

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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.

4 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

Rezeke edilemeyen lokal ileri evre veya metastatik malign melanomu olan ECOG PS 0-1 olan, daha önce PD-1 ve PD-L1 inhibitör tedavisi kullanmamış, birinci basamak kemoterapiyi takiben hastalık progresyonu göstermiş hastaların tedavisinde progresyona kadar kullanımı 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.

Klasik Hodgkin Lenfoma (cHL)

OPDIVO, nüks veya refrakter klasik Hodgkin Lenfoma görülen yetişkin hastalarda otolog kök hücre naklinin (OKHN) ve brentuksimab vedotin tedavisinden sonra 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/PDL 1 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, oksaliplatin 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.

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 gözlemlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından artık tolere edilemeyinceye 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.

Adjuvan tedavi için OPDIVO ile tedavi süresi maksimum 12 aydır.

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 1’de açıklanmaktadır. İmmün bağlantılı advers reaksiyonların yönetimiyle ilgili ayrıntılı kılavuzlar bölüm 4.4’te yer almaktadır.

Tablo 1: OPDİVO için önerilen tedavi değişiklikleri

| İmmün bağlantılı advers reaksiyonlar | Şiddet | Tedavi değişikliği |
|--|---|---|
| İmmün bağlantılı pnömoni | Derece 2 pnömoni | Semptomlar iyileşene, radyografik anomaliler düzelene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO dozuna ara verilir. |
| | Derece 3 veya 4 pnömoni | OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir. |
| İmmün bağlantılı kolit | Derece 2 diyare veya kolit | Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir. |
| | Derece 3 diyare veya kolit | Semptomlar iyileşene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir. |
| | Derece 4 diyare veya kolit | OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir. |
| İmmün bağlantılı 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 OPDİVO tedavisine ara verilir. |
| | AST, ALT veya toplam Bilirubin’de Derece 3 veya 4 yükselme | OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir. |
| İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu | Kreatinin düzeylerinde Derece 2 veya 3 yükselme | Kreatinin başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir. |
| | Kreatinin düzeyinde Derece 4 yükselme | OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir. |

Tablo 1: OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

| | | |
|--|--|--|
| İmmün bağlantılı 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 ^a ile birlikte OPDIVO tedavisine devam edilmelidir. |
| | Grade 4 hipotiroidizm Grade 4 hipertiroidizm Grade 4 hipofizit Grade 3 or 4 adrenal yetmezlik Grade 4 diyabet | OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir. |
| İmmün bağlantılı 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 bağlantılı 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 düşürülebilmesi | Tedavi kalıcı olarak kesilir. |

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

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

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

Bir gecikmenin ardından doza yeniden başlandığı takdirde, OPDIVO hastanın bireysel değerlendirmesi temel alınarak 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 Bölüm 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. 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.

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

Nivolumab, immün bağlantılı 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 bağlantılı advers reaksiyonlar için, etiyolojiyi 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 immünosupresif tedavi eklenmelidir.

Hasta, immünosupresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünosupresif tedavileri alırken OPDIVO tedavisi yeniden başlatılmamalıdır. İmmünosupresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktik antibiyotikler kullanılmalıdır.

Herhangi bir şiddette immün bağlantılı advers reaksiyonun tekrarlaması veya yaşamı tehdit eden herhangi bir immün bağlantılı reaksiyon görülmesi durumunda, OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı pnömonit

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 tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Derece 2 (semptomatik) pnömonit için, 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı kolit

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. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

Derece 4 diyare ya da kolit için, 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 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Derece 2 diyare ya da kolit için, 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 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı hepatit

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 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 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 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

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 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 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 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı endokrinopatiler

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 etiyoloji belirlenene dek, endokrinopati belirti ve semptomlarının immün bağlantılı olduğu kabul edilmelidir.

Semptomatik hipotiroidizm için, nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde tiroid hormon replasmanına başlanmalıdır. Semptomatik hipertiroidizm için, 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 tedavisi yeniden başlatılabilir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için tiroid fonksiyonu sürekli şekilde izlenmelidir.

Yaşamı tehdit eden hipertiroidizm veya hipotiroidizm durumunda nivolumab tedavisine kalıcı olarak son verilmelidir.

