Evre III veya IV BRAF vahşi tip melanomu olan ve ECOG performans durumu 0 veya 1 olan yetişkin hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Aktif otoimmün hastalığı, oküler melanomu veya aktif beyin ya da leptomeningeal metastazları bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Toplam 418 hasta her 2 haftada bir 60 dakika süreyle intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg dozunda nivolumab (n = 210) veya her 3 haftada bir 1000 mg/m² dozunda dakarbazin (n = 208) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, tümör PD-L1 durumu ve M evresi (M1c karşısında M0/M1a/M1b) ile basamaklandırılmıştır. Tedavi, klinik yarar gözlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından artık tolere edilemeyinceye kadar sürdürülmüştür. Hastalık progresyonundan sonra tedaviye, araştırmacı tarafından belirlendiği gibi klinik yarar gören ve çalışma ilacı ile önemli bir advers olay yaşamamış olan hastalarda izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, randomizasyondan 9 hafta sonra, ardından ilk yıl her 6 haftada bir ve bunu takip eden yıllarda her 12 haftada bir, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST), versiyon 1.1 uyarınca gerçekleştirilmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası genel sağkalımdı (OS). Kilit sekonder etkililik sonlanım noktası ölçümleri, araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve objektif yanıt oranı (ORR) idi.

İki grup arasında başlangıç özellikleri dengelenmişti. Yaş ortalaması 65 olup (aralık: 18 - 87) %59'u erkek ve %99,5'i beyazdı. Başlangıç ECOG performans durumu puanı 0 (%64) veya 1 (%34) idi. Hastaların %61'i, çalışmaya girişte evre M1c hastalığa sahipti. %74'ü kutanöz melanom, %11'i mukozal melanom; %35'i ise PD-L1 pozitif melanoma sahipti (\geq %5 tümör hücreli membran ekspresyonu). Hastaların %16'sı, daha önce adjuvan tedavi görmüş olup en yaygın kullanılan adjuvan tedavi interferondur (%9). Hastaların %4'ünde çalışma girişinde beyin metastazı, %37'sinde ise ULN'den yüksek LDH düzeyi mevcuttu.

OS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil 1. Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209066)



Riskli gönüllülerin sayısı

Nivolumab

210 185 150 105 45 8 0

Dakarbazin

208 177 123 82 22 3 0

—△— Nivolumab (olaylar: 50/210), medyan ve %95 GA: geçerli değil.

---○--- Dakarbazin (olaylar: 96/208), medyan ve %95 GA: 10,84 (9,33 - 12,09)

Gözlenen OS yararı, başlangıç ECOG performans durumu, M evresi, beyin metastaz yüküsü ve başlangıç LDH düzeyi dahil hasta alt gruplarında tutarlı şekilde gösterilmiştir.

Tümörlerin PD-L1 negatif veya PD-L1 pozitif olarak sınıflandırılmasından bağımsız olarak sağkalım yararı gözlenmiştir (%5 veya %10'luk tümör membranı ekspresyonu eşik değeri).

Elde edilen veriler, nivolumabın geç etki başlangıcına sahip olduğunu ve kemoterapiden sonra nivolumab yararının ortaya çıkmasının 2-3 ay sürebileceğini göstermiştir.

Yanıt oranları, yanıt kadar geçen süre ve yanıt süreleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: Etkililik Sonuçları (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Genel sağkalım		
Olaylar	50 (%23,8)	96 (%46,2)
Risk oranı	0,42	
%99,79 GA	(0,25 - 0,73)	
%95 GA	(0,3 - 0,6)	

p-değeri	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	Erişilmedi	10,8 (9,33 - 12,09)
Oran (%95 GA)		
6. ayda	84,1 (78,3 - 88,5)	71,8 (64,9 - 77,6)
12. ayda	72,9 (65,5 - 78,9)	42,1 (33 - 50,9)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	108 (%51,4)	163 (%78,4)
Risk oranı	0,43	
%95 GA	(0,34 - 0,56)	
p-değeri	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	5,1 (3,48 - 10,81)	22 (2,1 - 2,4)
Oran (%95 GA)		
6. ayda	48 (40,8 - 54,9)	18,5 (13,1 - 24,6)
12. ayda	41,8 (34 - 49,3)	NA
Objektif yanıt	84 (%40)	29 (%13,9)
(%95 GA)	(33,3 - 47)	(9,5 - 19,4)
Olasılık oranı (%95 GA)	4,06 (2,52 - 6,54)	
p-değeri	< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	16 (%7,6)	2 (%1)
Kısmi yanıt (PR)	68 (%32,4)	27 (%13)
Stabil hastalık (SD)	35 (%16,7)	46 (%22,1)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	Erişilmedi (0 ⁺ - 12,5 ⁺)	6 (1,1 - 10 ⁺)
Yanıta kadar medyan süre		
Ay (aralık)	2,1 (1,2 - 7,6)	2,1 (1,8 - 3,6)

“+” gizlenen bir gözlemi gösterir.

Kemoterapi karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209037)

Nivolumab 3 mg/kg'ın ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209037) değerlendirilmiştir. Çalışma ipilimumab tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon görülen ve (BRAF V600 mutasyonu pozitif ise) BRAF kinaz inhibitörü tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon görülen hastaları içermiştir.

Aktif otoimmün hastalığı ve oküler melanomu, aktif beyin veya leptomeningeal metastazları olanlar veya iyileşmiş bulantı, yorgunluk, infüzyon reaksiyonları veya endokrinopatiler hariç önceden ipilimumab ile ilişkili yüksek dereceli (CTCAE v4.0 uyarınca Derece 4) advers reaksiyon yaşayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 405 hasta her 2 haftada bir 60 dakika süreyle intravenöz yoldan uygulanan 3 mg/kg dozunda nivolumab (n = 272) veya araştırmacının kararına göre dakarbazin (her 3 haftada bir 1000 mg/m²) veya karboplatin (her 3 haftada EAA 6) ve paklitaksel (her 3 haftada bir 175 mg/m²) içeren kemoterapi (n = 133) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, BRAF ve tümör PD L1 durumu ve önceki ipilimumab tedavisine verilen en iyi yanıtı göre basamaklandırılmıştır.

Yardımcı primer etkililik sonuç ölçümleri, nivolumab tedavisi gören ilk 120 gönüllüde RECIST versiyon 1.1 kullanılarak bağımsız bir radyolojik inceleme komitesi (IRRC) tarafından ölçüldüğü gibi doğrulanmış ORR ve nivolumab ile elde edilen OS'nin kemoterapi ile karşılaştırılmasını içermiştir. İlave sonuç ölçümleri, yanıt süresi ve zamanıydı.

Hastaların medyan yaşı 60 idi (aralık: 23 - 88). Hastaların yüzde %64'ü erkekti ve %98'i beyazdı. ECOG performans skorları hastaların %61'i için 0 ve %39'u için 1 idi. Hastaların çoğunluğu (%75) çalışmaya girişte evre M1c hastalığa sahipti. Hastaların %73'ü kutanöz melanom ve %10'u mukozal melanom idi.

Önceden alınan sistemik tedavi sayısı hastaların %27'sinde 1, %51'inde 2 ve %21'inde > 2 idi. Hastaların %22'sinin BRAF mutasyonu pozitif ve %50'si PD-L1 pozitif. Hastaların %64'ü, önceki ipilimumab tedavisinden klinik yarar (CR/PR ya da SD) görmemiştir.

Başlangıç özellikleri, beyin metastazı olan hastaların oranı (nivolumab grubu ve kemoterapi grubunda sırasıyla %19 ve %13) ve başlangıç LDH düzeyi ULN'den yüksek olan hastaların oranı (sırasıyla %51 ve %35) hariç, gruplar arasında dengeliydi.

Bu nihai ORR analizi döneminde, en az 6 ay takip edilen nivolumab alan 120 hastadan ve kemoterapi alan 47 hastadan alınan sonuçlar analiz edilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: En iyi genel yanıt, zaman ve yanıt süresi (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapi (n = 47)
Objektif yanıt (IRRC)	38 (%31,7)	5 (%10,6)
(%95 GA)	(23,5 - 40,8)	(3,5 - 23,1)
Tam yanıt (CR)	4 (%3,3)	0
Kısmi yanıt (PR)	34 (%28,3)	5 (%10,6)
Stabil hastalık (SD)	28 (%23,3)	16 (%34)
Medyan Yanıt Süresi		
Ay (aralık)	Erişilmedi	3,6 (Mevcut değildir)
Yanıta kadar medyan süre		
Ay (aralık)	2,1 (1,6 - 7,4)	3,5 (2,1 - 6,1)

Elde edilen veriler, nivolumabın geç etki başlangıcına sahip olduğunu ve kemoterapiden sonra nivolumab yararının ortaya çıkmasının 2-3 ay sürebileceğini göstermiştir. Güncellenmiş analiz (24 aylık izlem)

Randomize edilmiş tüm hastalarda ORR nivolumab grubunda %27,2 (%95 GA: 22 – 32,9), kemoterapi grubunda ise %9,8 (%95 GA: 5,3 – 16,1) olarak belirlenmiştir. Medyan yanıt süresinin sırasıyla 31,9 ay (aralık: 1,4⁺ - 31,9) ve 12,8 ay (aralık: 1,3⁺ - 13,6⁺) olduğu tespit edilmiştir. Nivolumab – kemoterapi karşılaştırmasına ilişkin PFS HR değerinin 1,03 (%95 GA: 0,78 – 1,36) olduğu belirlenmiştir. ORR ve PFS, IRRC tarafından RECIST versiyon 1.1 ile değerlendirilmiştir.

Nihai OS analizinde nivolumab ile kemoterapi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Primer OS analizi, takip eden tedaviler hesaba katılacak şekilde ayarlanmamıştır ve kemoterapi kolundaki hastaların 54'ü (%40,6) bir anti-PD1 tedavisi görmüştür. Tedaviyi bırakanlar, sonraki tedavilerin dengesizliği ve başlangıç faktörlerindeki farklılıklar OS'de karışıklığa neden olmuş olabilir. Kemoterapi kolundakilere kıyasla nivolumab kolunda bulunan daha fazla hastanın kötü prognostik faktörlere (yüksek LDH ve beyin metastazları) sahip olduğu belirlenmiştir.

BRAF durumuna göre etkililik:

BRAF mutasyonu-pozitif melanom görülen ve görülmeyen hastalarda nivolumaba objektif yanıtlar (eş primer sonlanım noktası tanımlamasına göre) gözlenmiştir. ORR'ler BRAF mutasyonu-pozitif alt grupta nivolumab için %17 (%95 GA: 8,4 – 29) kemoterapi için %11 (%95 GA: 2,4 – 29,2), BRAF yabanıl tip alt grupta ise sırasıyla %30 (%95 GA: 24 – 36,7) ve %9 (%95 GA: 4,6 – 16,7) olarak belirlenmiştir.

Nivolumab-kemoterapi karşılaştırmasına ilişkin PFS HR değerleri BRAF mutasyonu-pozitif hastalar için 1,58 (%95 GA: 0,87 – 2,87), BRAF yabanıl tip hastalar içinse 0,82 (%95 GA: 0,6 – 1,12) olarak belirlenmiştir. Nivolumab-kemoterapi karşılaştırmasına ilişkin OS HR değerleri BRAF mutasyonu-pozitif hastalar için 1,32 (%95 GA: 0,75 – 2,32), BRAF yabanıl tip hastalar içinse 0,83 (%95 GA: 0,62 – 1,11) olarak belirlenmiştir.

Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik:

Tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız şekilde nivolumaba objektif yanıtlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu biyobelirtecine (tümör PD-L1 ekspresyonu) rolü tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Tümör PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan hastalarda ORR nivolumab için %33,5 (n=179; %95 GA: 26,7 - 40,9) kemoterapi içinse %13,5 (n=74; %95 GA: 6,7 - 23,5) olarak belirlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu $<$ %1 olan hastalarda IRRC'ye göre ORR sırasıyla %13 (n=69; %95 GA: 6,1 – 23,3) ve %12 (n=25; %95 GA: 2,5 – 31,2) olarak belirlenmiştir.

Nivolumab-kemoterapi karşılaştırmasına ilişkin PFS HR değerleri tümör PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan hastalarda 0,76 (%95 GA: 0,54 – 1,07), tümör PD-L1 ekspresyonu $<$ %1 olan hastalarda ise 1,92 (%95 GA: 1,05 – 3,5) olarak belirlenmiştir.

Nivolumab-kemoterapi karşılaştırmasına ilişkin OS HR değerleri tümör PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan hastalarda 0,69 (%95 GA: 0,49 – 0,96), tümör PD-L1 ekspresyonu $<$ %1 olan hastalarda ise 1,52 (%95 GA: 0,89 – 2,57) olarak belirlenmiştir.

Alt grupların küçük boyutu ve randomize edilmiş olan tüm popülasyonda OS'de istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı göz önünde bulundurulduğunda, bu alt grup analizleri dikkatli şekilde yorumlanmalıdır.

Açık etiketli faz 1 doz yükseltme çalışması (MDX1106-03)

Nivolumabın güvenliliği ve etkililiği, malign melanom dahil çeşitli tümör tiplerinde yapılan bir faz 1, açık etiketli, doz yükseltme çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan daha önceden tedavi görmüş 306 hastanın 107'si melanom idi ve en fazla 2 yıl süreyle 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda nivolumab almışlardır. Bu hasta popülasyonunda, medyan 22,9 aylık yanıt süresi ile (%95 GA:17, NR) %9 (%95 GA: 2,6 - 22,1) 33 hastada (%31) objektif yanıt bildirilmiştir. Medyan PFS süresi 3,7 aydır (%95 GA: 1,9 - 9,3). Medyan OS 17,3 ay (%95 GA: 12,5 – 37,8), tahmini OS oranları ise 3 yılda %42 (%95 GA: 32 - 51), 4 yılda %35 (%95 GA: 26 - 44), 5 yılda ise %34 (%95 GA: 25 - 43) olarak hesaplanmıştır (minimum izlem 45 ay).

İpilimumab monoterapisine karşı ipilimumabla kombinasyon halinde nivolumab ya da monoterapi olarak nivolumab ile randomize faz 3 çalışma (CA209067)

İpilimumab 3 mg/kg monoterapisine karşı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg veya nivolumab 3 mg/kg monoterapisinin ileri evre (rezeke edilemeyen ya da metastatik)

melanom tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, çift-kör bir çalışmada değerlendirilmiştir (CA209067). Nivolumab içeren iki grup arasındaki farklar tanımlayıcı bir biçimde değerlendirilmiştir. Çalışma, rezeke edilemeyen doğrulanmış Evre III veya Evre IV melanomu olan yetişkin hastaları içermiştir. Hastaların ECOG performans durumu puanının 0 veya 1 olması gerekmiştir. Rezeke edilemeyen veya metastatik melanom için daha önce sistemik kanser tedavisi görmemiş olan hastalar çalışmaya kaydedilmiştir. Randomizasyondan en az 6 hafta önce tamamlandıysa, önceki adjuvan veya neoadjuvan tedaviye izin verilmiştir. Aktif otoimmün hastalığı, oküler/üveal melanom veya aktif beyin veya leptomeningeal metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

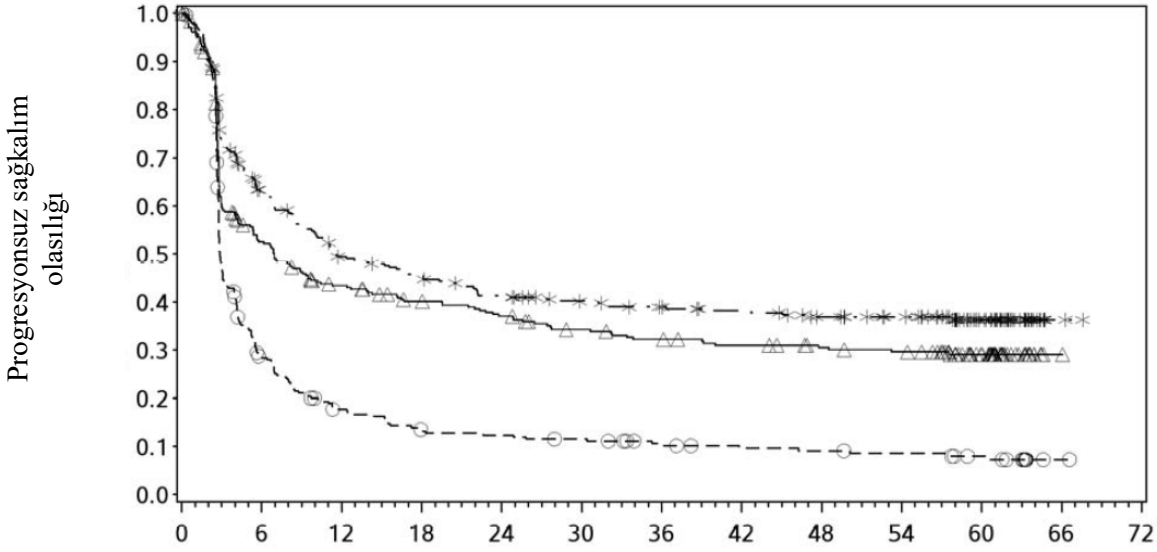
Toplam 945 hasta; ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (n=314), nivolumab monoterapisi (n=316) ya da ipilimumab monoterapisi (n=315) almak üzere randomize edilmiştir. Kombinasyon kolundaki hastalara ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir 60 dakika süreyle nivolumab 1 mg/kg ve 90 dakika süreyle ipilimumab 3 mg/kg uygulanmış, bunu takiben her iki haftada bir monoterapi olarak nivolumab 3 mg/kg verilmiştir. Nivolumab monoterapi kolundaki hastalara her 2 haftada bir nivolumab 3 mg/kg uygulanmıştır. Karşılaştırma kolundaki hastalara 4 doz boyunca her 3 haftada bir intravenöz yoldan ipilimumab 3 mg/kg ve nivolumabla eşleştirilmiş plasebo uygulanmış, bunu her 2 haftada bir plasebo takip etmiştir. Randomizasyon PD-L1 ekspresyonu (\geq % 5'e karşılık $<$ % 5 tümör hücre membranı ekspresyonu), BRAF durumu ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sistemine göre aşama M'ye göre basamaklandırılmıştır. Tedaviye klinik yarar gözlenene veya tedavi artık tolere edilemeye kadar devam edilmiştir. Tümör değerlendirmeleri randomizasyondan 12 hafta sonra, ardından ilk yıl için her 6 haftada bir ve daha sonra her 12 haftada bir yapılmıştır. Yardımcı primer sonuç ölçümleri progresyonsuz sağkalım ve OS idi. ORR ve yanıt süresi de değerlendirilmiştir.

Başlangıç özellikleri üç tedavi grubu arasında dengelenmiştir. Medyan yaş 61 yıl olup (aralık: 18 - 90), hastaların %65'i erkek ve %97'si beyazdı. ECOG performans durumu puanı 0 (%73) veya 1'di (%27). Hastaların çoğunda AJCC Evre IV hastalık (%93); çalışmaya girişte %58'inde M1c hastalık mevcuttu. Hastaların %22'si daha önce adjuvan tedavi almıştı. Hastaların %32'sinde BRAF mutasyonu pozitif melanom; % 26,5'inde PD-L1 \geq % 5 tümör hücre membranı ekspresyonu mevcuttu. Hastaların %4'ü beyin metastazı öyküsüne ve hastaların %36'sı çalışmaya girişte ULN'den daha yüksek bir başlangıç LDH seviyesine sahipti. Ölçülebilir tümör PD-L1 ekspresyonu olan hastalar arasında, hastaların dağılımı üç tedavi grubunda dengelenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Primer analizde (minimum takip 9 ay), nivolumab grubunda medyan PFS 6,9 ay iken ipilimumab grubunda 2,9 aydı (HR = 0,57, %99,5 GA: 0,43, 0,76; p< 0,0001). İpilimumabla kombinasyon halindeki nivolumab grubunda medyan PFS 11,5 ay ile ipilimumab grubunda 2,9 aydı (HR = 0,42, %99,5 GA: 0,31, 0,57; p < 0,0001)

PFS sonuçları (minimum 60 aylık takip süresi ile) olarak Şekil 2'de (randomize edilmiş tüm popülasyon), Şekil 3'te (tümör PD-L1 %5 eşik değerinde) ve Şekil 4'te (tümör PD-L1 %1 eşik değerinde) gösterilmektedir.

Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım (CA209067)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab

314 174 136 124 110 101 95 90 82 76 45 2 0

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 68 65 40 1 0

İpilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 17 15 11 1 0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 182/314), medyan ve %95 GA: 11,50 (8,74, 19,32).
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %49 (44, 55), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %36 (32, 42)
- △— Nivolumab (olaylar: 203/316), medyan ve %95 GA: 6,93 (5,13; 10,18)
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %42 (36, 47), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %29 (24, 35)
- İpilimumab (olaylar: 261/315), medyan ve %95 GA: 2,86 (2,79, 3,15).
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %18 (14, 23), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %8 (5, 12)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab -tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,35, 0,51)

İpilimumab karşısında nivolumab -tehlike oranı ve %95 GA: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,79 (0,64, 0,96)

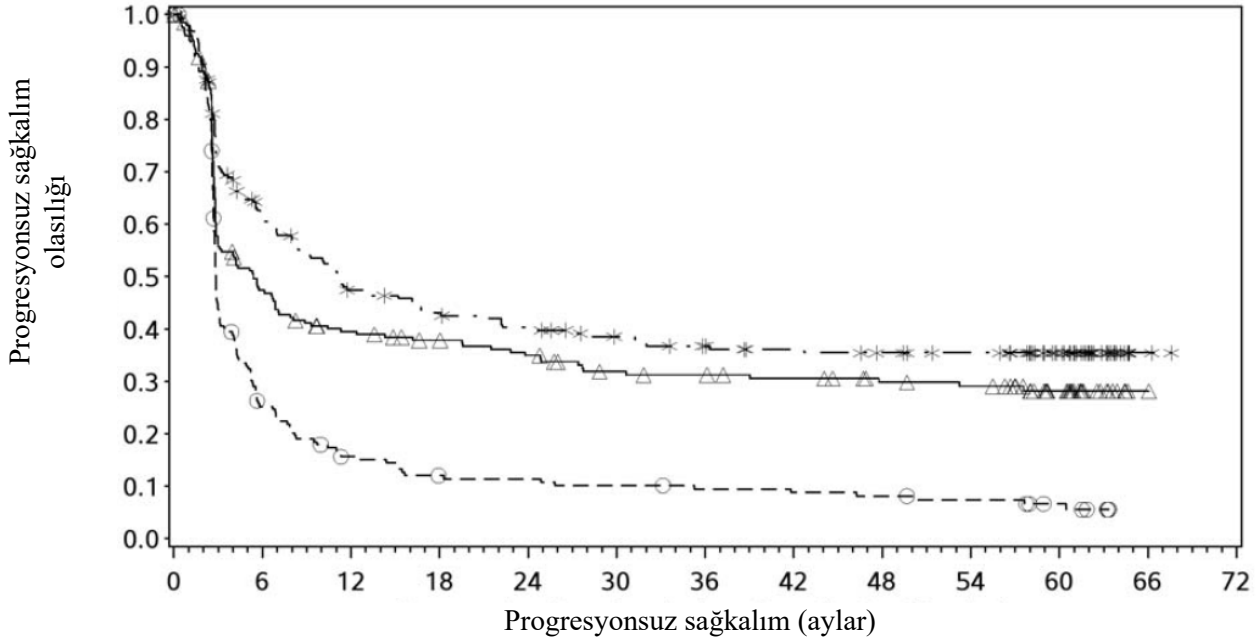
İpilimumaba (primer analiz) karşı Nivolumab+İpilimumab - HR (%99,5 GA): 0,42 (0,32-0,56); p-değeri: < 0,0001

İpilimumaba karşı Nivolumab (primer analiz) - HR (%99,5 GA): 0,55 (0,42-0,73); p-değeri: < 0,0001

Nivolumaba karşı Nivolumab+İpilimumab (tanımlayıcı analiz) - HR (%95 GA): 0,76 (0,62-0,95)

Şekil 3: PD-L1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım: %5 eşik (CA209067)

PD L1 ekspresyonu < %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab

210 113 87 78 71 64 59 55 52 49 33 2 0

Nivolumab

208 91 73 66 60 50 48 45 40 38 23 1 0

İpilimumab

202 45 26 19 18 16 14 13 12 10 6 0 0

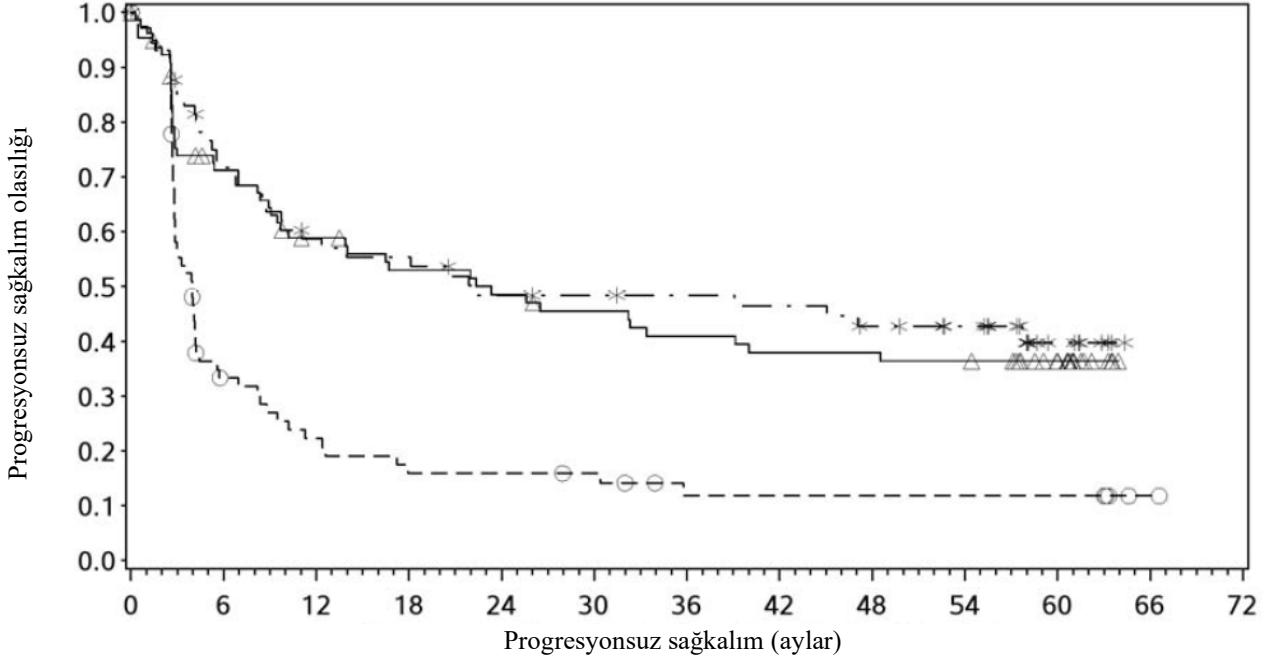
- *--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 123/210), medyan ve %95 GA: 11,17 (7,98, 17,51)
 —△— Nivolumab (olaylar: 136/208), medyan ve %95 GA: 5,39 (2,96, 7,13)
 ---○--- İpilimumab (olaylar: 171/202), medyan ve %95 GA: 2,83 (2,76, 3,02)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,33, 0,53)

İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumab karşısında nivolumab +ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,77 (0,60, 0,98)

PD-L1 ekspresyonu \geq %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab

68 44 35 33 28 27 26 25 22 19 7 0 0

Nivolumab

80 52 41 36 33 30 27 25 25 24 15 0 0

İpilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 1 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 36/68), medyan ve %95 GA: 22,11 (9,72, NA)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 46/80), medyan ve %95 GA: 22,34 (9,46, 40,02)

---○--- İpilimumab (olaylar: 60/75), medyan ve %95 GA: 3,94 (2,79, 4,21)

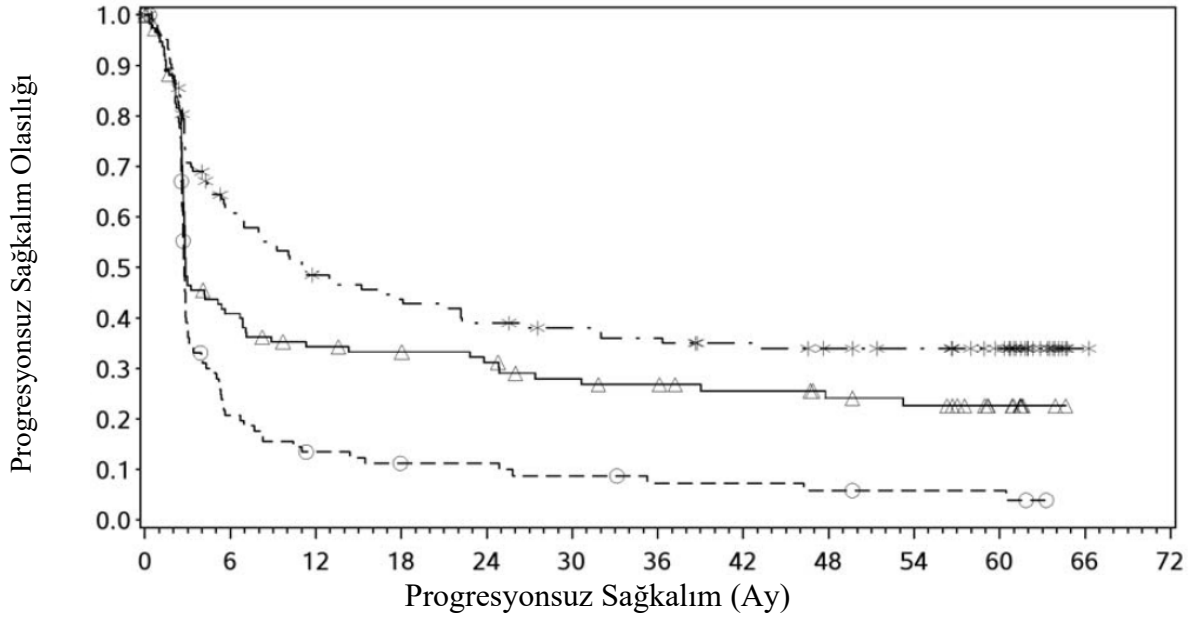
İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,37 (0,24, 0,56)

İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,28, 0,62)

Nivolumab karşısında nivolumab +ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,89 (0,57, 1,37)

Şekil 4: PD-L1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım: %1 eşik (CA209067)

PD-L1 ekspresyonu < %1



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 30 28 21 1 0

Nivolumab

117 44 35 33 30 25 23 20 17 15 8 0 0

İpilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 4 3 3 0 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 73/123), medyan ve %95 GA: 11,17 (6,93, 22,18)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 82/117), medyan ve %95 GA: 2,83 (2,76, 5,62)

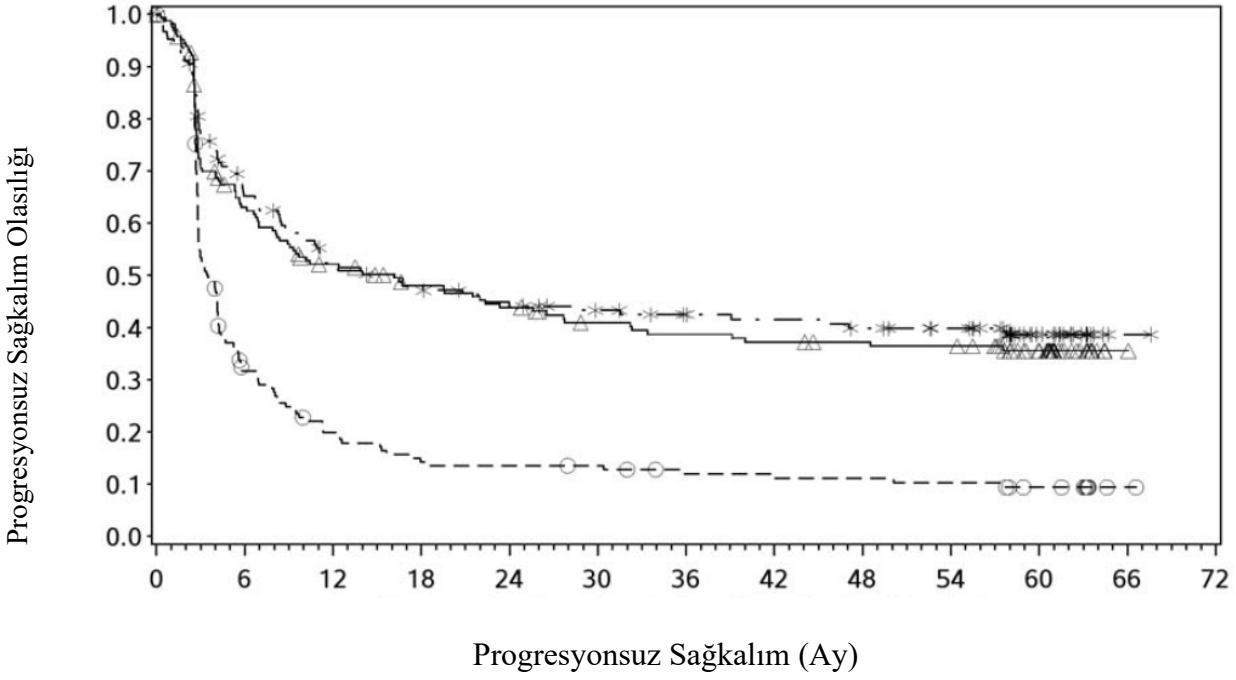
---○--- İpilimumab (olaylar: 94/113), medyan ve %95 GA: 2,76 (2,66, 2,86)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,39 (0,29, 0,54)

İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,59 (0,44, 0,80)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,66 (0,48, 0,91)

PD-L1 ekspresyonu \geq %1



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab

155 92 71 65 58 53 49 47 44 40 19 1 0

Nivolumab

171 99 79 69 63 55 52 50 48 47 30 1 0

İpilimumab

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 8 1 0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 86/155), medyan ve %95 GA: 16,13 (8,90, 39,06)
 —△— Nivolumab (olaylar: 100/171), medyan ve %95 GA: 16,20 (8,11, 27,66)
 ---○--- İpilimumab (olaylar: 137/164), medyan ve %95 GA: 3,48 (2,83, 4,17)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,41 (0,31, 0,54)

İpilimumab karşısında nivolumab- tehlike oranı ve %95 GA: 0,45 (0,35, 0,58)

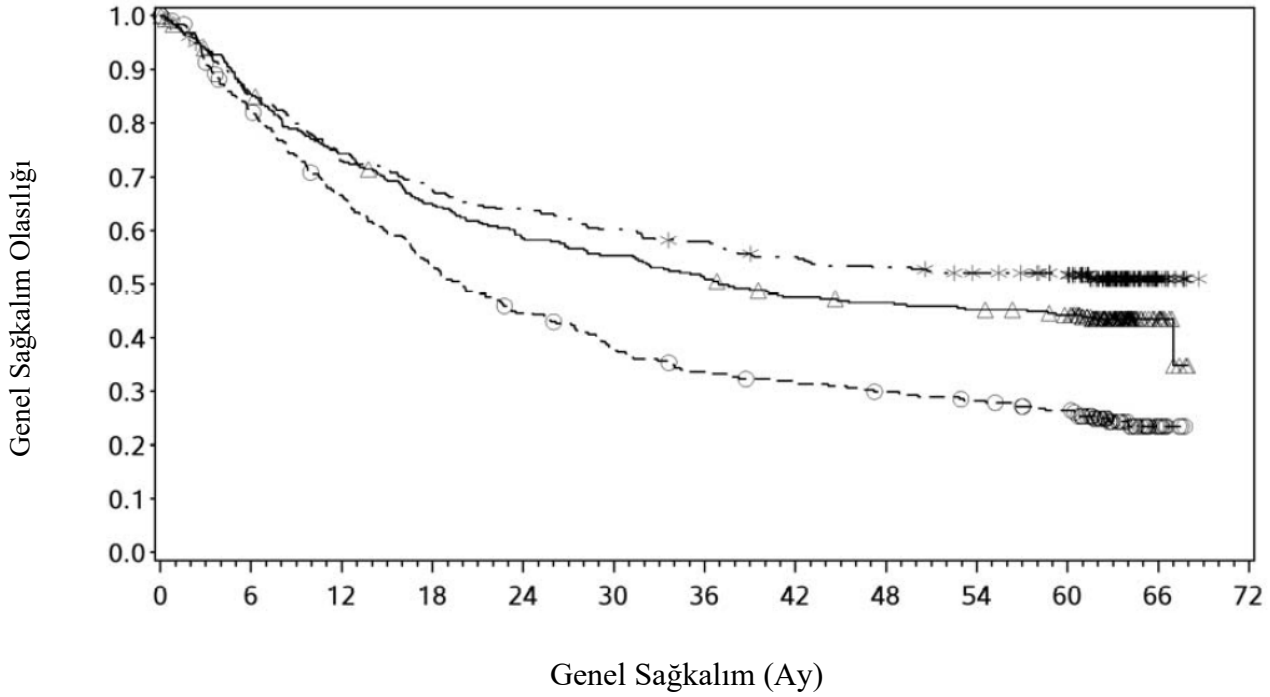
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,91 (0,68, 1,22)

Nihai (birincil) OS analizi, tüm hastaların minimum 28 aylık takip süresi olduğunda gerçekleşmiştir. 28 ayda, ipilimumab grubundaki 19,98 aya (HR=0,63, %98 GA: 0,48, 0,81; p-değeri: < 0,0001) kıyasla nivolumab grubunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır. İpilimumab grubuyla (HR=0,55; %98 GA: 0,42; p-değeri: <0,0001) kıyaslandığında ipilimumabla kombinasyon halindeki nivolumab grubunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır.

Minimum 60 aylık takipte gerçekleştirilen ek bir tanımlayıcı analizdeki OS sonuçları, orijinal birincil analizle tutarlı sonuçları göstermektedir. Bu takip analizinden elde edilen OS sonuçları, Şekil 5'te (tümü randomize), Şekil 6 ve 7'de (tümör PD L1'de %5 ve %1 kesmede) gösterilmektedir.

OS analizi, alınan sonraki tedavileri hesaba katacak şekilde ayarlanmamıştır. Takip eden sistemik tedavi oranları kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve ipilimumab kollarındaki hastalarda sırasıyla %34,7, %48,1 ve %65,7 olmuştur. Takip eden immünoterapi (anti-PD1 tedavisi, anti-CTLA-4 antikoru veya diğer immünoterapi dahil), kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve ipilimumab kollarındaki hastaların sırasıyla %17,5, %33,2 ve %47,3'ine uygulanmıştır.

Şekil 5: Genel sağkalım (CA209067) - Minimum 60 aylık takip



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 157 150 14 0

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 130 14 0

İpilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 73 12 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 152/314), medyan ve %95 GA: N.A. (38,18, N.A.)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %73 (68, 78), 24 ayda: %64 (59, 69), 36 ayda: 58% (52, 63) ve 60 ayda: %52 (46, 57)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 176/316), medyan ve %95 GA: 36,93 ay (28,25, 58,71)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %74 (69, 79), 24 ayda: %59 (53, 64), 36 ayda: %52 (46, 57) ve 60 ayda: %44 (39, 50)

---○--- İpilimumab (olaylar: 230/315), medyan ve %95 GA: 19,94 ay (16,85, 24,61)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %67 (61, 72), 24 ayda: %45 (39, 50), 36 ayda: %34 (29, 39) ve 60 ayda: %26 (22, 31)

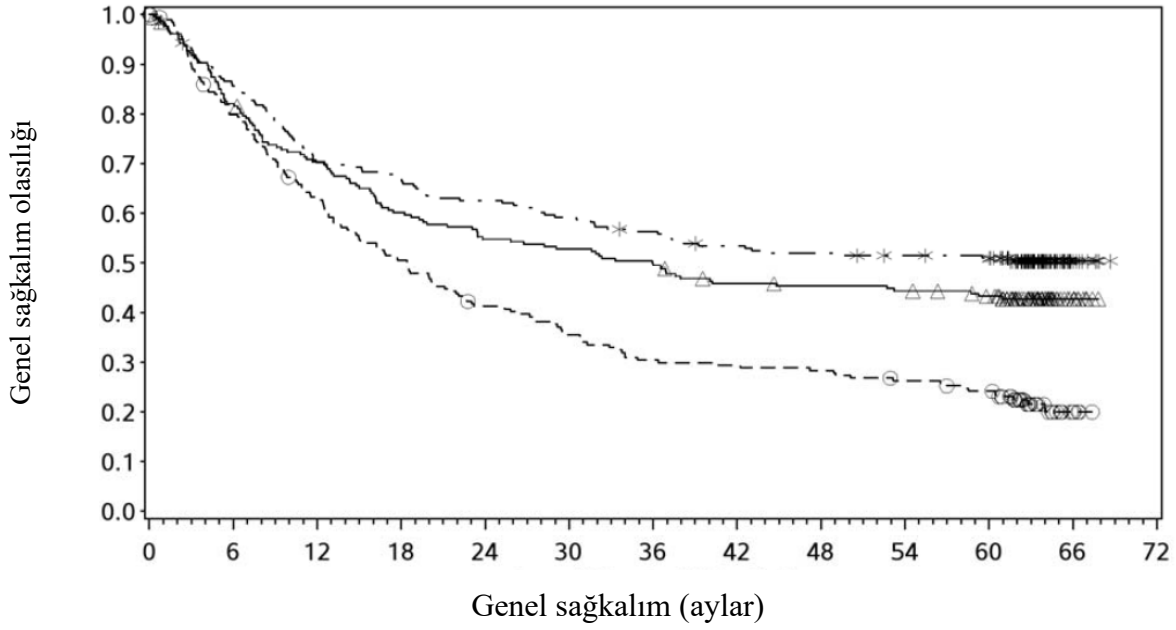
İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,63 (0,52, 0,76)

İpilimumab karşısında nivolumab- HR (%95 GA): 0,52 (0,42, 0,64)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,83 (0,67, 1,03)

Şekil 6: PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım: %5 eşik değeri (CA209067) – 60 aylık minimum takip

PD-L1 ekspresyonu < %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab

210 178 146 139 130 123 116 109 106 103 101 9 0

Nivolumab

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 82 9 0

İpilimumab

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 45 5 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 103/210), medyan ve %95 GA: N.A. (32,72, N.A.)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 117/208), medyan ve %95 GA: 35,94 ay (23,06, 59,24.)

