

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Un flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.

Un flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.

Un flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

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

### Excipient cu efect cunoscut

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Melanom

OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.

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

#### Tratament adjuvant al melanomului

OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1).

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

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

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

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

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

#### Carcinom renal (RCC, *renal cell carcinoma*)

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

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

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

#### Limfom Hodgkin clasic (LH clasic)

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

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

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

#### Carcinom urotelial

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

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

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți (vezi pct. 5.1).

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

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

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

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

## Doze

### *OPDIVO în monoterapie*

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

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

<b>Indicație*</b>	<b>Doza recomandată și durata perfuziei</b>
Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant) Carcinom renal	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Cancer esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (tratament adjuvant)	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, pentru primele 16 săptămâni, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici Limfom Hodgkin clasic Cancer scuamos de cap și gât Carcinom urotelial Carcinom scuamos esofagian	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute

\*Conform indicației pentru monoterapie de la pct. 4.1.

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

### *OPDIVO în asociere cu ipilimumab*

#### Melanom

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

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

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

	<b>Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament</b>	<b>Faza de monoterapie</b>
<b>Nivolumab</b>	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
<b>Ipilimumab</b>	3 mg/kg, pe durata a 90 minute	-

Mezoteliom pleural malign

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

Carcinom renal și cancer colorectal dMMR sau MSI-H

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

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

**Tabelul 3: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru RCC și pentru CRC dMMR sau MSI-H**

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

*OPDIVO în asociere cu cabozantinib*

Carcinom renal

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

**Tabelul 4: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu administrarea orală de cabozantinib pentru RCC**

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

*OPDIVO în asociere cu ipilimumab și chimioterapie*

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

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

*Durata tratamentului*

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

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

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

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

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor în cazul administrării de OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 5. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alți agenți terapeutici, se va consulta RCP-ul acestor alți agenți terapeutici administrați în asociere pentru informații privind dozele.

**Tabelul 5: Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere**

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 - OPDIVO în monoterapie	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	- OPDIVO+ipilimumab <sup>a</sup>	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
<b>NOTĂ:</b> pentru pacienții cu RCC tratați cu <b>OPDIVO în asociere cu cabozantinib</b> , care prezintă creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, vezi recomandările privind dozele în continuarea acestui tabel.	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală <sup>b</sup> în condițiile absenței simptomelor
	Hipotiroidism de grad 4 Hipertiroidism de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar

**Tabelul 5: Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere**

mediate imun		doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.4)
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei <sup>c</sup>
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

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

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

Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici trebuie oprit definitiv în caz de:

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

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

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

#### *OPDIVO în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC*

Atunci când OPDIVO este utilizat în asociere cu cabozantinib, modificările tratamentului prezentate mai sus în Tabelul 5 se aplică, de asemenea, și pentru OPDIVO ca parte a tratamentului. În plus, în cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC cărora li se administrează OPDIVO în asociere cu cabozantinib:

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



- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de  $\geq 2$  ori LSVN, atât tratamentul cu OPDIVO cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia.

### *Grupe speciale de pacienți*

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Vârstnici

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

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de FC populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală >  $1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală >  $3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

### Mod de administrare

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

OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

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

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

### Reacții adverse mediate imun

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

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

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

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

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

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

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

### *Pneumonită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab în monoterapie sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau boală pulmonară interstițială, inclusiv decese (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

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

În cazul pneumonitei de grad 2 (simptomatice), administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întreruptă temporar și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 mg/kg și zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în

asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 2-4 mg/kg și zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv.