Semptomatik Derece 2 adrenal yetmezlik için, nivolumab tedavisine ara verilmeli ve gerektiği şekilde fizyolojik kortikosteroid replasmanına başlanmalıdır. Ciddi (Derece 3) veya yaşamı tehdit eden (Derece 4) adrenal yetmezlik durumunda, 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 hipofiz için, 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 tedavisi yeniden başlatılabilir. Yaşamı tehdit eden (Derece 4) hipofiz durumunda, nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Uygun hormon replasmanının kullanıldığından emin olmak için hipofiz fonksiyonu ve hormon düzeyleri sürekli şekilde izlenmelidir.

Semptomatik diyabet için, 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 tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

İmmün bağlantılı deri advers reaksiyonları

Nivolumab tedavisi ile immün bağlantılı olabilen şiddetli döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Derece 3 döküntü görülürse OPDIVO dozuna ara verilmeli, Derece 4 döküntüde 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 tedavisi kesilmelidir ve hasta değerlendirme ve tedavi için uzman bir üniteye yönlendirilmelidir. Hastada 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 bağlantılı advers reaksiyonlar

Aşağıdaki immün bağlantılı advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda 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 vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

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 tedavisi duraklatılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2) ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

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.

İnfüzyon reaksiyonları

Klinik çalışmalarda ciddi veya yaşamı tehdit eden infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ciddi ya da yaşamı tehdit edici infüzyon reaksiyonu durumunda, nivolumab infüzyonu sonlandırılmalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Hafif veya orta şiddetli infüzyon reaksiyonları görülen hastalara 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 immünosupresif alan hastalar 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.

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 antikor veya ilaç dahil) daha önce tedavi uygulanmış hastalar 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 immünoşpresan tedaviler alan hastalar KHDAK klinik çalışmalarına alınmamıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Bu hastalara ait veri bulunmadığından, nivolumab, hastaya özel dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinin ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Doktorlar nispeten kötü prognostik özelliklere ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedavi başlatmadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır. Non-skumöz KHDAK'de dosetaksele 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 ya da beyin metastazı öyküsü olan, aktif otoimmün hastalığı ya da sistemik immünoşpresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar, pivot RHK çalışmasına dahil edilmemiştir (bkz. Bölümler 4.5 ve 5.1). Verilerin olmadığı durumlarda 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. 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 ölümle 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 immüno-supresyon 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 değerlendirilmesi 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 dozetaksele 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 immüno-supresyon 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.

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.

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 immunojenite riski söz konusudur. Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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 bağlantılı 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

Güvenlilik profilinin özeti

Monoterapi halinde kullanılan nivolumab

Çeşitli tümör tiplerinde nivolumab 3 mg/kg monoterapisi ile yapılan çalışmaların (n = 2578) birleştirilmiş veri setinde minimum takip aralığı 2,3 ila 28 ay olup, en yaygın (\geq %10) yan etki yorgunluk (%30), döküntü (%17), prurit (%13), diyare (%13) ve bulantı (%12). Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetliydi (Derece 1 veya 2). KHDAK'de minimum 24 aylık bir izleme herhangi yeni bir güvenlik 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), prurit (%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 = 2578)) birleştirilmiş veri setinde bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 2'de 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 $<$ 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila $<$ 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar

| | |
|--|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | |
| Yaygın: | Üst solunum yolu enfeksiyonu |
| Yaygın olmayan: | Pnömoni ^a , bronşit |
| (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 | |
| Çok yaygın: | Nötropeni ^{a,b} |
| Yaygın olmayan: | Eozinofili |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | |
| Yaygın: | İnfüzyonla ilişkili reaksiyon ^c , aşırı duyarlılık ^c |
| Seyrek: | Anafilaktik reaksiyon ^c |
| Bilinmiyor: | Solid organ nakli reddi ^h |
| Endokrin hastalıkları | |
| Yaygın: | Hipotiroidizm, hipertiroidizm |
| Yaygın olmayan: | Adrenal yetmezlik, hipopituitarizm, hipofizit, tirodit, diyabet, diyabetik ketoasidoz |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | |

| | |
|--|--|
| Yaygın: | İştah azalması |
| Yaygın olmayan: | Dehidratasyon, metabolik asidoz |
| Bilinmiyor: | Tümör lizis sendromu ⁱ |
| Sinir sistemi hastalıkları | |
| Yaygın: | Periferik nöropati, baş ağrısı, sersemlik |
| Yaygın olmayan: | Polinöropati, otoimmün nöropati (fasiyal ve oküler sinir parezisi dahil) |
| Seyrek: | Guillain-Barré sendromu, demiyelinizasyon, miyastenik sendrom, ensefalit ^{a,c} |
| Göz hastalıkları | |
| Yaygın olmayan: | Üveit, bulanık görme, göz kuruluğu |
| Bilinmiyor: | Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^h |
| Kardiyak hastalıklar | |
| Yaygın olmayan: | Taşikardi, perikardiyal bozukluklar ^j |
| Seyrek: | Aritmi (ventriküler aritmi dahil) ^d , atriyal fibrilasyon, miyokardit ^{a,f} |
| Vasküler hastalıklar | |
| Yaygın: | Hipertansiyon |
| Yaygın olmayan: | Vaskülit |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | |
| Yaygın: | Pnömoni ^{a,c} , dispne ^a , öksürük |
| Yaygın olmayan: | Plevral efüzyon |
| Seyrek: | Akciğer infiltrasyonu |
| Gastrointestinal hastalıklar | |
| Çok yaygın: | Diyare, bulantı |
| Yaygın: | Stomatit, kusma, karın ağrısı, konstipasyon, ağız kuruluğu, kolit ^a |
| Yaygın olmayan: | Pankreatit, gastrit |
| Seyrek: | Duodenal ülser |
| Hepatobiliyer hastalıklar | |
| Yaygın olmayan: | Hepatit ^c |
| Seyrek: | 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} |
| Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | |
| Yaygın: | Kas iskelet ağrısı ^g , artralji |
| Yaygın olmayan: | Polimiyalji romatika, artrit |
| Seyrek: | Miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^{a,f} , rabdomiyoliz ^{a,f} , Sjogren's sendrom |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | |
| Yaygın olmayan: | Tubulointerstisyel nefrit, böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarını içerir) ^{a,c} |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | |
| Çok yaygın: | Yorgunluk |
| Yaygın: | Pireksi, ödem (periferik ödem dahil) |
| Yaygın olmayan: | Ağrı, göğüs ağrısı |

| Araştırmalar | |
|---------------------|--|
| Çok yaygın: | AST artışı, ALT artışı, alkalen fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, hipokalsemi, kreatinin artışı, hiperglisemi ^c , lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, hiperkalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatermi |
| Yaygın: | Toplam bilirubin artışı, hipoglisemi, hipermagnezemi, hipernatremi, kilo kaybı |

a Tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmalarda fatal olgular bildirilmiştir.

b Laboratuvar öğelerinin 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, pruritik döküntü, foliküler döküntü, makuler döküntü, morbiliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, papüloskuamöz döküntü, veziküler döküntü, yaygın döküntü, eksfoliatif döküntü, dermatit, akneli dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, eksfoliatif 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.

Adjuvan melanom tedavisinde (n=452) 3 mg/kg nivolumabın genel güvenlik profilinin nivolumab monoterapisi ile farklı tümör tiplerinde belirlenmiş olan profille tutarlı olduğu belirlenmiştir.

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

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Nivolumab immün bağlantılı advers reaksiyonlarla ilişkilidir. İmmün bağlantılı advers reaksiyonlar çoğu vakada uygun tıbbi tedaviyle çözülmüştür.

İmmün bağlantılı pnömonit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infiltrasyonu dahil pnömonit insidansı %3,4 idi (87/2578). Vakaların çoğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2 olup sırasıyla hastaların %0,8 (21/2578) ve %1,7’sinde (44/2578) bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 vakalar sırasıyla hastaların %0,7 (19/2578) ve <%0,1’inde (1/2578) bildirilmiştir. Derece 5 vakalar hastaların <%0,1’inde (2/2578) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan

süre 3,6 aydı (aralık: 0,2 - 19,6). 63 hastada (%72,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,1 hafta (aralık: 0,1⁺ - 96,7⁺) olduğu belirlenmiştir; ⁺ gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

İmmün bağlantılı kolit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda diyare ya da kolit insidansı 13,1% (339/2578). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %8,5 (220/2578) ve %3'ü (78/2578) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %1,6'sında (41/2578) Derece 3 vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 4 veya 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,8 aydı (aralık: 0 - 26,6). 296 hastada (%88,1) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 2,1 hafta (aralık: 0,1 - 124,4⁺) olduğu belirlenmiştir.

İmmün bağlantılı hepatit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %6,7 idi (173/2578). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup, sırasıyla hastaların %3,5 (91/2578) ve %1,2'si (32/2578) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %1,6 (41/2578)) ve %0,3'ünde (9/2578) sırasıyla Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,1 aydı (aralık: 0 - 27,6). 132 hastada (%76,7) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 5,9 hafta (aralık: 0,1 - 82,6⁺) olduğu belirlenmiştir.

İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda nefrit veya renal fonksiyon bozukluğu insidansı %2,8 idi (71/2578). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %1,6 (41/2578) ve %0,7'si (18/2578) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %0,4'ü (11/2578) ve <%0,1'inde (1/2578) sırasıyla Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 5 nefrit veya renal fonksiyon bozukluğu bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,3 aydı (aralık: 0 - 18,2). 42 hastada (%61,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 12,1 hafta (aralık: 0,3 - 79,1⁺) olduğu belirlenmiştir.

İmmün bağlantılı endokrinopatiler

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda hipotiroidizm veya hipertiroidizm dahil tiroid bozukluklarının insidansı %9,6'dır (248/2578). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %4,2 (107/2578) ve %5,4'ü (139/2578) tarafından bildirilmiştir. Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların <%0,1'i (2/2578) tarafından bildirilmiştir. Hipofizit (1 Derece 1; 1 Derece 2 ve 5 Derece 3 ve 1 Derece 4), hipopitüitarizm (4 Derece 2 ve 1 Derece 3), adrenal yetmezlik (ikincil adrenokortikal yetmezlik dahil) (1 Derece 1; 9 Derece 2 ve 5 Derece 3), diabetes mellitus (Tip 1 dahil) (3 Derece 2 ve 1 Derece 3) ve diabetik ketoasidoz (2 Derece 3) bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 5 vakalar bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,8 aydır (aralık: 0,3 - 29,1). 117 hastada iyileşme meydana gelmiştir (%42,9). Düzelmeye kadar geçen zaman 0,4 ila 144,1⁺ hafta arasında değişmiştir.

İmmün bağlantılı deri advers reaksiyonları

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda döküntü insidansı %26,4'tü (680/2578). Vakaların çoğu Derece 1 olup, hastaların %20,1'i (518/2578) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %5,1 (131/2578) ve %1,2'sinde (31/2578) sırasıyla, Derece 2 ve Derece 3 vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 4 veya 5 vaka bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,4 aydı (aralık: 0 - 27,9). Medyan 17,1 hafta iyileşme süresi ile (aralık: 0,1 - 150⁺) 428 hasta (%63,8) iyileşmiştir.

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, 6 hastadaki Derece 3 ve 2 hastadaki Derece 4 vaka dahil %4,7 idi (121/2578).

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 %5,2 (tümü Derece 3), trombositopeni için %1, lökopeni için %1, lenfopeni için %10, nötropeni için %1,1, alkalen fosfataz yükselmesi için %2,1, AST yükselmesi için %2,7, ALT yükselmesi için %2,2, toplam bilirubin yükselmesi için %1,2, kreatinin yükselmesi için %0,9, hiperglisemi için %3,8, hipoglisemi için %1, amilaz yükselmesi için %3,5, lipaz yükselmesi için %7,9, hiponatremi için %6,4, hiperkalemi için %1,8, hipokalemi için %1,5, hiperkalsemi için %1,2, hipermağnezemi için %0,7, hipomağnezemi için %0,5, hipokalsemi için %0,7 ve hipernatremi için %0,1.

İmmünojenisite

2 haftada bir uygulanan 3 mg/kg nivolumab monoterapisi ile tedavi gören ve anti-ürün antikolar açısından değerlendirilebilir olan 2022 hastanın 231'inde (%11,4) tedaviyle birlikte ortaya çıkan anti-ürün antikolara yönelik testte pozitif sonuç elde edilmiştir, 15 hasta ise (%0,7) nötralize edici antikolar açısından pozitif sonuç vermiştir.

Anti-nivolumab antikolar mevcut olduğunda nivolumabın klirensi %20 artmış olmakla birlikte monoterapiye ilişkin farmakokinetik analiz ve maruz kalım-yanıt analizleri temelinde nivolumab antikolarlarının 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-skumöz 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 güvenilirlik

Melanom

İlerlemiş melanom tedavisi

Dakarbazin karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209066)