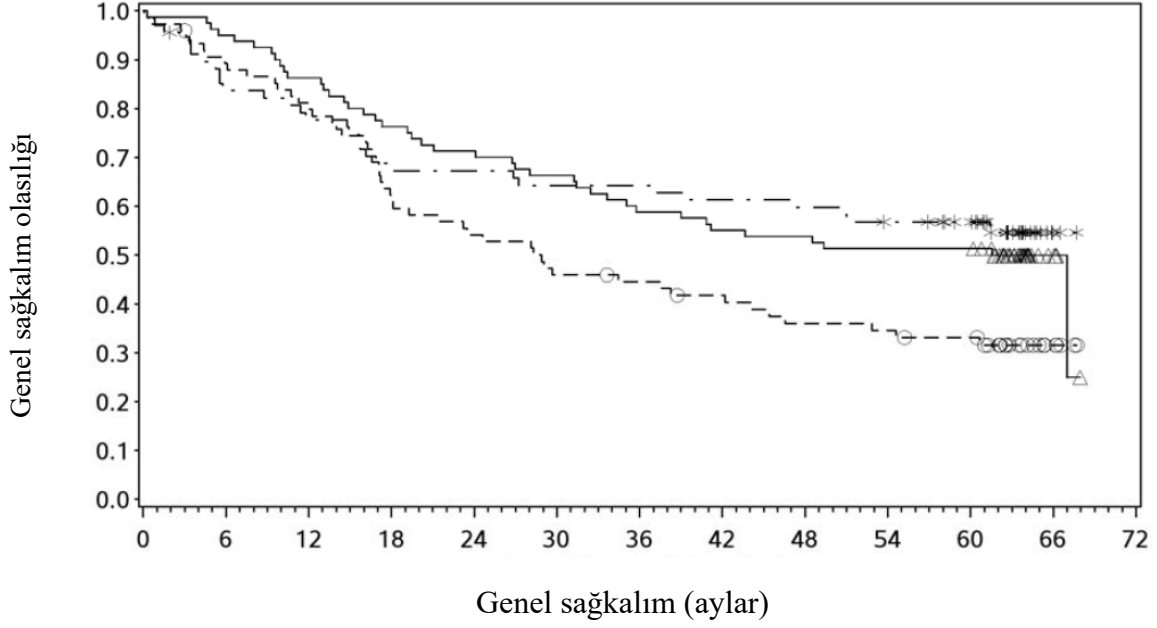
---○--- İpilimumab (olaylar: 154/202), medyan ve %95 GA: 18,40 ay (13,70, 22,51)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,50 (0,39, 0,65)

İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR ((%95 GA): 0,81 (0,62, 1,06)

PD-L1 ekspresyonu \geq %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab

68 56 52 45 45 43 43 41 40 37 33 2 0

Nivolumab

80 76 69 61 57 53 47 44 43 41 41 5 0

İpilimumab

75 66 60 46 40 34 32 29 25 24 22 5 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 30/68), medyan ve %95 GA: NA (39,06, N.A.)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 41/80), medyan ve %95 GA: 61,57 ay (33,64, NA)

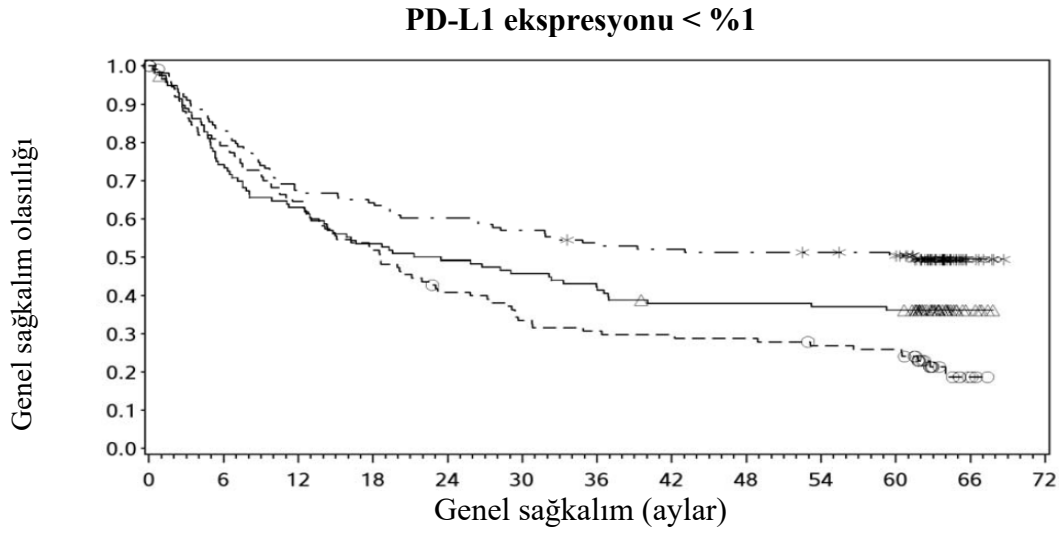
---○--- İpilimumab (olaylar: 50/75), medyan ve %95 GA: 28,88 ay (18,10, 44,16)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,58 (0,37, 0,91)

İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,63 (0,42, 0,96)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,91 (0,657, 1,46)

Şekil 7: PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım: %1 eşik değeri (CA209067) – 60 aylık minimum takip



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab

123	10	82	79	74	70	65	63	62	61	59	6	0
	2											

Nivolumab

117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	5	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

İpilimumab

113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	3	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*--- Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 62/123), medyan ve %95 GA: 61,44 (26,45, NA)

—Δ— Nivolumab (olaylar: 74/117), medyan ve %95 GA: 23,46 ay (13,01, 36,53)

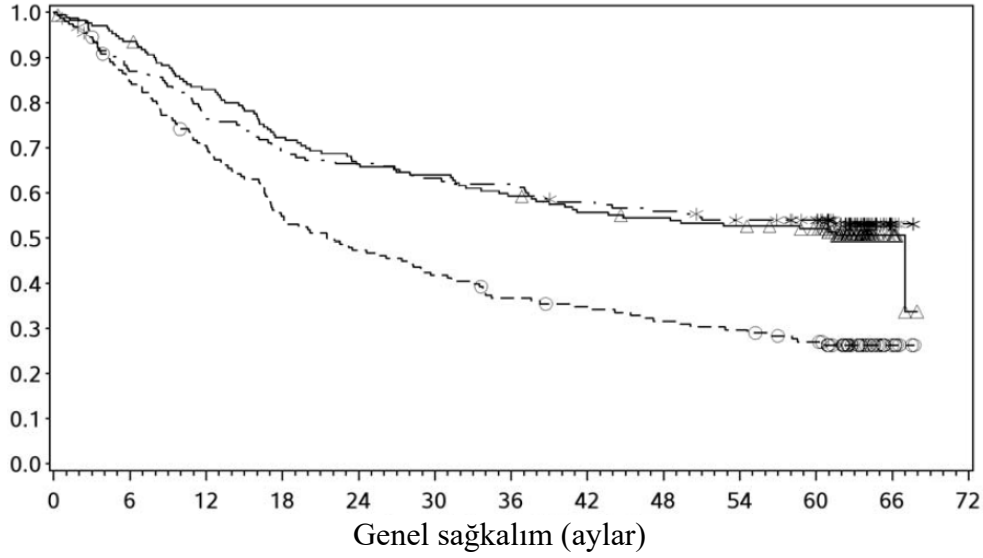
---○--- İpilimumab (olaylar: 86/113), medyan ve %95 GA: 18,56 ay (13,67, 23,20)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,53 (0,38, 0,74)

İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,77 (0,56, 1,05)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%9 GA): 0,69 (0,50, 0,97)

PD-L1 ekspresyonu \geq %1



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab

155 132 116 105 101 96 94 87 84 79 75 5 0

Nivolumab

171 159 140 122 112 108 100 93 90 87 82 9 0

İpilimumab

164 137 113 88 76 67 58 54 49 46 40 7 0

Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 71/155), medyan ve %95 GA: N.A. (39,06, NA)

—△— Nivolumab (olaylar: 84/171), medyan ve %95 GA: 66,99. (39, NA)

---○--- İpilimumab (olaylar: 118/164), medyan ve %95 GA: 21,49 ay (16,85, 29,08)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,51 (0,38, 0,69)

İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,53 (0,40, 0,70)

Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,97 (0,70, 1,32)

ORR analizine ilişkin minimum takip süresi 60 aydı. Yanıtlar Tablo 9'da özetlenmektedir.

Tablo 9: Objektif yanıt (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	nivolumab (n=316)	ipilimumab (n=315)
Objektif yanıt	183 (%58)	141 (%45)	60 (%19)
(%95 GA)	(52,6 - 63,8)	(39,1- 50,3)	(14,9 - 23,8)
Risk oranı (ipilimumaba karşı)	6,35	3,54	
(%99,5 GA)	(4,38 - 9,22)	(2,46 - 5,10)	
Tam yanıt (CR)	69 (%22)	60 (%19)	18 (%6)
Kısmi yanıt (PR)	114 (%36)	81 (%26)	42 (%13)
Stabil hastalık (SD)	38 (%12)	30 (%10)	69 (%22)
Yanıt süresi			
Medyan (aralık), ay	N.A (0 - 65,2)	N.A (0 - 63,3)	14,39 (0 - 61,9)

≥12 ay olanların oranı	%67	%71	%47
≥24 ay olanların oranı	%57	%55	%36
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR (%95 GA)			
<%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	%58 (45,9- 68,5) 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) n=113
≥%1	%65 (56,4-72) n=155	%54 (46,6- 62) n=171	%20 (13,7- 26,4) n=164

“+” gizlenmiş gözlemi gösterir.

Her iki nivolumab içeren kol, tek başına ipilimumab ile karşılaştırıldığında anlamlı bir PFS ve OS yararı ve daha yüksek ORR göstermiştir. 18 aylık takipte gözlenen PFS ve 28 aylık takipte gözlenen ORR ve OS sonuçları, başlangıç ECOG performans durumu, BRAF durumu, M evresi, yaş, beyin metastaz öyküsü ve başlangıç LDH düzeyi dahil hasta alt grupları arasında tutarlılık göstermiştir. Bu gözlem en az 60 aylık takipteki OS sonuçları için de geçerli olmuştur.

28 aylık takipten sonra advers reaksiyon nedeniyle kombinasyonu bırakan 131 hastada, ORR %71 (93/131) olup hastaların %20'si (26/131) bir tam yanıt elde etmiştir ve medyan OS değerine ulaşamamıştır.

Her iki nivolumab içeren kol, PD-L1 ekspresyon seviyelerine bakılmaksızın ipilimumabdan daha yüksek objektif yanıt oranları göstermiştir. ORR değerleri, 60 aylık takipten sonra tümör PD-L1 ekspresyon düzeylerinde (Tablo 9) nivolumab monoterapisine kıyasla nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu için daha yüksek olmuştur ve en iyi genel tam yanıt, iyileşmiş sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur

60 aylık takip sonrasında, tümör PD-L1 ekspresyonu düzeyi ≥%5 olan hastalar için medyan yanıt sürelerine (aralık: 18,07 - N.A.) kombinasyon kolunda ulaşılmamış, nivolumab monoterapi kolunda ulaşılmamış (aralık: 26,71 – NA) ve ipilimumab kolunda 31,28 ay (aralık: 6,8 - NA) olmuştur. Tümör PD-L1 ekspresyonu <%5 düzeyinde, medyan yanıt sürelerine (aralık: 40,08 - NA) kombinasyon kolunda ulaşılmamış, nivolumab monoterapi kolunda ulaşılmamış (aralık: 50,43 - N.A.) ve ipilimumab monoterapi kolunda 12,75 ay (aralık: 5,32 - 53,65) olmuştur.

Tümör yanıtı ve PFS ile OS ilgili sonlanma noktaları göz önüne alındığında, PD-L1 ekspresyonu için kesin bir eşik belirlenemez. Keşifsel çok değişkenli analizlerden elde edilen sonuçlar, sağkalım sonucuna katkıda bulunabilecek hasta ve tümör özelliklerini (ECOG performans durumu, M evresi, başlangıç LDH, BRAF mutasyon durumu, PD-L1 durumu ve cinsiyet) tanımlamıştır.

BRAF durumuna göre etkililik:

60 aylık takip süresinden sonra, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab koluna randomize edilen BRAF [V600] mutasyon durumu pozitif ve BRAF mutasyon durumu negatif tip hastalar için medyan PFS 16,76 ay (%95 GA: 8,28-32) ve 11,7 ay (%95 GA: 7-18,14) iken, nivolumab monoterapi kolundaki hastalar için medyan PFS sırasıyla 5,6 ay (%95 GA: 2,79-9,46) ve 8,18 ay (% 95 GA: 5,13-19,55) olarak belirlenmiştir. İpilimumab monoterapisine

randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF yabancı tip hastalarda medyan PFS sırasıyla 3,38 ay (%95 GA: 2,79; 5,19) ve 2,83 aydı (%95 GA: 2,76; 3,06).

60 aylık takip süresinden sonra, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab grubuna randomize edilmiş BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF mutasyon durumu negatif hastalarda ORR %67 (%95 GA: 57-75,9; n = 103) ve %54 (%95 GA: 47,1- 60,9; n = 211) olurken nivolumab monoterapi kolundaki hastalarda sırasıyla % 37,87 (%95 GA: 28,2- 48,1; n = 98) ve %47,7 (%95 GA: 40,9-54,6; n = 218) olmuştur. İpilimumab monoterapisine randomize edilen BRAF[V600] mutasyonu pozitif ve BRAF yabancı tip hastalarda ORR %23 (%95 GA: 15,2, 32,5; n = 100) ve %17,2 idi (%95 GA: 12,4, 22,9; n = 215).

60 aylık takip sonrasında, BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda, kombinasyon kolunda medyan OS'ye ulaşılmamıştı ve nivolumab monoterapisi kolunda 45,5 aydı. İpilimumab tedavi kolundaki BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda medyan OS 24,6 aydı. BRAF yabancı tip hastalarda medyan OS kombinasyon kolunda 39,06 ay, nivolumab monoterapisi kolunda 34,37 ay ve ipilimumab monoterapisi kolunda 18,5 aydı. Nivolumab monoterapisine karşı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için OS HR değerleri, BRAF [V600] mutasyon pozitif hastalar için 0,70 (%95 GA: 0,46- 1,05) ve BRAF mutasyon durumu negatif hastalar için 0,89 (%95 GA: 0,69- 1,15) olarak belirlenmiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ve ipilimumab ile randomize faz 2 çalışma (CA209069)

CA209069 Çalışması, ileri evre (rezeke edilemeyen ya da metastatik) melanomlu 142 hastada tek başına ipilimumab ile nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunu karşılaştıran, CA209067 çalışması ile benzer dahil etme kriterlerine sahip ve BRAF mutasyon durumu negatif melanom hastalarında (hastaların %77'si) primer analiz yapılan bir randomize, Faz 2, çift kör alıştırma. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ipilimumab kolunda (n = 37) %11'e (%95 GA: 3-25,4) kıyasla kombinasyon kolunda (n = 72) %61'di (%95 GA: 48,9-72,4). Tahmini 2 ve 3 yıllık OS oranları kombinasyon kolu (n = 73) için sırasıyla %68 (%95 GA: 56-78) ve %61 (%95 GA: 49- 71) ve ipilimumab (n = 37) için sırasıyla %53 (%95 GA: 36-68) ve %44 (%95 GA: 28-60) idi.

Adjuvan melanom tedavisi

Nivolumab 3mg/kg ile ipilimumab 10 mg/kg'nin karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA209238)

Tamamen rezeke edilmiş melanom hastalarının tedavisi için tek ajan olarak kullanılan 3 mg/kg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, çift kör bir çalışmada (CA209238) değerlendirilmiştir. ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan, cerrahi yolla tamamen rezeke edilmiş histolojik olarak doğrulanmış Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC), 7. basım Evre IIIB/C veya Evre IV melanom görülen yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. AJCC 8. basıma göre bu, lenf düğümü tutulumu veya metastazların görüldüğü hastalara karşılık gelmektedir. Hastalar tümör PD-L1 durumundan bağımsız şekilde çalışmaya kaydedilmiştir. Daha önce otoimmün hastalık ve kortikosteroidlerle (≥ 10 mg günlük prednizon veya eşdeğeri) veya diğer immünoşüpresif ilaçlarla sistemik tedavi gerektiren herhangi bir hastalık görülen hastalar ve yanı sıra daha önce melanom için tedavi görmüş olan hastalar (randomizasyondan ≥ 6 ay önce tamamlanmış olması koşuluyla daha önce adjuvan interferon, cerrahi, merkezi sinir sistemi lezyonlarının nörocerrahiyle rezeksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmış olan hastalar hariç), anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab veya spesifik olarak T-hücre kostimulasyonu veya kontrol noktası mekanizmalarını hedef alan başka herhangi bir antikor veya ilaç dahil) daha önce tedavi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 906 hasta her 2 haftada bir uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n = 453) veya 4 doz boyunca 3 haftada bir, ardından 24. haftadan itibaren 1 yıla kadar 12 haftada bir uygulanan 10 mg/kg ipilimumab (n = 453) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, tümör PD-L1 ekspresyonuna (\geq %5 veya $<$ %5/belirsiz) ve AJCC evreleme sistemine uygun hastalık evresine göre basamaklandırılmıştır. Tümör değerlendirmeleri ilk 2 yıl boyunca 12 haftada bir ve sonrasında 6 ayda bir gerçekleştirilmiştir. Primer sonlanım noktası rekürrensiz sağkalım (RFS) olarak belirlenmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen RFS, randomizasyon tarihi ile ilk rekürrens (lokal, bölgesel veya uzak metastazlar), yeni primer melanom veya herhangi bir nedenden kaynaklanan ölümün meydana geldiği tarih arasındaki süre olarak tanımlanmıştır.

Başlangıç özelliklerinin iki grupta genel olarak dengeli olduğu gözlenmiştir. Medyan yaşın 55 (aralık: 18-86), hastaların %58'inin erkek ve %95'inin beyaz olduğu belirlenmiştir. Başlangıçtaki ECOG performans durumu skoru 0 (%90) veya 1'dir (%10). Hastaların çoğunda AJCC Evre III hastalık (%81), %19'unda ise Evre IV hastalık tespit edilmiştir. Hastaların %48'inde makroskobik lenf düğümleri tespit edilmiştir, %32'sinde ise tümör ülserasyonu gözlenmiştir. Hastaların yüzde 42'sinin BRAF V600 mutasyonu pozitif olduğu belirlenmiştir, %45'inde ise yabanıl tip BRAF gözlenmiştir; hastaların %13'ünün BRAF durumu bilinmemektedir, %34'ünün ise tümör PDL1 ekspresyonunun klinik çalışma tayini ile belirlendiği üzere \geq %5 olduğu tespit edilmiştir. Ölçülebilir tümör PDL1 ekspresyonu gözlenen hastalar tedavi grupları arasında dengeli bir dağılım sergilemiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir. Minimum takip süresi yaklaşık 24 ay olmuştur. Bu analiz yapıldığı sırada OS olgunluğa ulaşmamıştır. RFS sonuçları Tablo 10'da ve Şekil 8'de gösterilmektedir (randomize edilmiş popülasyonun tamamı).