#### *Colită mediată imun*

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

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

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

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

#### *Hepatită mediată imun*

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

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

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

#### *Nefrită și disfuncție renală mediate imun*

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

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

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

#### *Endocrinopatii mediate imun*

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

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

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

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

În cazul hipofizitei simptomatice de grad 2 sau 3, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab și trebuie inițiată terapia de substituție hormonală, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon trebuie

avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab sau a nivolumab în asociere cu ipilimumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în cazul hipofizei care pune viața în pericol (grad 4). Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

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

#### *Reacții adverse cutanate mediate imun*

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

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

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

#### *Alte reacții adverse mediate imun*

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

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

Au fost raportate cazuri de miototoxicitate (miozită, miocardită și rabdomioliză), unele cu evoluție letală, la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab. Dacă pacientul prezintă semne și simptome de miototoxicitate, trebuie efectuată o monitorizare atentă și pacientul trebuie direcționat fără întârziere către un medic specialist pentru evaluare și tratament. În funcție de severitatea miotoxicității, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit (vezi pct. 4.2) și trebuie instituit un tratament adecvat. Diagnosticul miocarditei necesită un grad înalt de suspiciune. Pacienții cu simptome cardiace sau cardio-pulmonare trebuie evaluați pentru posibila apariție a miocarditei. În cazul în care se suspectează miocardita, trebuie inițiată imediat o doză mare de steroizi (prednison 1-2 mg/kg și zi sau

metilprednisolon 1-2 mg/kg și zi) și trebuie efectuat cu promptitudine un consult cardiologic cu teste de diagnostic în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare. După stabilirea unui diagnostic de miocardită, tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

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

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

#### Reacții legate de administrarea perfuziei

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

#### Precauții specifice afecțiunii

##### *Melanom în stadiu avansat*

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

În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a SFP pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1. Îmbunătățirea SG a fost similară între brațul tratat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și cel tratat cu nivolumab în monoterapie la pacienții cu nivel înalt de expresie a PD-L1 ( $PD-L1 \geq 1\%$ ). Înainte de inițierea tratamentului asociat, medicii sunt sfătuiți să evalueze cu atenție caracteristicile individuale ale pacientului și ale tumorii, luând în considerare beneficiile observate și toxicitatea terapiei asociate comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Utilizarea nivolumab la pacienții cu melanom care progresează rapid

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

#### *Tratament adjuvant al melanomului*

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

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

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

#### *Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici*

##### Tratamentul de primă linie al NSCLC

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

##### Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară

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

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

#### *Mezoteliom pleural malign*

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

#### *Carcinom renal*

##### Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab

Pacienții cu orice antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.5 și 5.1). În absența datelor,

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

#### *Nivolumab în asociere cu cabozantinib*

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

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

#### *Limfom Hodgkin clasic*

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

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

Rezultatele preliminare provenite din monitorizarea pacienților cu LH clasic supuși TACSH după expunere anterioară la nivolumab au arătat un număr de cazuri mai mare decât cel așteptat de maladie acută grefă contra gazdă (MGCGa) și mortalitate asociată transplantului (MAT). Până când devin disponibile date suplimentare, trebuie să se facă o analiză atentă a potențialelor beneficii ale TCSH și posibilului risc crescut de complicații asociate transplantului de la caz la caz (vezi pct. 4.8).

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

#### *Cancer de cap și gât*

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

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

#### *Carcinom urotelial*

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



### *Cancer colorectal dMMR sau MSI-H*

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

### *Carcinom scuamos esofagian*

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

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

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

### *Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică*

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

### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### Card de atenționare pentru pacient

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

### Alte forme de interacțiune

#### *Terapie imunosupresoare sistemică*

Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi

utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu pare să excludă răspunsul la nivolumab.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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

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

Nivolumab sau nivolumab în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea (vezi pct. 4.8), pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu îi afectează negativ.