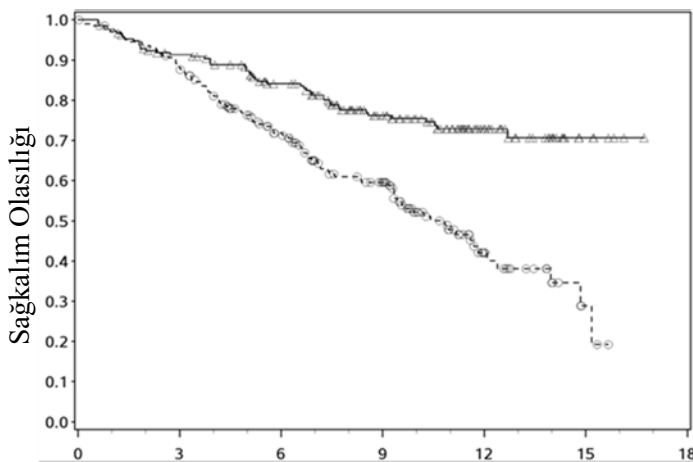
Nivolumab 3 mg/kg'ın ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, çift kör çalışmada (CA209066) değerlendirilmiştir. Çalışmaya doğrulanmış, tedavi uygulanmamış, Evre III veya IV BRAF vahşi tip melanomu olan ve ECOG performans durumu 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 gözlemlendiği 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 hücreleri membran ekspresyonu). Hastaların %16'sı, daha önce adjuvan tedavi görmüş olup en yaygın kullanılan adjuvan tedavi interferonu (%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)



Genel Sağkalım (Ay)

Riskli gönüllülerin sayısı

Nivolumab

210 185 150 105 45 8 0

Dakarbazin

208 177 123 82 22 3 0

—Δ— 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 öyküsü 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 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: 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 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: 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 yabancıl 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).

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 (\geq 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 \geq 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 makroskopik 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 5 ve Şekil 2'de gösterilmektedir (randomize edilmiş popülasyonun tamamı).

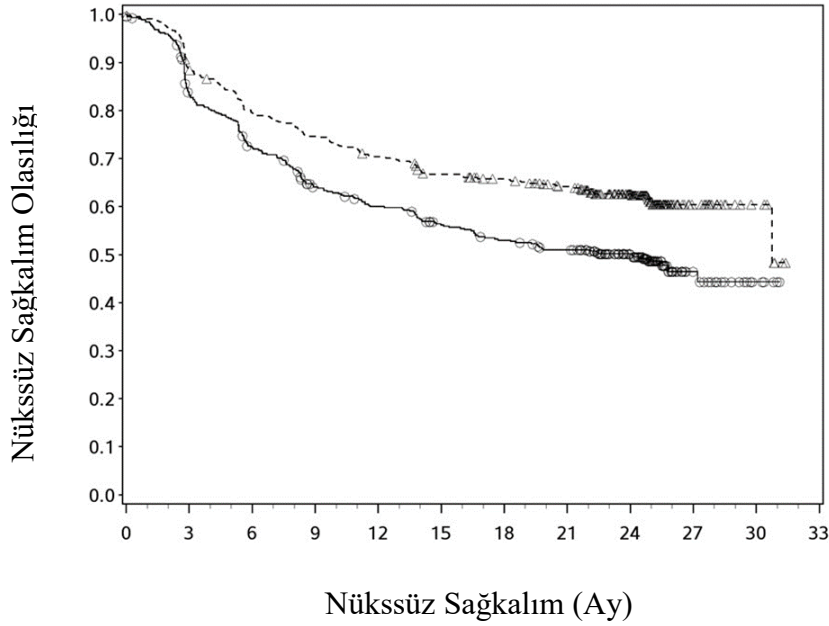
Tablo 5: Etkililik sonuçları (CA209238)

| | nivolumab (n = 453) | ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Nüksüz Sağkalım | | |
| Olaylar | 171 (%37,7) | 221 (%48,8) |
| Risk oranı ^a | 0,66 | |
| %95 GA | (0,54 - 0,81) | |
| p-değeri | p<0,0001 | |
| Medyan (%95 GA) ay | Mevcut değil ^b | 24,08 (16,56 - NR) |
| 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) |

^a Basamaklandırılmış orantısız risk modelinden elde edilmiştir.

^b Hasta sayısının az olması ve 24 aylık izlemde gizleme nedeniyle medyan stabil olmadığı için mevcut değildir.

Şekil 2: Nüksüz sağkalım (CA209238)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

Nivolumab

453 394 353 331 311 291 280 264 205 28 7 0

İpilimumab

453 363 314 270 251 230 216 204 149 23 5 0

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.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Skvamöz KHDAK

Dosetaksiel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 çalışma (CA209017)

Nivolumab 3 mg/kg'nin ilerlemiş 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.