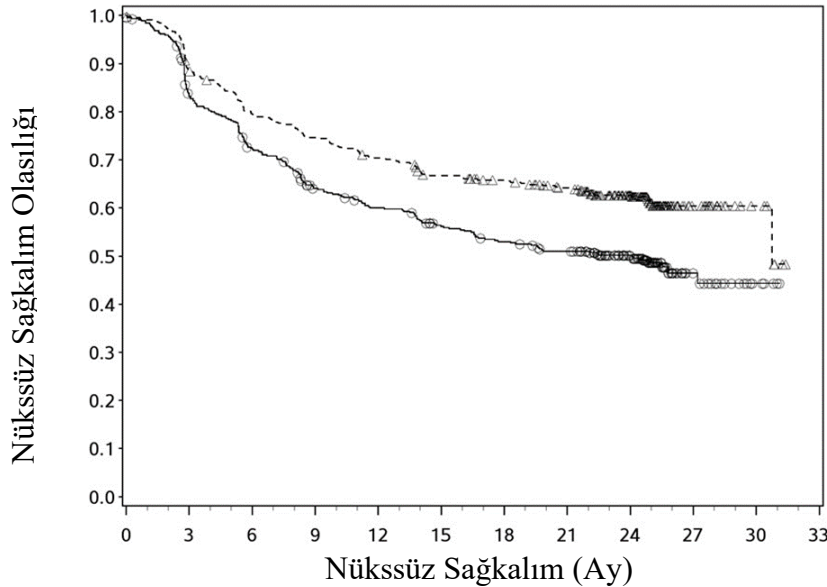
Tablo 10: Etkililik sonuçları (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Önceden tanımlı nihai analiz		
Minimum 36 aylık takiple nüksüz sağkalım		
Olaylar	188 (%41,5)	239 (%52,8)
Risk oranı ^a	0,68	
%95 GA	(0,56 - 0,82)	
p-değeri	p<0,0001	
Medyan (%95 GA) ay	Ulaşılmadı (38,67, Ulaşılmadı)	24,87 (16,62 - 35,12)
Minimum 48 aylık takiple nüksüz sağkalım		
Olaylar	212 (%46,8)	253 (%55,8)
Risk oranı ^a	0,71	
%95 GA	(0,60- 0,86)	
Medyan (%95 GA) ay	52,37 (42,51, Ulaşılmadı)	24,08 (16,56 – 35,09)
12. aydaki (%95 GA) oran	70,4 (65,9 - 74,4)	60 (55,2 - 64,5)
18. aydaki (%95 GA) oran	65,8 (61,2 - 70)	53 (48,1 - 57,6)
24. aydaki (%95 GA) oran	62,6 (57,9 - 67)	50,2 (45,3 - 54,8)
36. aydaki (%95 GA) oran	57,6 (52,8 – 62,1)	44,4(39,6 - 49,1)
48. aydaki (%95 GA) oran	51,7 (46,3 – 56,3)	41,2 (36,4 - 45,9)
Önceden tanımlı nihai analiz		
Minimum 48 aylık takiple genel sağkalım		
Olaylar	100 (%22,1)	111 (%24,5)
Risk oranı ^a	0,87	
%95,03 GA	(0,66- 1,14)	
p-değeri	0,3148	

Medyan (%95 GA) ay	Ulaşılmadı	Ulaşılmadı
12. aydaki (%95 GA) oran	96,2 (93,9 - 97,6)	95,3 (92,8 - 96,9)
18. aydaki (%95 GA) oran	91,9 (88,9 - 94,1)	91,8 (88,8 - 94)
24. aydaki (%95 GA) oran	88 (84,6 - 90,7)	87,8 (84,4 - 90,6)
36. aydaki (%95 GA) oran	81,7 (77,8 - 85,1)	81,6 (77,6 - 85)
48. aydaki (%95 GA) oran	77,9 (73,7 - 81,5)	76,6 (72,2 - 80,3)

^a Basamaklandırılmış orantısız risk modelinden elde edilmiştir.

Şekil 8: Nüksüz sağkalım (CA209238)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

Nivolumab

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

Ipilimumab

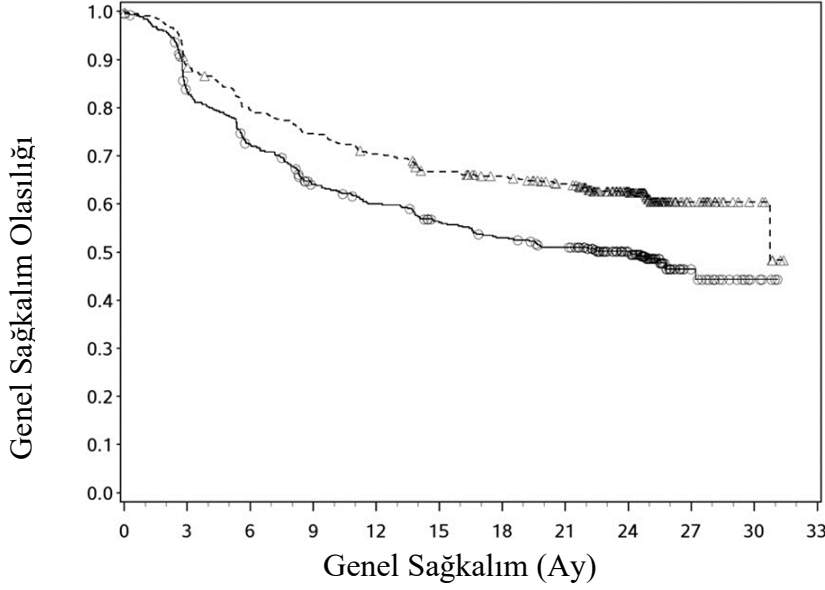
453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

--- Δ --- Nivolumab — □ — Ipilimumab

Çalışma, nivolumab koluna randomize edilen hastalar için RFS'de, ipilimumab 10 mg/kg koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Alt gruplar arasındaki RFS yararı, tümör PD-L1 ekspresyonu, BRAF durumu ve hastalığın evresi de dahil olmak üzere, tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.

Nivolumab ile yaşam kalitesi (QoL), Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırmaları Örgütü (EORTC) QLQ-C30 ve EQ-5D fayda endeksi ve görsel analog ölçek (VAS) gibi geçerli ve güvenilir ölçekler tarafından değerlendirildiğinde, tedavi sırasında stabil ve başlangıç değerlerine yakın olarak kalmıştır.

Şekil 9: Genel sağkalım (CA209238)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

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

--- Δ --- Nivolumab — □ — Ipilimumab

Şekil 9'da gösterilen şekilde minimum 48 aylık takip süresi ile, her iki grupta da medyan OS'ye ulaşamamıştır (Risk Oranı: 0,087, %95,03 GA: 0,66-1,14; p değeri: 0,3148). Genel sağkalım verileri, sonraki etkili kanser tedavilerinin etkileriyle karışmıştır. Nivolumab ve ipilimumab kollarındaki hastaların sırasıyla %33'ü ve %42'si daha sonra sistemik tedavi almıştır. Nivolumab ve ipilimumab kollarındaki hastaların sırasıyla %23 ve %34'ü daha sonra immünoterapi (anti-PD1 tedavisi, anti-CTLA-4 antikoru veya diğer immünoterapiler dahil) almıştır.

Nivolumab ile yaşam kalitesi (QoL), Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) QLQ-C30 ve EQ-5D yararlılık indeksi ve görsel analog ölçek (VAS) gibi geçerli ve güvenilir ölçeklerle değerlendirildiği üzere, tedavi sırasında stabil ve başlangıç değerlerine yakın kalmıştır.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Skvamöz KHDAK

Dosetaksel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 çalışma (CA209017)

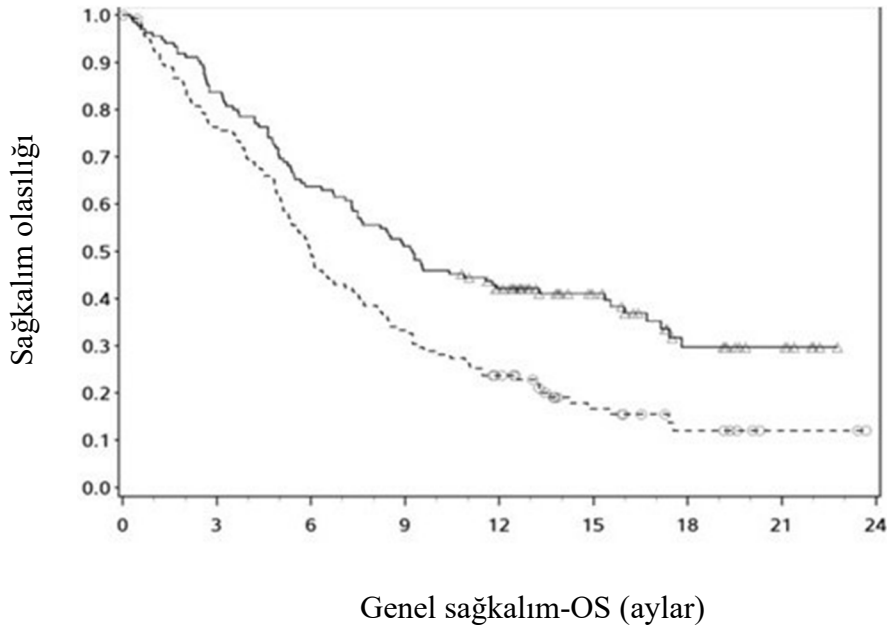
Nivolumab 3 mg/kg'nin lokal ileri veya metastatik non-skvamöz KHDAK tedavisinde tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209017) değerlendirilmiştir. Çalışmaya daha önce uygulanan bir platin bazlı ikili kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalıkta ilerleme yaşamış ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumlarından bağımsız şekilde dahil edilmiştir.

Aktif otoimmün hastalığa, semptomatik interstisyel akciğer hastalığına veya aktif beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılımdan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıç noktasına dönmüş oldukları takdirde tedavi edilmiş beyin metastazlarına sahip olan ve kortikosteroid kullanmayan veya günde <10 mg prednizon eşdeğeri ile stabil veya azalan doz rejiminin uygulandığı hastalar çalışmaya katılım açısından uygun kabul edilmiştir.

Toplam 272 hasta 2 haftada bir 60 dakikalık bir sürede intravenöz yolla uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n = 135) veya 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel (n = 137) almak üzere randomize edilmiştir. Klinik fayda gözlendiği veya tedavinin artık tolere edilemediği duruma kadar tedaviye devam edilmiştir. Randomizasyondan 9 hafta sonra ve ardından 6 haftada bir RECIST, versiyon 1.1'e göre tümör değerlendirilmeleri yapılmıştır. Primer etkililik sonucu ölçütü OS'dir. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçüleri araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve PFS'dir. Ek olarak, Akciğer Kanseri Semptom Skoru (LCSS) ortalama semptom yükü endeksi ve EQ-5D Görsel Analog Ölçek (EQ-VAS) kullanılarak sırasıyla semptomlardaki düzelme ve genel sağlık durumu değerlendirilmiştir.

İki grupta başlangıçtaki özelliklerin genel olarak dengeli olduğu görülmüştür. Medyan yaşın 63 olduğu (aralık: 39 - 85) ve hastaların %44'ünün ≥ 65 yaşında, %11'inin ise ≥ 75 yaşında olduğu belirlenmiştir. Hastaların çoğunun beyaz (%93) ve erkek (%76) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %31'inin önceki son rejimlerine verdikleri en iyi yanıt hastalıkta ilerleme şeklinde bildirilmiştir ve %45'i önceki son rejimlerini tamamlamalarını takip eden 3 ay içinde nivolumab almıştır. Başlangıç ECOG performans durumu skoru 0 (%24) veya 1 (%76) olarak belirlenmiştir. OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 10'da sunulmaktadır.

Şekil 10: OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209017)



Risk altında olan Hasta Sayısı

Nivolumab								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Dosetaksel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (olay: 86/135), medyan ve %95 GA: 9,23 (7,3 – 13,27)

---□--- Dosetaksel (olay: 113/137), medyan ve %95 GA: 6,01 (5,13 – 7,33)

Gözlenen OS faydası hasta alt gruplarında tutarlı şekilde ortaya konmuştur. Sağkalım faydası hastaların PD-L1 negatif veya PD- L1 pozitif (tümör membranı ekspresyonu eşik değeri %1, %5 veya %10) olarak tanımlanmış tümörlere sahip olup olmamasından bağımsız şekilde gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu biyobelirtecine (tümör PD-L1 ekspresyonu) rolü tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Minimum 24,2 aylık bir izleme, OS faydası alt gruplarda tutarlı şekilde ortaya konmaya devam etmektedir.

Çalışma CA209017'ye ≥ 75 yaşında sınırlı sayıda hasta dahil edilmiştir (11'i nivolumab grubuna, 18'i ise dosetaksel grubuna). Nivolumab OS (HR 1,85; %95 GA : 0,76 – 4,51), PFS (HR=1,76; %95 GA: 0,77 – 4,05) ve ORR (%9,1'e karşılık %16,7) üzerinde sayısal olarak daha az etki ortaya çıkarmıştır. Örneklem grubunun küçük olması nedeniyle bu verilerden net sonuçlar elde etmek mümkün değildir. Etkililik sonuçları Tablo 11'de sunulmaktadır.

Tablo 11: Etkililik sonuçları (CA209017)

	nivolumab (n = 135)		dosetaksel (n = 137)
Primer analiz Minimum izlem: 10,6 ay			
Genel sağkalım(OS)			
Olaylar	86 (%63,7)		113 (%82,5)
Tehlike oranı	0,59		
%96,85 GA	(0,43 - 0,81)		
p-değeri	0,0002		
Medyan (%95 GA) ay	9,23 (7,33 - 13,27)		6,01 (5,13 - 7,33)
12 aylık oran (%95 GA)	42,1 (33,7 - 50,3)		23,7 (16,9 - 31,1)
Doğrulanmış objektif yanıt	27 (%20)		12 (%8,8)
(%95 GA)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Olasılık oranı (%95 GA)	2,64 (1,27 - 5,49)		
p-değeri	0,0083		
Tam yanıt (CR)	1 (%0,7)		0
Kısmi yanıt (PR)	26 (%19,3)		12 (%8,8)
Stabil hastalık (SD)	39 (%28,9)		47 (%34,3)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	Erişilmemiştir (2,9 - 20,5 ⁺)		8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)

Yanıt gözlenene kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,2 (1,6 - 11,8)		2,1(1,8 - 9,5)
Progresyonsuz sağkalım (PFS)			
Olaylar	105 (%77,8)		122 (%89,1)
Tehlike oranı		0,62	
%95 GA		(0,47 - 0,81)	
p-değeri		< 0,0004	
Medyan (%95 GA) (ay)	3,48 (2,14 - 4,86)		2,83 (2,10 - 3,52)
12 aylık oran (%95 GA)	20,8 (14 - 28,4)		6,4 (2,9 - 11,8)
Güncellenmiş analiz Minimum takip: 24,2 ay			
Genel sağkalım^a			
Olaylar	110 (%81,4)		128 (%93,4)
Tehlike oranı		0,62	
%95 GA		(0,47 - 0,8)	
24 aylık oran (%95 GA)	22,9 (16,2 - 30,3)		8 (4,3 - 13,3)
Doğrulanmış objektif yanıt	%20		%8,8
(%95 GA)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	25,2 (2,9 - 30,4)		8,4 (1,4 ⁺ - 18 ⁺)
Progresyonsuz sağkalım			
24 aylık oran (%95 GA)	15,6 (9,7 - 22,7)		Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.
Güncellenmiş Analiz Minimum takip: 62,6 ay			
Genel Sağkalım			
Olaylar	118 (%87,4)		133 (%97,1)
Tehlike oranı		0,62	
%95 GA		(0,48 0,79)	
60 aylık oran (%95 GA)	12,3 (7,4 - 18,5)		3,6 (1,4 - 7,8)
Doğrulanmış objektif yanıt	%20		%8,8
(%95 CI)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	25,2 (2,9 - 70,6+)		7,5 (0+ - 18+)
Progresyonsuz sağkalım			
60 aylık oran	9,4 (4,8 - 15,8)		Tüm hastalar ya ilerleme

(%95 GA)		sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.
----------	--	--

a Dosetaksele randomize edilmiş olan altı hasta (%4) herhangi bir anda nivolumab tedavisi almak üzere çaprazlanmıştır.

“+” Gizlenmiş bir gözlemi gösterir.

Hastalıkla ilişkili semptomlarda LCSS ile ölçülen düzelmenin nivolumab grubu (%18,5) ve dosetaksel grubunda (%21,2) benzer olduğu görülmüştür. Tedaviye devam eden hastaların genel sağlık durumunun daha iyi olduğuna işaret eder şekilde, ortalama EQ-VAS her iki grupta zaman içinde artmıştır.

Tek kollu faz 2 çalışma (CA209063)

Çalışma CA209063, iki veya daha fazla tedavi basamağının ardından lokal ileri veya metastatik skuamöz KHDAK görülen 117 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olan bir tek kollu, açık etiketli çalışmadır; bunun dışında çalışma CA209017 ile benzer dahil etme kriterleri uygulanmıştır. Nivolumab 3 mg/kg %14,5’lik bir genel yanıt oranı (%95 GA: %8,7 – 22,2), 8,21 aylık bir medyan OS (%95 GA: 6,05 – 10,9) ve 1,87 aylık bir medyan PFS (%95 GA 1,77 – 3,15) ortaya koymuştur. PFS ölçümü, RECIST, versiyon 1.1 ile gerçekleştirilmiştir. Tahmini 1 yıllık sağkalım oranı %41 olarak belirlenmiştir.

Tek kollu faz 2 çalışma (CA209171)

CA209171 çalışması, daha önce tedavi görmüş lokal ileri veya metastatik skuamöz KHDAK’li hastalarda nivolumab monoterapisini değerlendiren tek kollu, açık etiketli bir çalışmadır.

Güvenlilik birincil sonlanma noktası ve etkililik ikincil sonlanma noktasıydı. Tedavi edilen 811 hastadan 103’ünün (%13) ECOG performans skoru 2 idi, hastaların 686’si (%85) < 75 yaşındaydı ve 125’i (%15) ≥ 75 yaşındaydı. Tedavi edilen tüm hastalarda herhangi bir yeni güvenlilik sinyali tanımlanmazken, nivolumabın genel güvenlik profili alt gruplar arasında benzerdi. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR’ye dayalı etkililik sonuçları aşağıdaki Tablo 12’de sunulmaktadır.

Tablo 12: Değerlendirilebilir yanıtta sahip hastalara dayalı ORR– toplam ve alt gruba göre (CA209171)

Sonuçlar	Toplam	ECOG PS 2	< 75 yaş	≥ 75 yaş
N yanıt verenler/ N değerlendirilebilir ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
%95 GA ^b	(7,7-12,3)	(0-8,4)	(7,4-12,4)	(5,5-18,3)

^a doğrulanmış ve teyit edilmemiş yanıtları içerir, taramalar yalnızca 8/9. hafta ve 52. haftada zorunluydu

^b CR+PR, Clopper and Pearson yöntemine dayalı güven aralığı

Non-skuamöz KHDAK

Dosetaksel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 çalışma (CA209057)

Nivolumab 3 mg/kg’nin lokal ileri veya metastatik non-skuamöz KHDAK tedavisinde tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209057) değerlendirilmiştir. Çalışmaya idame tedavisini de içerebilen bir kür ikili platin bazlı kemoterapi rejimi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu yaşayan ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan hastalar (18 yaş ve üstü) dahil edilmiştir. Bilinen EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonuna sahip hastalarda bir ilave TKI tedavisi basamağına izin verilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumundan bağımsız şekilde çalışmaya dahil edilmiştir.

Aktif otoimmün hastalık, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı veya aktif beyin metastazları görülen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tedavi uygulanmış ve kortikosteroidleri bırakmış ya da stabil veya azalan günlük ≤ 10 mg prednizon eşdeğeri dozları almakta olan beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıca dönmüş olmaları durumunda uygun kabul edilmiştir.