#### **4.8 Reacții adverse**

Nivolumab în monoterapie (vezi pct. 4.2)

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 3771), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (46%), durerea musculo-scheletică (31%), diareea (26%), greața (24%), tusea (24%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), dispneea (18%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (18%), constipația (17%), durerea abdominală (16%), infecțiile tractului respirator superior (16%), artralgia (15%), febra (14%), vărsăturile (14%), cefaleea (13%) și edemul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

##### *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în monoterapie (n = 3771) sunt prezentate în Tabelul 6. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 6: Reacții adverse pentru nivolumab în monoterapie**

<b>Nivolumab în monoterapie</b>	
<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie <sup>a</sup> , bronșită
Rare	meningită aseptică <sup>i</sup>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Rare	limfadenită histiocitară necrotizantă (limfadenită Kikuchi)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Mai puțin frecvente	eozinofilie
Cu frecvență necunoscută	limfocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei <sup>c</sup> , hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică) <sup>c</sup>
Mai puțin frecvente	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid <sup>h</sup>
<b>Tulburări endocrine</b>	
Frecvente	hipotiroidism, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	insuficiență suprarenală <sup>l</sup> , hipopituitarism, hipofizită, diabet zaharat
Rare	cetoacidoză diabetică, hipoparatiroidism <sup>l</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală <sup>i</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli
Mai puțin frecvente	polineuropatie, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens)
Rare	sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, encefalită <sup>a,c,m</sup>
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită
Cu frecvență necunoscută	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada <sup>h</sup>
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	afecțiuni pericardice <sup>l</sup> , aritmii (inclusiv aritmie ventriculară) <sup>d</sup>
Rare	miocardită <sup>a,f</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	hipertensiune arterială
Rare	vasculită
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	dispnee <sup>a</sup> , tuse
Frecvente	pneumonită <sup>a,c</sup> , revărsat pleural
Mai puțin frecvente	infiltrat pulmonar
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	

Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită <sup>a</sup> , stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită
Rare	ulcer duodenal
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente	hepatită <sup>c</sup> ; coleastă
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii <sup>e</sup> , prurit
Frecvente	vitiligo, xerodermie, eritem, alopecie
Mai puțin frecvente	eritem polimorf, psoriazis, rozacee, urticarie
Rare	necroliză epidermică toxică <sup>a,f</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>a,f</sup>
Cu frecvență necunoscută	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică <sup>g</sup> , artralgie
Frecvente	artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică
Rare	sindrom Sjogren, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) <sup>a,f</sup> , rabdomioliză <sup>a,f</sup>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) <sup>a,c</sup>
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială
Rare	cistită non-infecțioasă <sup>i</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem <sup>n</sup>
Frecvente	durere, durere toracică
<b>Investigații diagnostice<sup>b</sup></b>	
Foarte frecvente	limfopenie, hiperglicemie <sup>c</sup> , anemie <sup>k</sup> , creștere a valorii serice a AST, hiponatremie, hipoalbuminemie, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii creatininei, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii lipazei, hiperpotasemie, creștere a valorii amilazei, hipocalcemie, leucopenie, hipomagneziemie, neutropenie <sup>a,b</sup> , trombocitopenie, hipopotasemie, hipoglicemie, hipercalcemie
Frecvente	creștere a valorii bilirubinei totale, hipernatremie, hipermaagneziemie, scădere în greutate

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse să nu fie pe deplin atribuibile numai nivolumab, ci pot să includă contribuții ale afecțiunii de fond.

<sup>a</sup> Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

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

<sup>c</sup> Au fost raportate cazuri ce pot pune viața în pericol în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

<sup>d</sup> Frecvența reacțiilor adverse în cadrul tulburărilor cardiace în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, indiferent de cauză, a fost mai mare la grupul tratat cu nivolumab comparativ cu grupul tratat cu chimioterapie pentru populația cu melanom metastazat după tratament cu inhibitor CTLA4/BRAF. Ratele incidenței per 100 ani-persoană de expunere au fost de 9,3 versus 0; evenimente cardiace grave au fost raportate la 4,9% pacienți din grupul tratat cu nivolumab versus 0 în grupul selectat de investigator.