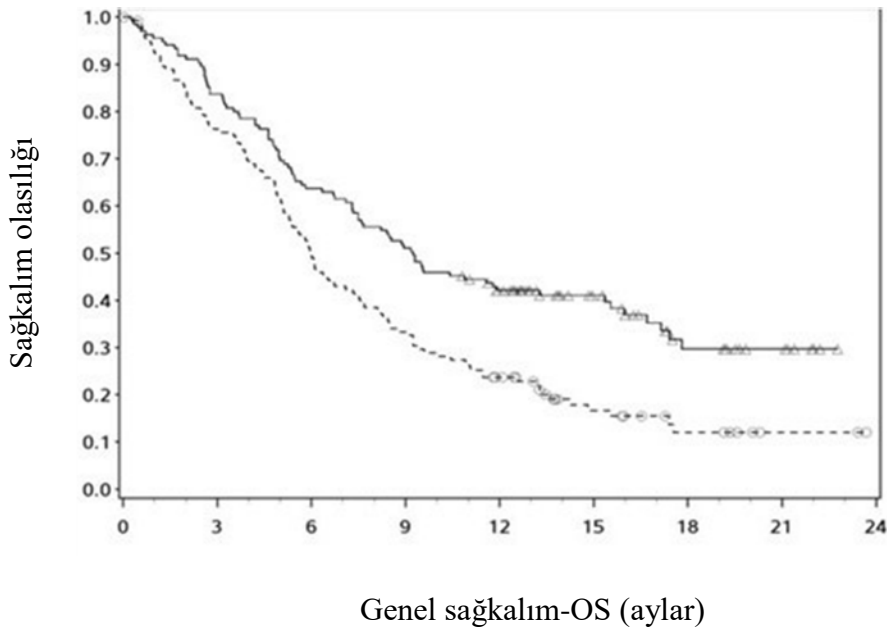
Aktif otoimmün hastalığa, semptomatik interstisyel akciğer hastalığına veya aktif beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılmadan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıç noktasına dönmüş oldukları takdirde tedavi edilmiş beyin metastazlarına sahip olan ve 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 dozetaksel (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 değerlendirmeleri 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 3'te sunulmaktadır.

Şekil 3: 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 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6: 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. |

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 alışma (CA209063)

Çalışma CA209063, iki veya daha fazla tedavi basamağının ardından lokal olarak ilerlemiş veya metastatik skuamöz KHDAK görülen 117 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olan bir tek kollu, açık etiketli çalışmadır; bunun dışında alışma 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 lm, RECIST, versiyon 1.1 ile gerçekleştirilmiştir. Tahmini 1 yıllık sağkalım oranı %41 olarak belirlenmiştir.

Non-skuamöz KHDAK

Dosetaksel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 alışma (CA209057)

Nivolumab 3 mg/kg'nin ilerlemiş 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 kr 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 eşdeğerisi dozları almakta olan beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıca dönmüş olmaları durumunda uygun kabul edilmiştir.

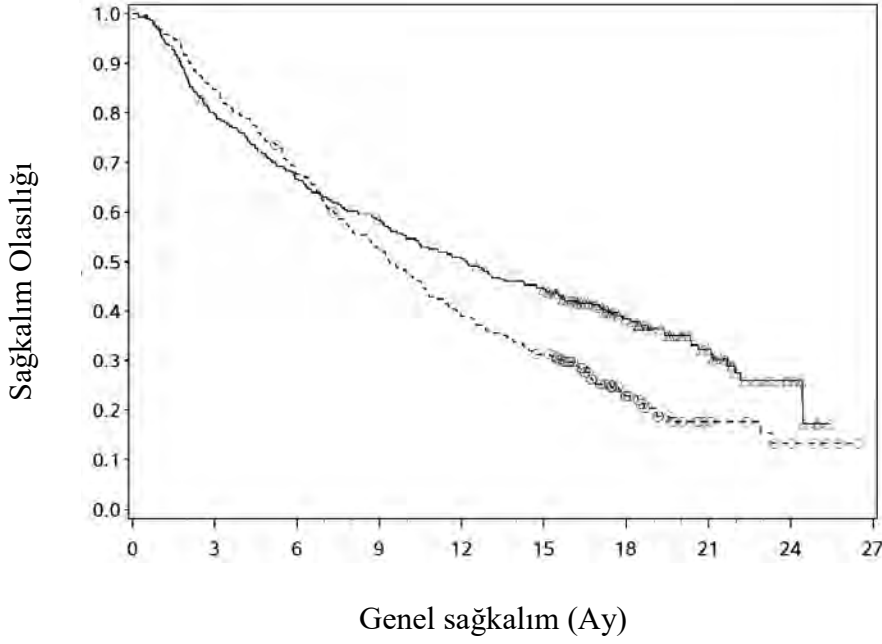
Toplam 582 hasta her 2 haftada bir 60 dakika sürede intravenöz yolla uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n = 292) veya her 3 haftada bir 75 mg/m² dozunda dosetaksel (n = 290) almak üzere randomize edilmiştir. Klinik fayda gözlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, RECIST 1.1'e göre gerçekleştirilmiştir. Primer etkililik sonlanma noktası OS olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder etkililik sonucu ltleri 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 kk 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 kullandığu/halen sigara kullanmakta olduğu grlmştir.

OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri şekil 4'te gösterilmektedir.

Şekil 4: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 7'de sunulmaktadır.

Tablo 7: 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) |

^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) dosetaksel kıyasla nivolumabla artmış olduğu gözlenmiştir.

Tablo 8’de tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR ve OS sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 8: 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) |

^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 dosetaksele kıyasla sağkalım faydası ortaya konmamıştır; fakat hasta sayısının düşük olması nedeniyle bu verilerden herhangi bir kesin sonuç çıkarılamamaktadır.

Renal Hücreli Karsinom

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) \geq %70 olması zorunlu kılınmıştır. Hastalar bu çalışmaya, tümör PD-L1 durumlarından bağımsız olarak dahil edilmiştir. Eş zamanlı beyin metastazı ya da beyin metastazı öyküsü, rapamisinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü ile tedavi öyküsü, aktif otoimmün hastalığı yada sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

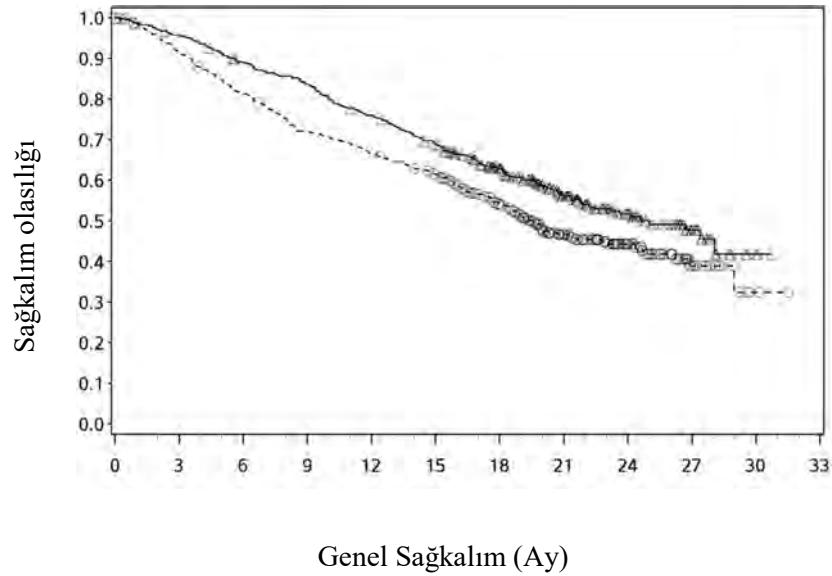
Toplamda 821 hasta, her 2 haftada bir 60 dakikada intravenöz yoldan uygulanan nivolumab 3 mg/kg (n=410) ya da günlük oral yoldan uygulanan everolimus (n=411) 10 mg alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi, klinik yarar gözlemlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından tolere edilemez hale gelene kadar 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'ydü. 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 \geq 65 yaşında ve %9'u \geq 75 yaşındaydı. Hastaların çoğu erkek (%75) ve beyazdı (%88), tüm Memorial Sloan Kettering Kanser 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 5'te gösterilmiştir.

Şekil 5 : 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 6 ve Şekil 3). OS yararı, tümör PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak gözlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: 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.

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 10'a bakın).

Tablo 10: 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 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: 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) Min, Maks | 13,1 (9,5 - TE) 0 ⁺ - 23,1 ⁺ | 13,1 (8,7 - TE) 0 ⁺ - 14,2 ⁺ | 12 (1,8 - TE) 1,8 - 23,1 ⁺ |
| Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre (ay) Min, Maks | 2 0,7 - 11,1 | 2,1 1,6 - 11,1 | 0,8 0,7 - 4,1 |
| Medyan İzlem Süresi (ay) Aralık (ay) | 15,8 1,9 - 27,6 | 15,4 1,9 - 18,5 | 21,9 11,2 - 27,6 |
| 12 ayda PFS oranı (%95 GA) | 57 (45 - 68) | 55 (41 - 66) | 69 (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 12'de sunulmaktadır.