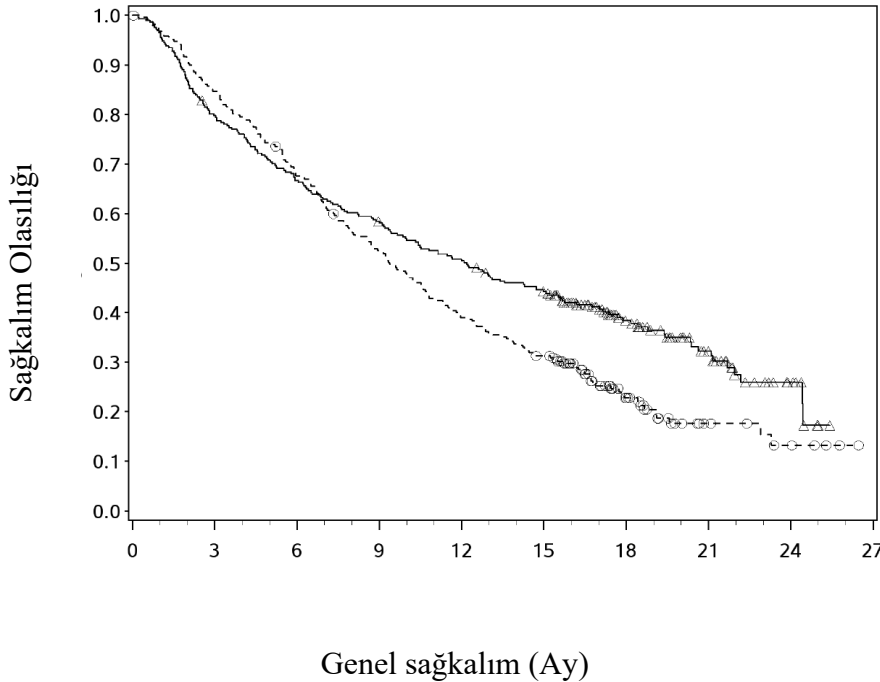
Toplam 582 hasta her 2 haftada bir 60 dakika sürede intravenöz yolla uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n = 292) veya her 3 haftada bir 75 mg/m² dozunda dozetaksel (n = 290) almak üzere randomize edilmiştir. Klinik fayda gözlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, RECIST 1.1'e göre gerçekleştirilmiştir. Primer etkililik sonlanma noktası OS olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçütleri araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve PFS'dir. Önceden tanımlanmış %1, %5 ve %10'luk tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerine göre etkililiği değerlendirmek üzere önceden belirlenmiş ilave alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Aralıklar içindeki örnek grubu boyutunun küçük olması nedeniyle ayrı PD-L1 ekspresyonu aralıklarına göre yapılan değerlendirmeler önceden belirlenmiş analize dahil edilmemiştir.

Randomizasyondan önce, tümör PD-L1 ekspresyonuna göre önceden planlanmış analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla sistematik olarak çalışma öncesi tümör doku örnekleri toplanmıştır. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Medyan yaşın 62 olduğu (aralık: 21 - 85) ve hastaların %34'ünün ≥ 65 yaşında, %7'sinin ise ≥ 75 yaşında olduğu belirlenmiştir. Çalışmadaki hastaların çoğu beyaz (%92) ve erkektir (%55). Başlangıçtaki ECOG performans durumu 0 (%31) veya 1'dir (%69). Hastaların %79'unun geçmişte sigara kullandığı/halen sigara kullanmakta olduğu görülmüştür.

OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 11'de gösterilmektedir.

Şekil 11: Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209057)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

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

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (olaylar:190/292), medyan ve %95 GA: 12,19 (9,66 - 14,98)

--○ Dosetaksel (olaylar: 223/290), medyan ve %95 GA: 9,36 (8,05 - 10,68)

Çalışma 413 olay (nihai analiz için planlanan olay sayısının %93'ü) gözlemlendiğinde gerçekleştirilen önceden belirlenmiş ara analizde nivolumaba randomize edilen hastalarda dosetaksel alanlardakine kıyasla genel sağkalımda (OS) istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme olduğunu ortaya koymuştur.

Etkililik sonuçları Tablo 13'te sunulmaktadır.

Tablo 13: Etkililik sonuçları (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	dosetaksel (n = 290)
Önceden belirlenmiş ara analiz		
Minimum takip: 13,2 ay		
Genel sağkalım		
Olaylar	190 (%65,1)	223 (%76,9)
Tehlike oranı ^a	0,73	
(%95,92 GA)	(0,59 - 0,89)	
p değeri ^b	0,0015	
Medyan (%95 GA) ay	12,19 (9,66 - 14,98)	9,36 (8,05 - 10,68)
12 aylık oran (%95 GA)	50,5 (44,6 - 56,1)	39 (33,3 - 44,6)
Doğrulanmış objektif yanıt	56 (%19,2)	36 (%12,4)
(%95 GA)	(14,8 - 24,2)	(8,8 - 16,8)
Olasılık oranı (%95 GA)	1,68 (1,07 - 2,64)	
p değeri	0,0246	
Tam yanıt (CR)	4 (%1,4)	1 (%0,3)
Kısmi yanıt (PR)	52 (%17,8)	35 (%12,1)
Stabil hastalık (SD)	74 (%25,3)	122 (%42,1)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,15 (1,8 - 22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ - 15,2 ⁺)
Yanıt elde edilene kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,1 (1,2 - 8,6)	2,61 (1,4 - 6,3)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	234 (%80,1)	245 (%84,5)
Tehlike oranı	0,92	
%95 GA	(0,77 - 1,11)	
p değeri	0,3932	
Medyan(%95 GA) (ay)	2,33 (2,17 - 3,32)	4,21 (3,45 - 4,86)
12 aylık oran (%95 GA)	18,5 (14,1 - 23,4)	8,1 (5,1 - 12)
Güncellenmiş analiz		
Minimum takip: 24,2 ay		

Genel sağkalım^c		
Olaylar	228 (%78,1)	247 (%85,1)
Tehlike oranı ^a	0,75	
(%95 GA)	(0,63 - 0,91)	
24 aylık oran (%95 GA)	28,7 (23,6 - 34)	15,8 (11,9 - 20,3)
Doğrulanmış objektif yanıt	%19,2	%12,4
(%95 GA)	(14,8 - 24,2)	(8,8 - 16,8)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,2 (1,8 - 33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ - 16,8)
Progresyonsuz sağkalım		
24 aylık oran (%95 GA)	11,9 (8,3 - 16,2)	1 (0,2 - 3,3)
Güncellenmiş Analiz Minimum takip: 62,7 ay		
Genel Sağkalım		
Olaylar	250 (%85,6)	279 (%96,2)
Tehlike oranı	0,70	
%95 GA	(0,58 - 0,83)	
60 aylık oran (%95 GA)	14 (10,2 - 18,3)	2,1 (0,9 - 4,4)
Doğrulanmış objektif yanıt	%19,5	%12,4
(% 95 CI)	(15,1 - 24,5)	(8,8 - 16,8)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,2 (1,8 - 70,4 ⁺)	5,6 (0 ⁺ - 33,4)
Progresyonsuz sağkalım		
60 aylık oran (%95 GA)	7,5 (4,5 - 11,4)	Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.

^a Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modelinden türetilmiştir.

^b P değeri bir önceki idame tedavisine ve tedavi basamağına göre basamaklandırılmış log-sıra testinden elde edilmiştir; karşılık gelen O'Brien-Fleming etkililik sınır anlamlılık düzeyi 0,0408'dir.

^c Dosetaksele randomize edilmiş 16 hasta (%6) nivolumab tedavisi almak üzere herhangi bir zamanda çaprazlanmıştır.

“+” Gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

Ölçülebilir tümör PD-L1 ekspresyonu nivolumab grubundaki hastaların %79'unda, dosetaksel grubundaki hastaların ise %77'sinde belirlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinin \geq %1 (%53'e karşılık %55), \geq %5 (%41'e karşılık %38) veya \geq %10'luk (%37'ye karşılık %35) önceden tanımlanmış tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinin her birinde iki tedavi grubu (nivolumaba karşılık dosetaksel) arasında dengeli olduğu görülmüştür.

Önceden belirlenmiş tüm düzeylerde tümör PD-L1 ekspresyonu sergileyen nivolumab grubu hastaları dosetaksel grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek iyileşmiş sağkalım olasılığı ortaya koymuştur, tümör PD-L1 ekspresyonu düşük olan veya hiç olmayan hastalarda ise sağkalımın dosetaksel ile benzer olduğu görülmüştür. ORR açısından bakıldığında, PD-L1 ekspresyonunun artmasıyla birlikte daha fazla ORR gözlenmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırılabilir şekilde, medyan yanıt süresinin PD-L1 ekspresyonu görülmeyen hastalarda (5,6 aya karşılık 18,3 ay) ve PD-L1 ekspresyonu görülenlerde (5,6 aya karşılık 16 ay) dosetaksele kıyasla nivolumabla artmış olduğu gözlenmiştir.

Tablo 14’te tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR ve OS sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 14: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR ve OS (CA209057)

PD-L1 Ekspresyonu	nivolumab	dosetaksel	
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR			
Minimum takip: 13,2 ay			
			Olasılık Oranı (%95 GA)
< %1	10/108 (%9,3) %95 GA: 4,5 - 16,4	15/101 (%14,9) %95 GA: 8,6 - 23,3	0,59 (0,22 - 1,48)
≥ %1	38/123 (%30,9) %95 GA: 22,9 - 39,9	15/123 (%12,2) %95 GA: 7 - 19,3	3,22 (1,6 - 6,71)
≥ %1 ila < %10 ^a	6/37 (%16,2) %95 GA: 6,2 - 32	5/44 (%11,4) %95 GA: 3,8 - 24,6	1,51 (0,35 - 6,85)
≥ %10 ila < %50 ^a	5/20 (%25) %95 GA: 8,7 - 49,1	7/33 (%21,2) %95 GA: 9 - 38,9	1,24 (0,26 - 5,48)
≥ %50 ^a	27/66 (%40,9) %95 GA: 29 - 53,7	3/46 (%6,5) %95 GA: 1,4 - 17,9	9,92 (2,68 - 54,09)
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım (OS)			
Minimum takip: 13,2 ay			
Olay sayısı (hasta sayısı)			
			Basamaklandırılmamış Tehlike Oranı (%95 GA)
< %1	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66 - 1,24)
≥ %1	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43 - 0,82)
≥ %1 ila < %10 ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79 - 2,24)
≥ %10 ila < %50 ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,3 - 1,23)
≥ %50 ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,2 - 0,53)
Güncellenmiş analiz			
Minimum takip: 24,2 ay			
< %1	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67 - 1,22)
≥ %1	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47 - 0,83)
Güncellenmiş analiz			
Minimum takip: 62,7 ay			
< %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 analiz; alt grupların örnek grubu boyutu küçük olduğundan ve analizin yapılmış olduğu tarihte PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini %10 veya %50’lik ekspresyon düzeylerinde analitik olarak valide edilmiş olmadığından, sonuçlar dikkatli şekilde yorumlanmalıdır.

İlk 3 ay içinde ölen hastaların oranının nivolumab kolunda (59/292, %20,2) dosetaksel kolundakine kıyasla (44/290, %15,2) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bir post-hoc, keşifsel çok değişkenli analizin sonuçları daha kötü prognostik özelliklere ve/veya agresif hastalığa sahip olan ve nivolumab ile tedavi uygulanan hastaların tümör PD-L1 ekspresyonu düşük

olduğunda (örneğin < %50) veya hiç mevcut olmadığında ilk 3 ay içinde daha yüksek bir ölüm riski taşıyabileceğini göstermiştir.

Alt grup analizlerinde hiç sigara kullanmamış veya tümörleri EGFR aktive eden mutasyonlar barındıran hastalar için dozetaksele kıyasla sağkalım faydası ortaya konmamıştır; fakat hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu verilerden herhangi bir kesin sonuç çıkarılamamaktadır.

Renal Hücreli Karsinom

Everolimus karşı nivolumab monoterapisi ile randomize faz 3 çalışma (CA209025)

Nivolumab 3 mg/kg'ın, berrak hücre bileşeni olan, ileri evre RHK tedavisi için tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir Faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209025) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, 1 veya 2 önceki anti-anjiyogenik tedavi rejimi ve en fazla toplamda 3 önceki sistemik tedavi rejimi sırasında ya da sonrasında hastalık progresyonu yaşamış hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Hastalarda, Karnofsky Performans Skorunun (KPS) ≥ 70 olması zorunlu kılınmıştır. Hastalar bu çalışmaya, tümör PD-L1 durumlarından bağımsız olarak dahil edilmiştir. Eş zamanlı beyin metastazı ya da beyin metastazı öyküsü, rapamisininin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü ile tedavi öyküsü, aktif otoimmün hastalığı yada sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

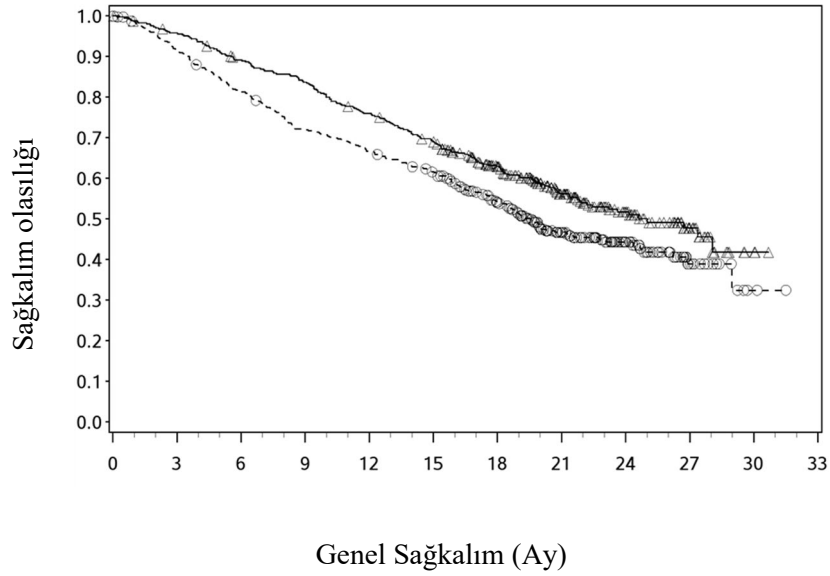
Toplamda 821 hasta, her 2 haftada bir 60 dakikada intravenöz yoldan uygulanan nivolumab 3 mg/kg (n=410) ya da günlük oral yoldan uygulanan everolimus (n=411) 10 mg alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi, klinik yarar gözlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından tolere edilemez hale gelene kadar sürdürülmüştür. İlk tümör değerlendirmeleri, randomizasyondan 8 hafta sonra yapılmış ve bundan sonra ilk yıl için 8 haftada bir ve sonrasında hangisi daha sonra görülürse hastalık progresyonuna ya da tedavi kesilmesine kadar 12 haftada bir devam etmiştir. Progresyondan başka nedenlerle tedaviyi bırakmış hastalarda, tedavi kesilmesinden sonra tümör değerlendirmelerine devam edilmiştir.

Araştırmacının değerlendirmesine göre RECIST 1.1-tanımlı progresyon sonrasında tedaviye, araştırmacıya göre hastanın klinik yarar görmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda izin verilmiştir. Birincil etkililik sonuç ölçümü OS'ydı. İkincil etkililik ölçümleri, araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve PFS idi.

İki grup arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengelenmişti. Medyan yaş 62 olup (aralık: 18 - 88) hastaların %40'ı ≥ 65 yaşında ve %9'u ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğu erkek (%75) ve beyazdı (%88), tüm Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) risk grupları temsil edildi ve hastaların %34'ünün ve %66'sının başlangıç KPS değeri sırasıyla %70 ila 80 ve %90 ila 100 aralığındaydı. Hastaların çoğu (%72) önceden bir anti-anjiyogenik tedavi ile tedavi edilmiştir. Başlangıç tanısından randomizasyona kadar geçen medyan süre, hem nivolumab hem de everolimus grubunda 2,6 yıldır. Medyan tedavi süresi nivolumab tedavisi alan hastalarda 5,5 ay (aralık: 0 - 29,6⁺ ay) ve everolimus tedavisi alan hastalarda 3,7 aydır (aralık: 6 gün -25,7⁺ ay).

Hastaların %44'ünde progresyon sonrasında nivolumaba devam edilmiştir. OS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 12'de gösterilmiştir.

Şekil 12: Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209025)



Risk altında olan Hasta Sayısı

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 (olaylar: 183/410), medyan ve %95 GA: 25 (21,75 - T.E.)

--○-- Everolimus 10 mg (olaylar: 215/411), medyan ve %95 GA: 19,55 (17,64 - 23,06)

Çalışmada, 398 olay gözleendiğinde (final analiz için planlanan olay sayısının %70'i) yapılan ön tanımlı ara analizde everolimusa kıyasla nivolumaba randomize edilen hastalar için istatistiksel olarak anlamlı OS iyileşmesi görülmüştür (Tablo 14 ve Şekil 11). OS yararı, tümör PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak gözlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Etkililik sonuçları (CA209025)

Genel sağkalım(OS)	nivolumab (n = 410)		everolimus (n = 411)
Olaylar	183 (%45)		215 (%52)
Risk oranı		0,73	
%98,52 GA		(0,57 - 0,93)	
p-değeri		0,0018	
Medyan (%95 GA)	25 (21,7 - TE)		19,6 (17,6 - 23,1)
Oran (%95 GA)			

(6 ayda)	89,2 (85,7 - 91,8)		81,2 (77 - 84,7)
(12 ayda)	76 (71,5 - 79,9)		66,7 (61,8 - 71)
Objektif yanıt			
(%95 GA)	103 (%25,1)		22 (%5,4)
Olasılık oranı (%95 GA)	(21 - 29,6)		(3,4 - 8)
p-değeri		5,98 (3,68 - 9,72)	
		< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	4 (%1)		2 (%0,5)
Kısmi Yanıt (PR)	99 (%24,1)		20 (%4,9)
Stabil hastalık (SD)	141 (%34,4)		227 (55,2)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	11,99 (0 - 27,6 ⁺)		11,99 (0 ⁺ - 22,2 ⁺)
Yanıta kadar medyan süre			
Ay (aralık)	3,5 (1,4 - 24,8)		3,7 (1,5 - 11,2)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	318 (%77,6)		322 (%78,3)
Risk oranı		0,88	
%95 GA		(0,75 - 1,03)	
p-değeri		0,1135	
Medyan (%95 GA)	4,6 (3,71 - 5,39)		4,4 (3,71 - 5,52)

TE = Tahmin edilemeyen

“+” = Gizlenmiş bir gözlemi belirtmektedir.

Objektif yanıtın başlangıcına kadar geçen medyan süre nivolumab tedavisine başlandıktan sonra 3,5 aydı (aralık: 1,4 - 24,8 ay). 49 (%47,6) yanıt veren hastada, 0 - 27,6⁺ ay aralığında devam eden yanıt vardı.

Fonksiyonel Kanser Tedavisi Değerlendirmesi-Böbrek Semptom İndeksi-Hastalık İlişkili Semptomlar (FKSI-DRS) ve EuroQoL EQ-5D'deki valide edilmiş ve güvenilir ölçekler kullanılarak değerlendirilen şekilde genel sağkalıma, zaman içinde hastalık ilişki belirtilerde ve hastalığa özgü olmayan yaşam kalitesinde (QoL) iyileşme eşlik edebilir. Belirgin oranda anlamlı belirti iyileşmesi (MID=FKSI-DRS puanında 2 puanlık değişim; p<0,001) ve iyileşmeye kadar geçen süre (HR= 1,66 (1,33 - 2,08), p <0,001) nivolumab kolundaki hastalar için anlamlı oranda daha iyiydi. Her iki çalışma koluna da aktif tedavi verilmiş olsa da, QoL verileri, açık-etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalı ve bu nedenle dikkatle ele alınmalıdır.