Frecvența reacțiilor adverse cardiace a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu grupul tratat cu dacarbazină în cazul melanomului metastazat la pacienții care nu au fost tratați anterior. Investigatorii au considerat că aceste evenimente adverse, exceptând aritmiile (fibrilație atrială, tahicardie și aritmie ventriculară), nu au fost legate de tratamentul cu nivolumab.

<sup>e</sup> Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloscuamoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupție cutanată exfoliativă, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase și pemfigoid.

- f Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.
- g Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsișalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.
- h Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
- i A fost raportat în studiile clinice și ulterior introducerii pe piață.
- j Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.
- k Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de celule roșii din sânge.
- l Include insuficiență suprarenală și insuficiență corticosuprarenală secundară.
- m Include encefalită și encefalită limbică.
- n Include edem generalizat, edem periferic, tumefiere periferică și tumefiere.

#### Nivolumab în asociere cu ipilimumab (vezi pct. 4.2)

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ipilimumab înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al ipilimumab în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru ipilimumab.

##### Melanom

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la pacienți cu melanom (n = 448), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost erupțiile cutanate tranzitorii (52%), fatigabilitatea (46%), diareea (43%), pruritul (36%), greața (26%), febra (19%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), colita (15%), vărsăturile (14%), artralgia (13%), durerea abdominală (13%), cefaleea (11%) și dispneea (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

În rândul pacienților tratați cu nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg în studiul CA209067, la 154/313 (49%) dintre aceștia primul debut al reacțiilor adverse de grad 3 sau 4 a avut loc pe durata fazei inițiale de administrare asociată. Dintre cei 147 pacienți din acest grup care au continuat tratamentul în faza de administrare a unui singur medicament, 47 (32%) au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 pe durata fazei de administrare a unui singur medicament. Pentru o perioadă de monitorizare de minim 60 luni a pacienților din studiul CA209067, nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

##### RCC și CRC dMMR sau MSI-H

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru multiple tipuri de tumori (n = 666), perioada minimă de monitorizare variind între 17,5 și 27,6 luni, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (58%), diareea (41%), durerea musculo-scheletică (39%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), pruritul (35%), greața (30%), tusea (29%), febra (29%), durerea abdominală (22%), artralgia (22%), scăderea apetitului alimentar (22%), infecțiile tractului respirator superior (21%), vărsăturile (21%), cefaleea (19%), dispneea (19%), hipotiroidismul (18%), constipația (18%), edemul (inclusiv edemul periferic) (16%), amețelile (14%), hipertiroidismul (12%), xerodermia (11%), hipertensiunea arterială (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

În rândul pacienților tratați cu nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, la 194/666 (29%) dintre aceștia primul debut al reacțiilor adverse de grad 3 sau 4 a avut loc pe durata fazei inițiale de administrare asociată. Dintre cei 474 pacienți din acest grup care au continuat tratamentul în faza de administrare a unui singur medicament, 168 (35%) au prezentat cel puțin o reacție adversă de grad 3 sau 4 pe durata fazei de administrare a unui singur medicament.

### MPM

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la pacienți cu MPM (n = 300), perioada minimă de monitorizare fiind de 22,1 luni, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (43%), diareea (31%), erupțiile cutanate tranzitorii (30%), durerea musculo-scheletică (27%), greața (24%), scăderea apetitului alimentar (24%), pruritul (21%), constipația (19%) și hipotiroidismul (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

### *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom (n = 448), pentru pacienții tratați cu nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru RCC și pentru CRC dMMR sau MSI-H (n = 666) și pentru pacienții tratați cu nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru MPM (n = 300) sunt prezentate în Tabelul 7. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 7: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab**