Tablo 12: 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, n (%); (%95 GA) | 54 (%68); (56 - 78) | 73 (%73); (63 - 81) |
| Tam remisyon (CR), n (%); (%95 GA) | 10 (%13); (6 - 22) | 12 (%12); (6 - 20) |
| Kısmi remisyon (PR), n (%); (%95 GA) | 44 (%55); (44 - 66) | 61 (%61); (51 - 71) |
| 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 yanıt süresinin 13,2 ay olduğu tespit edilmiştir (%95 GA: 8,2 - TE)

c CR veya PR görülen gönüllüler için belirlenmiştir.

TE = tahmin edilebilir değerdir.

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).

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 gözlendiği 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.

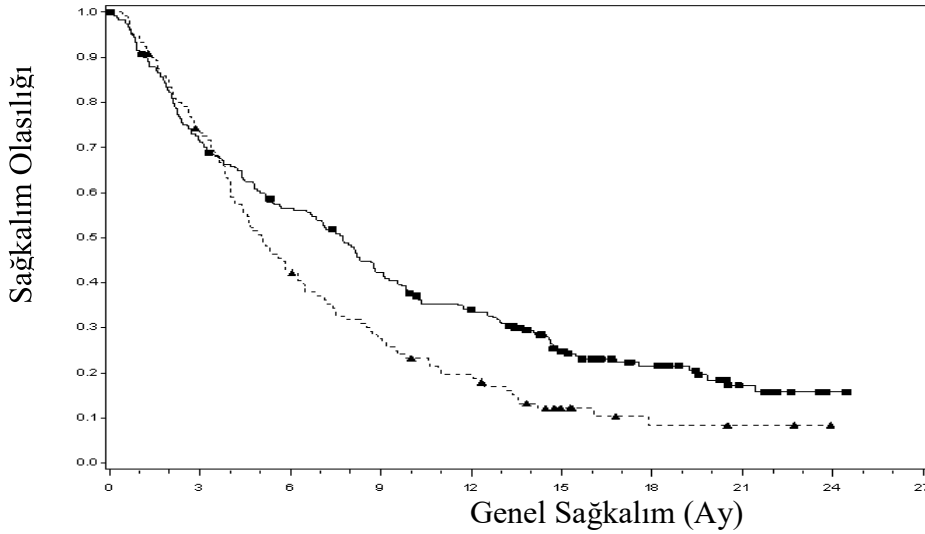
Randomizasyondan önce, tümör PD-L1 ekspresyonuna göre önceden planlanmış analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla sistematik olarak çalışma öncesi tümör doku örnekleri toplanmıştır. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

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 6'da gösterilmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 13'te sunulmaktadır.

Şekil 6: 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 13: 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 14).

Tablo 14: 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 tercihine kıyasla nivolumabdan yarar elde edilmesi ile ilişkili gibi görüldüğünü göstermiştir (bkz. Tablo 15). Alt gruptaki hasta sayılarının az olması ve analizin keşifsel yapısı nedeniyle bu verilerden yola çıkılarak herhangi bir kesin sonuca varılması mümkün değildir.

Tablo 15: 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 | nivolumab araştırmacının seçimi | nivolumab araştırmacının seçimi | nivolumab araştırmacının seçimi |
| PD-L1 \geq %1, PD-L1+ TAIC bol^d (61 nivolumab, | 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) |

| | | | | | | |
|--|---------------|-----------------------|--------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| 47 araştırmacının seçimi) | | | | | | |
| 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 (mKRR)

CA209142 alışması, lokal olarak tespit edilmiş dMMR veya MSI-H mKRR 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 16'da sunulmaktadır.

Tablo 16: 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.

Yaşlı hastalarda güvenlilik ve etkililik

Yaşlı hastalarla (≥ 65 yaş) daha genç hastalar (< 65 yaş) arasında güvenlilik 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 (V_d) (%CV) 6,6 L'dir (%24,4), geometrik ortalama eliminasyon yarı ömrü ise (t_{1/2}) 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.

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 ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n = 379), orta ($GFR < 60$ ve ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n = 179) veya şiddetli ($GFR < 30$ ve ≥ 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 güvenilirlik 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 çalışmalardaki 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 bağlantılı bozukluklar geliştirme veya normal immün yanıtı değiştirme riskini artırabilir, PD-1 nakavt farelerde immün bağlantılı 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, yabanıl 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:
24 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

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).

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 **seyreltildikten sonra**. Nihai infüzyon konsantrasyonu 1 ila 10 mg/mL arasında olmalıdır. OPDIVO konsantresi aşağıdakilerle seyreltilebilir:
 - 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 flakonun atılmalıdır.
- 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