Sunitinibe karşı ipilimumabla kombinasyon halinde nivolumabla randomize faz 3 çalışma (CA209214)

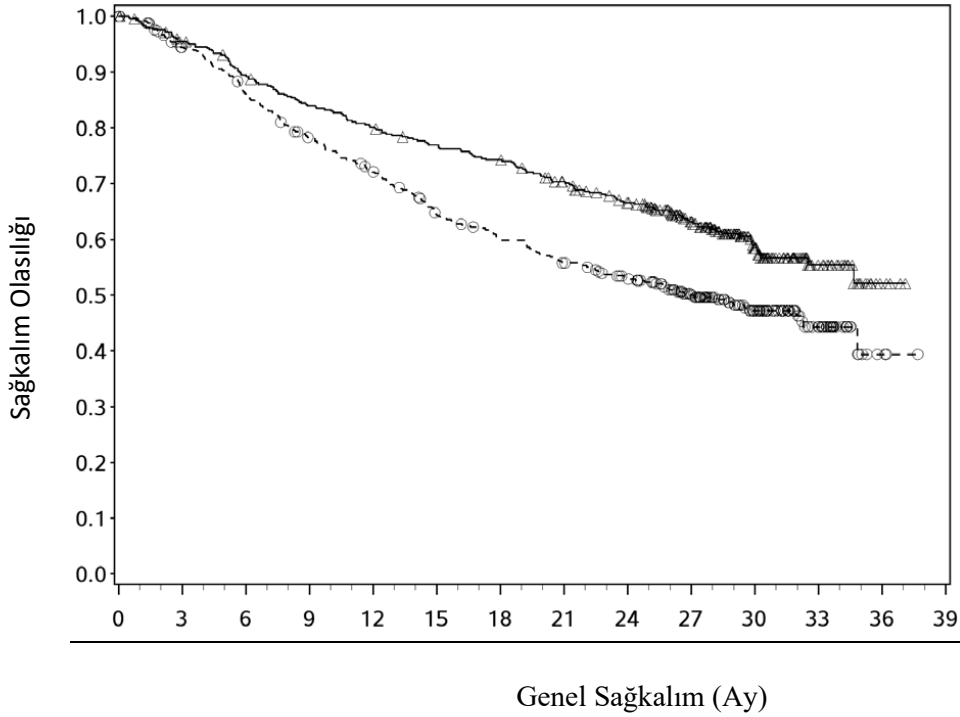
İleri evre/metastatik RHK tedavisi için ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 3 mg/kg'nin güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışmada (CA209214) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önce tedavi edilmemiş, berrak hücreli komponenti olan ileri evre veya metastatik renal hücreli karsinom hastaları dahil edilmiştir (18 yaş ve üzeri). Primer etkililik popülasyonu, Uluslararası Metastatik RHK Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) kriterlerine göre en az 1 veya daha fazla prognostik risk faktörü olan orta/kötü riskli hastaları içermiştir (ilk renal hücreli karsinom teşhisi zamanından randomizasyona kadar bir yıldan az, Karnofsky performans durumu <% 80, normal alt sınırdan

daha düşük hemoglobin, 10 mg/dL'den yüksek düzeltilmiş-kalsiyum, normal üst sınırdan yüksek trombosit sayımı ve normal üst sınırdan yüksek mutlak nötrofil sayımı). Hastalar bu çalışmaya tümör PD-L1 durumlarından bağımsız olarak dahil edilmiştir. Karnofsky performans durumunun <% 70 olduğu ve herhangi bir geçmiş veya mevcut beyin metastazı olan, aktif otoimmün hastalığa sahip veya sistemik immünoşüpresyon gerektiren tıbbi koşulları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar IMDC prognostik skoru ve bölgeye göre basamaklandırılmıştır.

Çalışmaya toplam 1096 hasta randomize edilmiş olup, bunlardan 847'si orta/kötü/düşük riskli RHK'ye sahipti ve 4 doza kadar her 3 haftada 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde 60 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan nivolumab 3 mg/kg ve bunu takiben 2 haftada bir nivolumab 3 mg/kg monoterapisi almış (n=425) veya her kürde 4 hafta boyunca oral yoldan günde 50 mg sunitinib (n=422) almış ve bunu 2 haftalık tedavisiz dönem izlemiştir. Tedaviye klinik yarar gözlendiği sürece veya hasta tedaviyi artık tolere edemeyene dek devam edilmiştir. İlk tümör değerlendirmesi randomizasyondan 12 hafta sonra yapılmış ve değerlendirmeler, ilk yıl için 6 haftada bir ve daha sonra progresyona veya tedavinin kesilmesine kadar her 12 haftada bir devam etmiştir. Araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST, versiyon 1.1'de tanımlı ilk progresyondan sonra tedaviye, araştırmacı tarafından belirlenen şekilde hastanın klinik yarar elde etmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda izin verilmiştir. Primer etkililik sonuç ölçümleri, orta/kötü riskli hastalarda Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile belirlenen OS, ORR ve PFS idi.

Başlangıç karakteristikleri iki grup arasında genellikle dengeli olmuştur. Medyan yaş 61 (aralık: 21-85) olup, %38'i ≥ 65 yaşında ve %8'i ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu erkek (%73) ve beyazdı (%87) ve hastaların %31 ve %69'unda başlangıç KPS değeri sırasıyla %70 ila 80 ve %90 ila 100 olarak belirlenmiştir. İlk tanıdan randomizasyona kadar geçen medyan süre hem ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halindeki nivolumab 3 mg/kg hem de sunitinib gruplarında 0,4 yıldır. Medyan tedavi süresi nivolumab ve ipilimumab ile tedavi edilen hastalarda 7,9 ay (aralık: 1 gün-21,4⁺ ay) ve sunitinib ile tedavi edilen hastalarda 7,8 ay (aralık: 1 gün-20,2⁺ ay) olmuştur. İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi alan hastaların %29'unda progresyondan sonra da devam etmiştir. Orta/kötü riskli hastalarda OS için Kaplan-Meier eğrileri (minimum 4 aylık takiple) Şekil 13'te gösterilmektedir.

Şekil 13: Orta/kötü riskli hastalarda OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209214)



Risk Altındaki Hasta Sayısı Nivolumab + İpilimumab

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + İpilimumab (olaylar: 166/425), medyan ve %95 GA: yok (32,49-yok)

--○-- Sunitinib (olaylar: 209/422), medyan ve %95 GA: 26,97 (22,08-34,83)

Orta/kötü riskli hastalarda, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak sunitinibe karşı ipilimumab ile kombinasyon halindeki nivolumab kolunda OS yararı gözlemlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu \geq % 1 olan hastalarda medyan OS değerine ipilimumab ile kombinasyon halindeki nivolumab kolunda ulaşamazken, sunitinib kolunda bu değer 19,61 ay olmuştur (HR = 0,52; %95 GA: 0,34- 0,78). Tümör PD-L1 ekspresyonu $<$ % 1 olan hastalar için, medyan OS ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 34,7 ay ve sunitinib kolunda 32,2 ay olmuştur (HR = 0,70; %95 GA: 0,54-0,92).

CA209214 çalışmasında ayrıca IMDC kriterlerine göre iyi riskli 249 hasta nivolumab artı ipilimumab (n = 125) veya sunitinib (n = 124) kollarına randomize edilmiştir. Bu hastalar primer etkinlik popülasyonunun bir parçası olarak değerlendirilmemiştir. Sunitinibe kıyasla nivolumab artı ipilimumab alan iyi riskli hastalarda OS için risk oranı 1,13 (%95 GA: 0,64-1,99; p = 0,6710) idi.

Birinci basamak RHK'de sadece berrak olmayan hücre histolojisine sahip hastalarda ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabın kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Orta/kötü riskli hastalara ilişkin primer analizden (minimum 17,5 aylık takiple) elde edilen etkinlik sonuçları Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16: Orta/kötü riskli hastalarda etkililik sonuçları (CA209214)

nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
Genel sağkalım		
Olaylar	140 (%33)	188 (%45)
Risk oranı ^a	0,63	
%99,8 GA	(0,44- 0,89)	
P değeri ^{b, c}	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	NE (28,2-NE)	25,9 (22,1- NE)
Oran (%95 GA)		
6. ayda	89,5 (86,1- 92,1)	86,2 (82,4- 89,1)
12. ayda	80,1 (75,9-83,6)	72,1 (67,4-76,2)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	228 (%53,6)	228 (%54)
Risk oranı ^a	0,82	
%99,1 GA	(0,64-1,05)	
P değeri ^{b, h}	0,0331	
Medyan (%95 GA)	11,6 (8,71-15,51)	8,4 (7,03-10,81)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	177 (%41,6)	112 (%26,5)
(%95 GA)	(36,9-46,5)	(22,4-31)
ORR farkı (%95 GA) ^d	16 (9,8- 22,2)	
P değeri ^{e, f}	< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	40 (%9,4)	5 (%1,2)
Kısmi yanıt (PR)	137 (%32,2)	107 (%25,4)
Stabil hastalık (SD)	133 (%31,3)	188 (%44,5)
Medyan yanıt süresi^g		
Ay (aralık)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Yanıta kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,8 (0,9-11,3)	3 (0,6-15)

^a Basamaklandırılmış orantısal tehlike modeline dayanır.

^b Basamaklandırılmış log-sıra testine dayanır.

^c İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,002 ile karşılaştırılmıştır.

^d Basamağa göre ayarlanmış fark.

^e Basamaklandırılmış DerSimonian-Laird testine dayanır.

^f İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,001 ile karşılaştırılmıştır.

^g Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

^h İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,009 ile karşılaştırılmıştır.

“+” gizlenmiş gözlemi ifade eder.

NE = hesaplanamaz

Tüm hastalar minimum 24 ay süreyle takip edildiğinde güncellenmiş bir OS analizi yapılmıştır (bkz. Şekil 10). Bu analiz sırasında, kombinasyon kolunda 166/425 olay ve sunitinib kolunda 209/422 olay ile HR 0,66 (%99,8 GA 0,48-0,91) idi. 18. ayda OS oranı ipilimumab ile

kombinasyon halinde nivolumab için %74,3 (%95 GA 69,8-78,2) ve sunitinib için %59,9 (%95 GA 54,9-64,5) olmuştur. 24. ayda OS oranı, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için %66,5 (%95 GA 61,8-70,9) ve sunitinib için %52,9 (%95 GA 47,9-57,7) idi.

≥75 yaşındaki hastalar CA209214'teki tüm orta/kötü riskli hastaların %8'ini temsil etmiştir ve nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, bu alt grupta toplamda genel popülasyona kıyasla OS sonuçları sayısal olarak daha az etki göstermiştir (HR 0,97, %95 GA: 0,48-1,95). Bu alt grubun küçük olmasından dolayı, bu verilerden kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Klasik Hodgkin Lenfoma

Nivolumab 3 mg/kg'nin ASCT'yi takiben relaps sergilemiş veya refrakter cHL tedavisi için tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği iki çok merkezli, açık etiketli, tek kollu çalışmada (CA209205 ve CA209039) değerlendirilmiştir.

CA209205 devam etmekte olan Faz 2, açık etiketli, çok kohortlu, tek kollu bir cHL konulu nivolumab çalışmasıdır. Çalışma ASCT uygulanmış 243 hastayı içermektedir; Kohort A brentuksimab vedotin naif 63 (%26) hasta içermiştir; Kohort B ASCT başarısızlığının ardından brentuksimab vedotin almış 80 (%33) hasta içermiştir; Kohort C ASCT öncesinde ve/veya sonrasında brentuksimab vedotin almış 100 (%41) hasta içermiştir ve bunların 33'ü (%14) yalnızca ASCT'den önce brentuksimab vedotin almıştır. Tüm hastalar intravenöz yolla 2 haftada bir 60 dakikalık bir sürede uygulanan 3 mg/kg nivolumab monoterapisi almıştır. İlk tümör değerlendirmeleri tedavinin başlatılmasından 9 hafta sonra gerçekleştirilmiştir ve sonrasında hastalık progresyonuna veya tedavinin kesilmesine kadar devam ettirilmiştir. Primer etkililik sonlanım ölçütü bir IRRC tarafından belirlenen ORR olmuştur. İlave etkililik ölçütleri yanıt süresi, PFS ve OS'yi içermiştir.

CA209039 nüks eden/refrakter hematolojik malinitelerde nivolumabı konu alan ve nivolumab 3 mg/kg monoterapisiyle tedavi uygulanmış olan cHL'li 23 hastayı (bu hastaların 15'i CA209205 çalışmasındaki Kohort B'ye benzer şekilde ASCT'yi takiben kurtarma tedavisi olarak daha önce brentuksimab vedotin tedavisi almıştır) içeren bir Faz 1b açık etiketli, çok merkezli, doz yükseltmeli, çoklu doz çalışmasıdır.

İlk tümör değerlendirmeleri tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra gerçekleştirilmiştir ve sonrasında hastalık ilerleyene veya tedavi kesilene kadar devam etmiştir. Etkililik değerlendirmeleri bir IRRC tarafından retrospektif olarak değerlendirilen araştırmacı tarafından değerlendirilmiş ORR ve yanıt süresini içermiştir.

Daha önce ASCT'nin ardından brentuksimab vedotin tedavisi almış olan CA209205 Kohort B'de yer alan 80 hastadan ve CA209039'da yer alan 15 hastadan elde edilen veriler bir araya getirilmiştir. İki çalışmanın başlangıç özellikleri benzerlik sergilemiştir (aşağıda bulunan Tablo 17'ye bakınız).

Tablo 17: CA209205 Kohort B, Kohort C ve CA209039’da başlangıçtaki hasta özellikleri

	CA209205 Kohort B ve CA209039 (n = 95)	CA209205 Kohort B^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Kohort C^b (n = 100)
Medyan yaş, yıl (aralık)	37 (18 – 72)	37 (18 – 72)	40 (24 – 54)	32 (19 - 69)
Cinsiyet	61 (%64)E / 34 (%36)K	51 (%64)E / 29 (%36)K	10 (%67)E / 5 (%33)K	56 (%56) E / 44 (%44) K
ECOG durumu				
0	49 (%52)	42 (%52,5)	7 (%47)	50 (%50)
1	46 (%48)	38 (%47,5)	8 (%53)	50 (%50)
Daha önce ≥5 sistemik tedavi basamağı	49 (%52)	39 (%49)	10 (%67)	30 (%30)
Daha önce radyasyon tedavisi	72 (%76)	59 (%74)	13 (%87)	69 (%69)
Daha önce ASCT				
1	87 (%92)	74 (%92,5)	13 (%87)	100 (%100)
≥2	8 (%8)	6 (%7,5)	2 (%13)	0 (%0)
En son nakilden çalışma tedavisinin ilk dozuna kadar geçen süre, yıl, medyan (min-maks)	3,5 (0,2 – 19)	3,4 (0,2 – 19)	5,6 (0,5 – 15)	1,7 (0,2 - 17)

^a CA209205 Kohort B’deki hastaların 18/80’i (%22,5) başlangıç noktasında B-Semptomlar sergilemiştir.

^b CA209205 Kohort C’deki hastaların 25/100’ü (%25) başlangıç noktasında B-Semptomlar sergilemiştir.

Her iki çalışmada etkililik aynı IRRC tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 18’de gösterilmektedir.

Tablo 18: Nüks eden/refrakter klasik Hodgkin lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

	CA209205 Kohort B^a ve CA209039 (n = 95) (min takip: 12 ay)	CA209205 Kohort B^a (n = 80) (min takip: 12 ay)	CA209039 (n = 15) (min takip: 12 ay)
Objektif Yanıt Oranı; (%95 GA)	63 (%66); (56 - 76)	54 (%68); (56 - 78)	9 (%60); (32 - 84)
Tam Remisyon Oranı; (%95 GA)	6 (%6); (2 - 13)	6 (%8); (3 - 16)	0 (%0); (0 - 22)
Kısmi Remisyon Oranı; (%95 GA)	57 (%60); (49 - 70)	48 (%60); (48 - 71)	9 (%60); (32 - 84)
Stabil hastalık, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Medyan Yanıt Süresi (ay)^b (%95 GA)	13,1 (9,5 - TE)	13,1 (8,7 - TE)	12 (1,8 - TE)

Min, Maks	0 ⁺ - 23,1 ⁺	0 ⁺ - 14,2 ⁺	1,8 - 23,1 ⁺
Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	2	2,1	0,8
Min, Maks	0,7 - 11,1	1,6 - 11,1	0,7 - 4,1
Medyan İzlem Süresi (ay)	15,8	15,4	21,9
Aralık (ay)	1,9 - 27,6	1,9 - 18,5	11,2 - 27,6
12 ayda PFS oranı	57	55	69
(%95 GA)	(45 - 68)	(41 - 66)	(37 - 88)

“+” = Gizlenmiş bir gözlemi belirtmektedir.

^a Veriler sunulduğunda izlem devam etmekteydi.

^b Gizleme nedeniyle Kohort B’de yanıt süresi sınırlı olduğundan veriler stabil değildir.

TE = Tahmin edilemeyen

CA209205 çalışmasındaki Kohort B’ye ait daha uzun takip verileri (en az 20,5 ay) ve Kohort C’ye ait etkililik verileri aşağıda bulunan Tablo 19’da sunulmaktadır.

Tablo 19: CA209205 çalışmasının daha uzun olan takip periyodunda relaps sergileyen/refrakter klasik Hodgkin lenfoma görülen hastalarda güncellenmiş etkililik sonuçları

	CA209205 Kohort B^a	CA209205 Kohort C^a
Sayı (n) / minimum takip (ay)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7)^b
Objektif yanıt,	54 (%68); (56 - 78)	73 (%73); (63 - 81)
n (%); (%95 GA)		
Tam remisyon (CR),	10 (%13); (6 - 22)	12 (%12); (6 - 20)
n (%); (%95 GA)		
Kısmi remisyon (PR),	44 (%55); (44 - 66)	61 (%61); (51 - 71)
n (%); (%95 GA)		
Stabil hastalık, n (%)	17 (21)	15 (%15)
Tüm yanıt verenlerde yanıt süresi (ay)^c		
Medyan (%95 GA)	15,9 (7,8 - 20,3)	14,5 (9,5 - 16,6)
Aralık	0 ⁺ - 21 ⁺	(0 ⁺ - 16,8 ⁺)
CR’de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	20,3 (3,8 - TE)	14,5 (8,2 - TE)
Aralık	1,6 ⁺ - 21 ⁺	(0 ⁺ - 16,5 ⁺)
PR’de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	10,6 (6,8 - 18)	13,2 (9,4 - 16,6)
Aralık	0 ⁺ - 20,7 ⁺	(0 ⁺ - 16,8 ⁺)
Yanıta kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,2 (1,6 - 9,1)	2,1 (0,8 - 8,6)
Medyan takip süresi		
Ay (aralık)	22,7 (1,9 - 27,2)	16,2 (1,4 - 20,4)
Progresyonsuz sağkalım		
12. aydaki aralık (%95 GA)	51 (38 - 62)	49 (37 - 60)
18. aydaki aralık (%95 GA)	47 (35 - 59)	–
Genel sağkalım		

Medyan	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı
12. aydaki aralık (%95 GA)	95 (87 - 98)	90 (82 - 94)
18. aydaki aralık (%95 GA)	91 (82 - 96)	–

“+” Gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

a Veriler sunulduğu sırada takip devam etmekteydi.

b ASCT'nin yalnızca öncesinde brentuksimab vedotin alan Kohort C'deki (n = 33)

hastaların ORR'si %70

(%95 GA: 51 - 84), CR'si %15 (%95 GA: 5 - 32), PR'si %55 (%95 GA: 36 - 72) olarak belirlenmiştir.

Medyan yanı süresinin 13,2 ay olduğu tespit edilmiştir (%95 GA: 8,2 - TE)

c CR veya PR görülen gönüllüler için belirlenmiştir.

TE = tahmin edilebilir değildir.

CA209205 Kohort B'deki hastaların %22'sinde (53/243) başlangıçta B-semptomlar mevcuttu. Nivolumab tedavisi hastaların %88,7'sinde (47/53) B-semptomların hızla iyileşmesini sağladı ve iyileşmeye kadar geçen medyan süre 1,9 aydı.

CA209205 Cohort B'deki 80 hasta üzerinde yürütülen bir post-hoc analizde 37 hastanın önceki brentuksimab vedotin tedavisine yanıt vermemiş olduğu belirlenmiştir. Bu 37 hastada nivolumab tedavisi %59,5'lik (22/37) bir ORR ortaya çıkarmıştır. Önceki brentuksimab vedotin tedavisine yanıt vermemiş olan ve nivolumaba yanıt veren 22 hastada medyan yanıt süresi 18 aydır (6,6; mevcut değil).

Ayrıca, OKHN sonrasında relaps ya da progrese olan klasik Hodgkin lenfoma hastalarında nivolumabın etkililiği CA209205 ve CA209039 çalışmalarındaki toplam 258 hastada değerlendirilmiştir. Medyan yaş 34 bulunmuştur (aralık: 18-72). Hastaların çoğunluğu erkektir (%59) ve beyazdır (%86). Hastalar daha önce medyan 4 (aralık 2-15) sistemik rejim alırken %85'i daha önce 3 ya da daha fazla sistemik rejim almış ve %76'si daha önce brentuksimab vedotin kullanmıştır. Daha önce brentuksimab vedotin kullanmış olan 195 hastanın %17'si bu ilacı yalnızca OKHN'den önce, %78'i yalnızca OKHN'den sonra ve %5'i hem OKHN'den önce hem de OKHN'den sonra almıştır. Hastalar medyan 21 doz OPDIVO almıştır (aralık: 1-48) ve medyan tedavi süresi 10 aydır (aralık: 0-23 ay).

Etkililik sonuçları Tablo 20'de gösterilmektedir.

Tablo 20: Klasik Hodgkin Lenfoma'da OKHN'den Sonra Etkililik

CHECKMATE-205 ve CHECKMATE-039 (n=258)	
Genel Yanıt Oranı, n (%) (%95 GA)	179 (%69) (63- 75)
Tam Remisyon Oranı (%95 GA)	37 (%14) (10-19)
Kısmi Remisyon Oranı (%95 GA)	142 (%55) (49- 61)
Yanıtın Süresi (ay) Medyan ^{a,b} (%95 GA)	TE (12-TE)

Aralık	0+-23,1+
Yanıtta kadar geçen süre (ay)	
Medyan	2
Aralık	0,7-11,1

^aKaplan-Meier tahmini. Yanıt verenler arasında ilk yanıt tarihinden itibaren ölçülen DOR için ortalama takip süresi 6,7 ay olmuştur.

^bMedyan PR süresi 13,1 ay (%95GA: 9,5-TE) olmuştur. Medyan CR süresine ulaşılamamıştır.
TE: Tahmin Edilemedi

Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri

Nivolumab 3 mg/kg'nin metastatik veya rekürren SHBBK tedavisi için tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209141) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, histolojik olarak teyit edilmiş rekürren veya metastatik SHBBK (oral kavite, farenks, larenks), evre III/IV ve küratif amaçlı lokal tedaviye uygun olmayan (cerrahi veya kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın radyasyon tedavisi) ve platin bazlı tedavi rejimini alırken veya aldıktan sonraki 6 ay içinde hastalık progresyonu yaşamış ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan (18 yaş ve üstü) hastalar dahil edilmiştir.

Önceki platin bazlı tedavi adjuvan, neo-adjuvan, primer, rekürren veya metastatik ortamda uygulanmıştır. Hastalar tümör PD-L1 veya insan papilloma virüsü (HPV) durumundan bağımsız şekilde çalışmaya kaydedilmiştir. Deri ve tükürük bezinden kaynaklanan rekürren veya metastatik nazofarenks karsinomu, primer bölgesi bilinmeyen, tükürük bezi veya skuamöz olmayan histolojilerden kaynaklanan karsinom (örneğin mukozal melanom) veya aktif beyin metastazı ya da leptomeningeal metastazlar sergileyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tedavi uygulanmış ve kortikosteroidleri bırakmış ya da stabil veya azalan günlük < 10 mg prednizon eşdeğeri dozları almakta olan beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıca dönmüş olmaları durumunda uygun kabul edilmiştir.

Toplam 361 hasta 2 haftada bir 60 dakikalık sürede intravenöz yolla 3 mg/kg nivolumab (n = 240) veya araştırmacının seçimine bağlı 400 mg/m² yükleme dozu ve takiben haftada 250 mg/m² setuksimab (n = 15) veya haftada 40 ila 60 mg/m² metotreksat (n = 52) veya haftada 30 ila 40 mg/m² dosetaksel (n = 54) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, önceki setuksimab tedavisine göre basamaklandırılmıştır. Klinik fayda gözlemlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir. RECIST versiyon 1.1'e göre tümör değerlendirmeleri randomizasyondan 9 hafta sonra gerçekleştirilmiştir ve sonrasında 6 haftada bir gerçekleştirilmeye devam etmiştir. Nivolumab alan hastalarda, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere hastanın klinik fayda elde etmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda, araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST versiyon 1.1 ile tanımlanmış ilk progresyondan sonra tedaviye devam edilmesine izin verilmiştir. Primer etkililik sonlanma noktası OS olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçütleri araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS ve ORR'dir. Önceden tanımlanmış %1, %5 ve %10'luk tümör PD-

L1 ekspresyonu düzeylerine göre etkililiği değerlendirmek üzere önceden belirlenmiş ilave alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir.

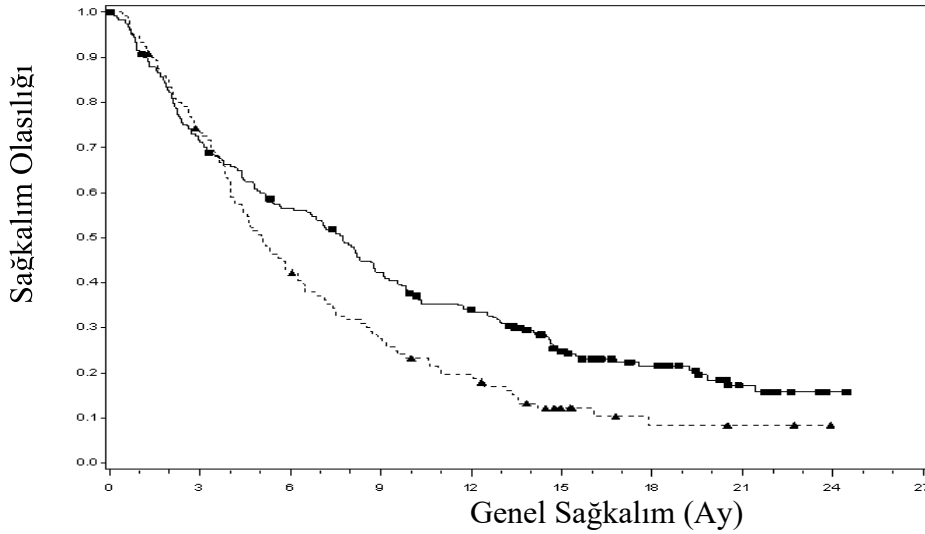
Randomizasyondan önce, tümör PD-L1 ekspresyonuna göre önceden planlanmış analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla sistematik olarak çalışma öncesi tümör doku örnekleri toplanmıştır. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Başlangıç özelliklerinin iki grupta genel olarak dengeli olduğu gözlenmiştir. Medyan yaşın 60 olduğu (aralık: 28 - 83) ve hastaların %31'inin ≥ 65 yaşında, %5'inin ≥ 75 yaşında, %83'ünün erkek, %83'ünün ise beyaz olduğu belirlenmiştir. Başlangıç ECOG performans durumu skorunun 0 (%20) veya 1 (%78) olduğu, hastaların %77'sinin önceden sigara kullanmış/halen kullanmakta olduğu, %90'ının Evre IV hastalığa sahip olduğu, %66'sının iki veya daha fazla lezyona sahip olduğu, %45, %34 ve %20'sinin sırasıyla daha önce 1, 2 veya 3 ya da daha fazla basamak sistemik tedavi görmüş olduğu, %25'inin ise HPV-16 durumunun pozitif olduğu belirlenmiştir.

Minimum izlem süresinin 11,4 ay olduğu çalışmada araştırmacının seçimine kıyasla nivolumaba randomize edilmiş olan hastalarda OS açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendiği ortaya konmuştur. OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 14'te gösterilmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 21'de sunulmaktadır.

Şekil 14: Kaplan-Meier OS Eğrileri (CA209141)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

Nivolumab

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Araştırmacının seçimi

121 88 51 32 22 9 4 3 0

—■— Nivolumab 3 mg/kg (olay: 184/240), medyan ve %95 GA: 7,72 (5,68 - 8,77)

--▲-- Araştırmacının seçimi (olay: 105/121), medyan ve %95 GA: 5,06 (4,04 - 6,24)

Tablo 21: Etkilik Sonuçları (CA209141)

	nivolumab (n = 240)		araştırmacının seçimi (n = 121)
Genel sağkalım			
Olaylar	184 (%76,7)		105 (%86,8)
Tehlike oranı ^a		0,71	
(%95 GA)		(0,55 - 0,9)	
p-değeri ^b		0,0048	
Medyan(%95 GA) (ay)	7,72 (5,68 - 8,77)		5,06 (4,04 - 6,24)
6 aylık oran (%95 GA)	56,5 (49,9 - 62,5)		43 (34 - 51,7)
12 aylık oran (%95 GA)	34 (28 - 40,1)		19,7 (13 - 27,3)
18 aylık oran (%95 GA)	21,5 (16,2 - 27,4)		8,3 (3,6 - 15,7)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	204 (%85)		104 (%86)
Tehlike oranı		0,87	
%95 GA		(0,69 - 1,11)	
p-değeri		0,2597	
Medyan(%95 GA) (ay)	2,04 (1,91 - 2,14)		2,33 (1,97 - 3,12)
6 aylık oran (%95 GA)	21 (15,9 - 26,6)		11,1 (5,9 - 18,3)
12 aylık oran (%95 GA)	9,5 (6 - 13,9)		2,5 (0,5 - 7,8)
Doğrulanmış objektif yanıt^c	32 (%13,3)		7 (%5,8)
(%95 GA)	(9,3 - 18,3)		(2,4 - 11,6)
Olasılık oranı (%95 GA)		2,49 (1,07 - 5,82)	
Tam yanıt (CR)	6 (%2,5)		1 (%0,8)
Kısmi yanıt (PR)	26 (%10,8)		6 (%5)
Stabil hastalık (SD)	55 (%22,9)		43 (%35,5)
Yanıta kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,1 (1,8 - 7,4)		2 (1,9 - 4,6)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	9,7 (2,8 - 20,3 ⁺)		4 (1,5 ⁺ - 8,5 ⁺)

a Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modelinden türetilmiştir.

b P değeri bir önceki setuksimab kullanımına göre basamaklandırılmış log-sıra testinden elde edilmiştir; karşılık gelen O'Brien-Fleming etkililik sınır anlamlılık düzeyi 0,0227'dir.

c Nivolumab grubunda tümör PD-L1 ekspresyonu < %1 olan 2 katılımcıda CR, 7 katılımcıda ise PR gözlenmiştir.

Ölçülebilir tümör PD-L1 ekspresyonu nivolumab grubundaki hastaların %67'sinde araştırmacının seçimi grubundaki hastaların ise %82'sinde belirlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinin \geq %1 (%55'e karşılık %62), \geq %5 (%34'e karşılık %43) veya \geq %10'luk (%27'ye karşılık %34) önceden tanımlanmış tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinin her birinde iki tedavi grubu (nivolumaba karşılık araştırmacının seçimi) arasında dengeli olduğu görülmüştür.

Nivolumab grubundaki önceden belirlenmiş tüm düzeylerde tümör PD-L1 ekspresyonuna sahip hastalar araştırmacının seçimi grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek iyileşmiş sağkalım olasılığı ortaya koymuştur. OS yararının boyutu $\geq \%1$, $\geq \%5$ veya $\geq \%10$ tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinde tutarlılık sergilemiştir (bkz. Tablo 22).

Tablo 22 : Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS (CA209141)

PD-L1 Ekspresyonu	Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS Olay sayısı (hasta sayısı)		Basamaklandırılmamış Tehlike Oranı (%95 GA)
	nivolumab	araştırmacının seçimi	
< %1	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54 - 1,29)
$\geq \%1$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37 - 0,77)
$\geq \%5$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32 - 0,8)
$\geq \%10$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34 - 0,95)

Valide edilmemiş bir yöntemin kullanıldığı bir keşifsel post-hoc analizde hem tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu hem de tümörle ilişkili bağışıklık hücresi (TAIC) PD-L1 ekspresyonu, araştırmacının seçimine kıyasla nivolumabla elde edilen tedavi etkisinin boyutu açısından analiz edilmiştir. Bu analiz yalnızca tümör hücresi PD-L1 ekspresyonunun değil, aynı zamanda TAIC PD-L1 ekspresyonunun da araştırmacının tercihinin kıyasla nivolumabdan yarar elde edilmesi ile ilişkili gibi görüldüğünü göstermiştir (bkz. Tablo 23). Alt gruptaki hasta sayılarının az olması ve analizin keşifsel yapısı nedeniyle bu verilerden yola çıkılarak herhangi bir kesin sonuca varılması mümkün değildir.

Tablo 23: Tümör hücresi ve TAIC PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik (CA209141)

	Medyan OS ^a (ay)		Medyan PFS ^a (ay)		ORR (%)	
	HR ^b (%95 GA)		HR ^b (%95 GA)		(%95 GA) ^c	
	nivolumab araştırmacının seçimi		nivolumab araştırmacının seçimi		nivolumab araştırmacının seçimi	
PD-L1 $\geq \%1$, PD-L1+ TAIC bol^d (61 nivolumab, 47 araştırmacının seçimi)	9,1 0,43	4,6 (0,28 - 0,67)	3,19 0,48	1,97 (0,31 - 0,75)	19,7 (10,6 - 31,8)	0 (0 - 7,5)

PD-L1 ≥%1, PD-L1+ TAIC seyrek^d (27 nivolumab, 14 araştırmacının seçimi)	6,67 0,89	4,93 (0,44 - 1,8)	1,99 0,93	2,04 (0,46 - 1,88)	11,1 (2,4 - 29,2)	7,1 (0,2 - 33,9)
PD-L1 < %1, PD-L1+ TAIC bol^d (43 nivolumab, 25 araştırmacının seçimi)	11,73 0,67	6,51 (0,38 - 1,18)	2,1 0,96	2,73 (0,55 - 1,67)	18,6 (8,4 - 33,4)	12 (2,5 - 31,2)
PD-L1 < %1, PD-L1+ TAIC seyrek^d (27 nivolumab, 10 araştırmacının seçimi)	3,71 1,09	4,85 (0,5 - 2,36)	1,84 1,91	2,12 (0,84 - 4,36)	3,7 (<0,1 - 19)	10 (0,3 - 44,5)

a OS ve PFS Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

b Alt grupların her birindeki tehlike oranı tedavinin tek eşdeğişken olduğu bir Cox orantılı tehlikeler modelinden elde edilmiştir.

c Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanan ORR'ye ilişkin güven aralığı.

d Tümör mikro-ortamındaki PD-L1+ TAIC kalitatif şekilde değerlendirilmiştir ve patoloğ değerlendirmeleri temelinde "çok sayıda", "orta" ve "seyrek" şeklinde nitelenmiştir. "Çok sayıda" ve "orta" grupları "bol" grubu altında bir araya getirilmiştir.

Araştırmacı tarafından değerlendirilen primer hastalığın orofarengeal kanser olduğu hastalar HPV açısından test edilmiştir (p16 immünohistokimya [IHC] ile belirlenmiştir). OS yararı HPV durumundan (HPV-pozitif: HR = 0,63; %95 GA: 0,38 – 1,04, HPV-negatif: HR = 0,64; %95 GA: 0,4 – 1,03 ve HPV-bilinmiyor: HR = 0,78; %95 GA: 0,55 – 1,1) bağımsız şekilde gözlenmiştir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO'lar) EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 ve 3 seviyeli EQ-5D kullanılarak değerlendirilmiştir. Nivolumabla tedavi uygulanan hastalar 15 haftalık izlem sırasında stabil PRO'lar sergilerken, araştırmacının seçimi grubuna ayrılanlar işlev görme (örneğin fiziksel, görev, sosyal) ve sağlık durumu açısından anlamlı düşüşler ve yanı sıra semptomatolojide (örneğin bitkinlik, dispne, iştah kaybı, ağrı, duyuusal problemler, sosyal temas problemleri) artış sergilemiştir. PRO verileri açık etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalıdır ve dolayısıyla dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) olan Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK)

CA209142 çalışması, lokal olarak tespit edilmiş dMMR veya MSI-H mKRK görülen ve floropirimidin bazlı, oksaliplatin bazlı veya irinotekan bazlı kemoterapi ile uygulanan tedavi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu yaşamış hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olan çok merkezli, randomize olmayan, çoklu paralel kohortlu, açık etiketli bir çalışmadır. Kilit uygunluk kriterleri metastatik hastalık için daha önce en az bir basamak tedavi uygulanmış olması, ECOG performans durumunun 0 veya 1 olması ve şunların gözlenmemesidir: aktif beyin metastazları, aktif otoimmün hastalık veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumlar.

Tek ajanlı OPDIVO MSI-H mKRK kohortuna kaydedilen hastalar 2 haftada bir intravenöz infüzyonla (IV) 3 mg/kg OPDIVO almıştır. OPDIVO + ipilimumab MSI-H mKRK kohortuna kaydedilen hastalar 4 doz süresince 3 haftada bir IV yolla 3 mg/kg OPDIVO ve 1 mg/kg ipilimumab ve bunu takiben 2 haftada bir tek ajan olarak IV yolla 3 mg/kg OPDIVO almıştır. Tedavi her iki kohort da kabul edilemez toksisiteye veya radyografik progresyona kadar devam etmiştir.

Tümör değerlendirmeleri ilk 24 hafta süresince 6 haftada bir ve sonrasında 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Etkililik sonucu ölçütleri bağımsız bir radyografik inceleme komitesi (IRRC) tarafından Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1) kullanılarak belirlenen genel yanıt oranını (ORR) ve yanıt süresini (DOR) içermiştir.

Toplam 74 hasta tek ajanlı MSI-H mKRK OPDIVO kohortuna kaydedilmiştir. Medyan yaşın 53 olduğu (aralık: 26-79) ve hastaların %23'ünün ≥ 65 yaşında, %5'inin ≥ 75 yaşında, %59'unun erkek, %88'inin ise beyaz olduğu belirlenmiştir. Başlangıçtaki ECOG performans durumu 0 (%43), 1 (%55) veya 3 (%1,4) olarak belirlenmiştir ve hastaların %36'sında Lynch Sendromu görüldüğü bildirilmiştir. 74 hastanın %72'sine daha önce bir floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan tedavisi uygulanmıştır ve hastaların %7, %30, %28, %19 ve %16'sı daha önce metastatik hastalık için sırasıyla 0, 1, 2, 3 veya ≥ 4 basamak tedavi görmüştür ve hastaların %42'si bir anti-EGFR antikor almıştır.

Toplam 119 hasta OPDIVO + ipilimumab MSI-H mKRK kohortuna kaydedilmiştir. Medyan yaşın 58 olduğu (aralık: 21-88) ve hastaların %32'sinin ≥ 65 yaşında, %9'unun ≥ 75 yaşında, %59'unun erkek, %92'sinin ise beyaz olduğu belirlenmiştir. Başlangıçtaki ECOG performans durumu 0 (%45) ve 1 (%55) olarak belirlenmiştir ve hastaların %29'unda Lynch Sendromu görüldüğü bildirilmiştir. 119 hastanın %69'una daha önce bir floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan tedavisi uygulanmıştır ve hastaların %10, %40, %24 ve %15'i daha önce metastatik hastalık için sırasıyla 1, 2, 3 veya ≥ 4 basamak tedavi görmüştür ve hastaların %29'u bir anti-EGFR antikor almıştır.

Bu tek kollu kohortların her birine ait etkililik sonuçları Tablo 24'te sunulmaktadır.

Tablo 24: Etkililik Sonuçları – CA209142

	OPDIVO MSI-H/dMMR Kohortu	
	Tüm Hastalar (n=74)	Önceki Tedavi (Floropirimidin, Oksaliplatin ve İrinotekan) (n=53)
Objektif Yanıt Oranı (IRRC); n (%)	24 (%32)	15 (%28)
(%95 GA) ^a	(22 - 44)	(17 - 42)

Tam Yanıt (%)	2 (%2,7)	1 (%1,9)
Kısmi Yanıt (%)	22 (%30)	14 (%26)
Yanıt Süresi		
Yanıt süresi ≥ 6 ay olanların oranı	%63	%67
Yanıt süresi ≥ 12 ay olanların oranı	%38	%40

a Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

b Monoterapi kohortunda yanıt sergilemeye devam eden 20 hastanın %55'i yanıtın başladığı tarihten itibaren 12 aydan daha kısa süre takip edilmiştir.

Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom

Nivolumab 240 mg monoterapisinin, rezeke edilemeyen, ilerlemiş, rekürren ya da metastatik özofagus skuamöz hücreli karsinom (ÖSHK) tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği, randomize aktif kontrollü, açık etiketli faz 3 çalışmada (ONO-4538-24/CA209473) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, en az bir floropirimidin ve platin bazlı kombinasyon rejimine refrakter veya intoleransı olan yetişkin hastalar (20 yaş veya üstü) dahil edilmiştir ve hastalar, tümör PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak kaydedilmiştir. Taksan tedavisine refrakter ya da intoleransı olan hastalar, semptomatik ya da tedavi gerektiren beyin metastazları, otoimmün hastalığı, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları bulunanlar ile yemek borusuna bitişik organlarda (örn. aort veya solunum yolu) belirgin tümör invazyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 419 hasta, ya her 2 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 240 mg nivolumab tedavisine (n=210) ya da araştırmacının tercih edeceği bir taksan kemoterapisine [her 3 haftada bir intravenöz yoldan 75 mg/m² dosetaksel (n=65) veya her 6 hafta boyunca haftada bir kez intravenöz yoldan 100 mg/m² paklitaksel uygulaması ve ardından 1 hafta ara şeklinde] 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, lokasyona (dünyanın geri kalanı veya Japonya), metastazlı organ sayısına (≤ 1 veya ≥ 2) ve tümör PD-L1 ekspresyonuna ($\geq 1\%$ veya $< 1\%$ veya belirsiz) göre katmanlandırılmıştır. Tedaviye, araştırmacı tarafından RECIST versiyon 1.1'e göre değerlendirilen hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmiştir. 1 yıl boyunca her 6 haftada bir, bundan sonra her 12 haftada bir tümör değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Hızlı progresyon olmayan, araştırmacı tarafından değerlendirilen fayda, tedaviye tolerans, stabil performans durumu ve progresyondan sonraki tedavinin hastalık progresyonu ile ilişkili ciddi komplikasyonların (örn. beyin metastazı) önlenmesine yönelik herhangi bir acil müdahaleyi geciktirmeyeceği nivolumab alan hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen ilk progresyondan sonra tedaviye izin verilmiştir. Primer etkililik sonucu ölçütü OS idi. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçütleri araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve PFS idi. Önceden belirlenmiş %1 düzeyindeki tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililiği değerlendirmek üzere önceden tanımlanmış ek alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Başlangıç özellikleri iki grup arasında genellikle dengeliydi. Medyan yaş 65 yaştı (aralık: 33 ila 87 yaş), %53'ü ≥ 65 yaşında, %10'u ≥ 75 yaşında, %87'si erkek, %96'sı Asyalı ve %4'ü beyazdı. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%50) ya da 1'di (%50).

Minimum 17,6 ay takipte, çalışma araştırmacının tercih ettiği taksan kemoterapisine kıyasla nivolumaba randomize edilen hastalar için OS'de istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sergilemiştir. Etkililik sonuçları Tablo 25 ve Şekil 15'te gösterilmiştir.

Kemoterapi koluna (15/209, %7,2) kıyasla nivolumab kolundaki hastalarda ilk 2,5 ayda daha yüksek oranda (32/210, %15,2) ölüm meydana gelmiştir. Erken ölümlerle ilişkili hiçbir spesifik faktör tanımlanamamıştır.

Tablo 25: Etkililik sonuçları (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	araştırmacının seçimi (n = 209)
Genel sağkalım^a		
Olaylar (%)	160 (%76)	173 (%83)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
p-değeri ^c	0,0189	
Medyan (%95 GA) (months)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Objektif Yanıt Oranı^{d,e}		
(%95 GA)	33 (%19,3)	34 (%21,5)
(%95 GA)	(13,7; 26)	(15,4; 28,8)
Tam yanıt	1 (%0,6)	2 (%1,3)
Kısmi yanıt	32 (%18,7)	32 (%20,3)
Stabil hastalık	31 (%18,1)	65 (%41,1)
Medyan yanıt süresi (%95 GA) (aylar)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Progresyonsuz Sağkalım^a		
Olaylar (%)	187 (%89)	176 (%84)
Medyan (%95 GA) (aylar)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3; 4,2)
Tehlike oranı (%95 GA) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a ITT analizine dayanarak.

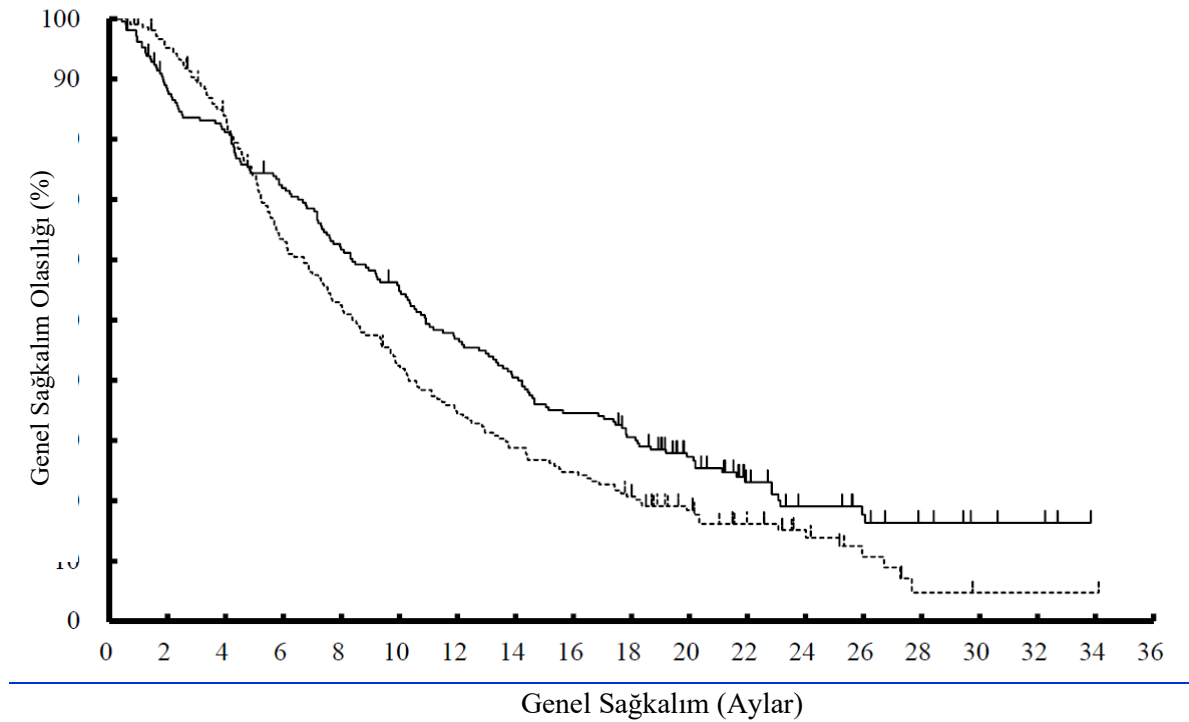
^b Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modeline dayanarak.

^c Basamaklandırılmış log sıra testine dayanarak.

^d Yanıtı Değerlendirilebilir Grup (RES) analizine dayanarak; nivolumab grubunda n=171 ve araştırmacının seçimi olan grupta n=158.

^e Anlamlı değil, p-değeri 0,6323.

Şekil 15: Kaplan-Meier OS eğrileri (ONO-4538-24/CA209473)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

Nivolumab

210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Araştırmacının seçimi																		
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

—— Nivolumab - - - - - Araştırmacının seçimi

419 hastanın %48'inde tümör PD-L1 ekspresyonu $\geq 1\%$ 'di. Hastaların kalan %52'sinde tümör PD-L1 ekspresyonu $< 1\%$ 'di. OS için tehlike oranı (HR), tümör PD-L1 pozitif alt grubunda, nivolumab ve araştırmacının seçimi olan taksan kemoterapi kolları için sırasıyla 10,9 ve 8,1 ay medyan sağkalım süresi ile 0,69'du (%95 GA: 0,51, 0,94). Tümör PDL-1 negatif ÖSHK alt grubunda, nivolumab ve kemoterapi kolları için sırasıyla 10,9 ve 9,3 ay medyan sağkalımlarla OS için HR 0,84 (%95 GA: 0,62, 1,14) idi.

Yaşlı hastalarda güvenilirlik ve etkililik

Yaşlı hastalarla (≥ 65 yaş) daha genç hastalar (< 65 yaş) arasında güvenilirlik veya etkililik yönünden genel bir fark bildirilmemiştir. 75 yaş ve üzeri KHDAK, SHBBK ve Adjuvan Melanom hastalarından elde edilen veriler bu popülasyonda sonuç çıkarmak açısından çok sınırlıdır. 65 yaş ve üzeri cHL hastalarından elde edilmiş olan veriler bu popülasyonla ilgili bir çıkarımda bulunmak için yeterli değildir. mKRK hastalarından elde edilen veriler, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek amacıyla yeterli sayıda 65 yaş ve üzerindeki hastayı içermemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, malignant solid tümörlerde, malignant lenfoid doku neoplazmalarında ve malignant merkezi sinir sistemi neoplazmalarında pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında nivolumab ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların sunulması zorunluluğunu ötelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Yeterli veri mevcut değildir.

Dağılım:

Yeterli veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Nivolumabın metabolik yolağı karakterize edilmemiştir. Tamamen insan IgG4 monoklonal antikoru olan nivolumabın, endojen IgG ile aynı şekilde katabolik yollar aracılığıyla küçük peptidlere ve amino asitlere bozunması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Nivolumabın klirensi (CL) zaman içinde azalmaktadır ve başlangıç değerlerine göre meydana gelen ortalama maksimal azalma (% varyasyon katsayısı [%CV]) %26'dır (%32,6) ve bu, metastatik tümörlere sahip hastalarda 7,91 mL/saatlik (%46) bir geometrik ortalama kararlı durum klirensi (CL_{ss}) (%CV) ortaya çıkarmaktadır; CL_{ss}'deki düşüş klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. Kararlı durumda metastatik melanom hastalarındakine kıyasla melanomun tamamen rezeke edilmiş olduğu hastalarda geometrik ortalama popülasyon klirensi %24 daha düşük olduğundan, bu hastalarda nivolumabın klirensi zaman içinde azalmamaktadır.

Kararlı durumda geometrik ortalama dağılım hacmi (Vd) (%CV) 6,6 L'dir (%24,4), geometrik ortalama eliminasyon yarı ömrü ise (t1/2) 25 gündür (%55,4). 2 haftada bir 3 mg/kg dozunda uygulandığında nivolumabın kararlı durum konsantrasyonlarına 12. haftada ulaşılmıştır ve sistemik birikim yaklaşık 4 kat olmuştur.

30 dakikalık bir infüzyonun ardından öngörülen nivolumab maruziyeti 60 dakikalık bir infüzyonun ardından gözlenenle karşılaştırılabilir niteliktedir.

Nivolumabın klirensi (CL) artan vücut ağırlığı ile birlikte artmıştır. Vücut ağırlığına göre normalize edilmiş doz, geniş bir vücut ağırlığı aralığında (34-162 kg), aşağı yukarı tek düze bir kararlı durum dip konsantrasyonu ortaya çıkarmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Nivolumabın farmakokinetiği 0,1 ila 10 mg/kg'lık doz aralığında doğrusaldır.

cHL hastalarında nivolumab CL, KHDAK'ne göre yaklaşık %32 daha düşük olmuştur. Adjuvan Melanom hastalarında, ilerlemiş melanoma kıyasla nivolumab başlangıç CL yaklaşık %40 daha düşüktü ve kararlı durum CL yaklaşık %20 daha düşüktü. Mevcut güvenilirlik verilerine göre, CL'deki bu azalmalar klinik olarak anlamlı değildi.

İpilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO:

Nivolumab 1 mg/kg, ipilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde uygulandığında, nivolumab CL değeri %29, ipilimumab CL değeri %9 artmış ve bu artış klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Nivolumab 3 mg/kg, ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde uygulandığında, nivolumab CL değeri %1 artmış ve ipilimumab CL değeri %1,5 azalmış ve bu değişiklikler klinik olarak anlamlı görülmemiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, nivolumabın CL değeri anti-nivolumab antikollarının varlığında %20 artmış ve ipilimumabın CL değeri anti-ipilimumab antikollarının varlığında %5,7 artmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Popülasyon FK analizinde nivolumab CL'sinde yaş, cinsiyet, ırk, solid tümör tipi, tümör boyutu ve hepatik yetmezliğe dayanarak herhangi bir fark tespit edilmemiştir. ECOG durumu, başlangıç glomerüler filtrasyon hızı (GFR), albümin, kilo ve hafif karaciğer yetmezliği nivolumab CL'sini etkilese de, bu etki klinik olarak anlamlı değildi.

Nivolumabın klasik Hodgkin lenfoma hastalarındaki CL'sinin KHDAK'li hastalardakine kıyasla yaklaşık %32 daha düşük olduğu belirlenmiştir. Mevcut güvenilirlik verileri göz önünde bulundurulduğunda CL'deki bu azalma klinik açıdan anlamlı görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Popülasyon FK analizlerinde böbrek yetmezliğinin nivolumab CL'si üzerindeki etkisi normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalara kıyasla (GFR \geq 90 mL/dakika/1,73 m²; n = 342) hafif (GFR < 90 ve \geq 60 mL/min/1,73 m²; n = 379), orta (GFR < 60 ve \geq 30 mL/min/1,73 m²; n = 179) veya şiddetli (GFR < 30 ve \geq 15 mL/dak/1,73 m²; n = 2) böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar arasında nivolumab CL'sinde klinik olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyonla ilgili bir sonuç çıkaramayacak kadar sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Bir popülasyon FK analizinde karaciğer yetmezliğinin nivolumab CL'si üzerindeki etkisi normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla (toplam bilirubin ve $AST \leq ULN$; $n = 804$) hafif karaciğer yetmezliği (Ulusal Kanser Enstitüsünün hepatik fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlandığı şekilde toplam bilirubin $> 1 \times$ ila $1,5 \times ULN$ veya $AST > ULN$; $n = 92$) olan hastalarda değerlendirilmiştir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarla normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar arasında nivolumab CL'sinde klinik olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir. Nivolumab, orta (toplam bilirubin $> 1,5 \times$ ila $3 \times$ üst normal sınır [ULN] ve herhangi bir AST) veya şiddetli (toplam bilirubin $> 3 \times ULN$ ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Nivolumabın karsinogenisitesinin veya genotoksisitesinin değerlendirilmesi için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Nivolumabla üreme çalışmaları yapılmamıştır. Maymunlar üzerinde gerçekleştirilen 1 aylık veya 3 aylık tekrarlı doz toksikolojisi çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde dikkat çekici etkiler ortaya çıkmamıştır; fakat bu çalışmalarda hayvanların çoğu cinsel açıdan olgun değildir.

PD-L1 sinyal blokajının, murin gebelik modellerinde fetüste toleransı bozduğu ve fetal kaybı arttırdığı gösterilmiştir. Nivolumabın prenatal ve postnatal gelişim üzerindeki etkileri, ilk trimesterdeki organogenez başlangıcından doğuma kadar haftada iki kez nivolumab alan maymunlarda, 3 mg/kg nivolumab klinik dozu alanlarda gözlemlenen 8 veya 35 kat daha fazla maruziyet düzeylerinde değerlendirilmiştir (EAA'ya göre). Fetal kayıplarda doza bağlı bir artış ve üçüncü trimesterden başlayarak neonatal mortalitede artış olmuştur.

Nivolumab tedavisi alan dişilerin kalan yavruları planlanmış bitişe kadar sağ kalmış olup, tedaviyle ilişkili klinik belirtiler, normal gelişimde değişiklik, organ-ağırlık etkileri veya gözle görülür veya mikroskopik patolojik değişiklikler olmamıştır. Büyüme indekslerinin sonuçları ile teratojenik, nörodavranışsal, immünolojik ve klinik patoloji parametreleri 6 aylık postnatal dönem boyunca kontrol grubuyla benzer olmuştur. Ancak, etki mekanizmasına dayanarak, nivolumaba fetal maruziyet, immün ilişkili bozukluklar geliştirme veya normal immün yanıtı değiştirme riskini artırabilir, PD-1 nakavt farelerde immün ilişkili bozukluklar bildirilmiştir.

Hayvan modellerinde, PD-1 sinyallemesinin inhibisyonu, bazı enfeksiyonların şiddetini ve enflamatuvar yanıtları arttırmıştır. M. tuberculosis ile enfekte PD-1 reseptörü devre dışı bırakılmış fareler, yabancıl tip kontrollere kıyasla, bu hayvanlarda artan bakteriyel proliferasyon ve enflamatuvar yanıtlarla korelasyon gösteren belirgin şekilde azalmış sağkalım sergilemektedir. PD-1 reseptörü devre dışı bırakılmış farelerde de lenfositik koriyomenenjit virüsüyle enfeksiyonu takiben sağkalımın azaldığı görülmüştür.

Nivolumab ile fertilité çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum klorür
Mannitol (E421)
Pentetik asit
Polisorbat 80

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. OPDIVO, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:
36 ay

Açıldıktan sonra:

- Mikrobiyolojik nedenlerle, açılan tıbbi ürün derhal infüze edilmeli ya da seyreltilerek infüze edilmelidir.

Hemen kullanılmaması halinde OPDIVO'nun ışıktan korunduğunda 2°C ila 8°C'de kimyasal ve fiziksel kullanım içi stabilitesinin 24 saat, oda ışığı altında 20°C-25°C'de ise en fazla 8 saat olduğu gösterilmiştir (toplam 24 saatlik sürenin bu 8 saatlik periyoduna ürünün uygulandığı periyod dahildir).

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).
Dondurmayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Hazırlanan çözeltinin saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpası (bütül kauçuk) ve koyu mavi geçme kapağı (alüminyum) olan 10 mL flakonda (Tip 1 cam) 10 mL konsantre. Ambalaj boyutu 1 flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama aşaması, özellikle asepsi ile ilgili, iyi uygulamalara ilişkin kurallara uygun olarak, eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmelidir.

Hazırlama ve uygulama

Dozun hesaplanması

Nivolumab monoterapisi:

Hasta için reçete edilen doz mg/kg cinsinden verilir. Reçete edilen bu doza dayanılarak uygulanacak toplam doz hesaplanır. Hastaya tam doz uygulanabilmesi için birden fazla OPDIVO flakonu gerekli olabilir.

- Mg olarak toplam OPDIVO dozu = kg olarak hastanın ağırlığı x mg/kg olarak reçete edilen doz.
- Dozun hazırlanması için OPDIVO konsantresinin hacmi (ml) = 10'a bölünmüş olarak, toplam doz (mg) (OPDIVO konsantresinin dozu 10 mg/mL'dir).

Nivolumab monoterapisi (sadece metastatik kolorektal kanser için) veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (monoterapi fazı için):

Hasta için reçete edilen doz, endikasyona bağlı olarak vücut ağırlığından bağımsız olarak verilen 240 mg veya 480 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2).

İnfüzyonun hazırlanması

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır.

OPDIVO, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

- **Seyreltme yapılmaksızın** uygun bir steril enjektör kullanılarak bir infüzyon kabına aktarıldıktan sonra; veya
- 1 mg/mL kadar düşük konsantrasyonlara **seyreltikten sonra**. Nihai infüzyon konsantrasyonu 1 ila 10 mg/mL arasında olmalıdır. OPDIVO konsantresi aşağıdakilerle seyreltilir:
 - 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya
 - 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1:

- OPDIVO konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. Flakonları çalkalamayın. OPDIVO konsantresi, berrak ila opak, renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Çözelti bulanıksa, rengi bozulmuşsa veya birkaç yarı saydam ila beyaz partikül dışında partikül madde içeriyorsa flakonu atın.
- Uygun steril bir şırınga kullanılarak gerekli hacimde OPDIVO konsantresi alınır.

AŞAMA 2:

- Konsantreyi, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya polyolefin) aktarın.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlarken kolaylık sağlaması açısından konsantre materyal uygun miktarda 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisi içeren önceden doldurulmuş kullanıma hazır bir torba içine doğrudan aktarılabilir.
- Elinizde döndürülerek infüzyonu nazikçe karıştırın. Çalkalamayın.

Uygulama

OPDIVO infüzyonu intravenöz "push" veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

OPDIVO infüzyonu 60 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır.

OPDIVO infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için farklı bir infüzyon hattı kullanılır.

Bir infüzyon seti ve in-line, steril, pirojenik olmayan, proteinlere bağlanma oranı düşük bir filtre kullanılır (por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre).

OPDIVO infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC kaplar
- Polyolefin kaplar

- Cam şişeler
- PVC infüzyon setleri
- Por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre olan polietersülfon membranlara sahip in-line filtreler

OPDIVO dozunu uyguladıktan sonra, infüzyon hattı 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile yıkanır.

Bertaraf:

İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak Mah. Dereboyu Cad. Bilim Sok. Sun Plaza No:5 Kat: 17
Sarıyer-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/256

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