	<b>Nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg în melanom*</b>	<b>Nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg în RCC și în CRC dMMR sau MSI-H**</b>	<b>Nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg în MPM***</b>
<b>Infecții și infestări</b>			
Foarte frecvente		infecții ale tractului respirator superior	
Frecvente	pneumonie, infecții ale tractului respirator superior	pneumonie, bronșită, conjunctivită	
Mai puțin frecvente	bronșită	meningită aseptică	
Cu frecvență necunoscută	meningită aseptică <sup>h</sup>		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Frecvente	eozinofilie		
Mai puțin frecvente		eozinofilie	
Cu frecvență necunoscută	limfocitopenie, hemofagocitară	limfocitopenie, hemofagocitară	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei, hipersensibilitate	reacție legată de administrarea perfuziei, hipersensibilitate	reacție legată de administrarea perfuziei, hipersensibilitate
Mai puțin frecvente	sarcoidoză	sarcoidoză	
Cu frecvență necunoscută	rejecția transplantului de organ solid <sup>h</sup>		
<b>Tulburări endocrine</b>			
Foarte frecvente	hipotiroidism	hipotiroidism, hipertiroidism	hipotiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală, hipopituitarism, hipofizită, hipertiroidism, tiroidită	insuficiență suprarenală <sup>c</sup> , hipofizită <sup>c</sup> , tiroidită, diabet zaharat <sup>c</sup>	hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită, hipopituitarism
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică <sup>c</sup> , diabet zaharat <sup>c</sup>	cetoacidoză diabetică <sup>c</sup> , hipopituitarism	tiroidită
Cu frecvență necunoscută	hipoparatiroidism <sup>h</sup>	hipoparatiroidism <sup>h</sup>	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar	scădere a apetitului alimentar	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare	deshidratare	
Mai puțin frecvente		acidoză metabolică	
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală <sup>i</sup>		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Foarte frecvente	cefalee	cefalee, amețeli	
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli	neuropatie periferică	

Mai puțin frecvente	sindrom Guillain-Barré, polineuropatie, nevrită, paralizie a nervului peronier, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită <sup>c</sup>	polineuropatie, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), miastenia gravis <sup>c</sup> , encefalită	encefalită
<b>Tulburări oculare</b>			
Frecvente	uveită, vedere încețoșată	vedere încețoșată	
Mai puțin frecvente		uveită	
Cu frecvență necunoscută	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada <sup>h</sup>		
<b>Tulburări cardiace</b>			
Frecvente	tahicardie	tahicardie	
Mai puțin frecvente	aritmii (inclusiv aritmie ventriculară) <sup>a,d</sup> , fibrilație atrială, miocardită <sup>a,f</sup>	aritmii (inclusiv aritmie ventriculară), miocardită <sup>c</sup>	miocardită
Cu frecvență necunoscută	afecțiuni pericardice <sup>j</sup>		
<b>Tulburări vasculare</b>			
Foarte frecvente		hipertensiune arterială	
Frecvente	hipertensiune arterială		
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			
Foarte frecvente	dispnee	dispnee, tuse	
Frecvente	pneumonită <sup>a,c</sup> , embolie pulmonară <sup>a</sup> , tuse	pneumonită, revărsat pleural	pneumonită
Mai puțin frecvente	revărsat pleural		
<b>Tulburări gastrointestinale</b>			
Foarte frecvente	colită <sup>a</sup> , diaree, vărsături, greață, durere abdominală	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație	diaree, greață, constipație
Frecvente	stomatită, pancreatită, constipație, xerostomie	colită, stomatită, pancreatită, xerostomie, gastrită	colită, pancreatită
Mai puțin frecvente	perforație intestinală <sup>a</sup> , gastrită, duodenită		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
Frecvente	hepatită <sup>c</sup>	hepatită <sup>c</sup>	hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii <sup>e</sup> , prurit	erupții cutanate tranzitorii <sup>e</sup> , prurit, xerodermie	erupții cutanate tranzitorii <sup>e</sup> , prurit
Frecvente	vitiligo, xerodermie, eritem, alopecie, urticarie	eritem, alopecie, urticarie	
Mai puțin frecvente	psoriazis	sindrom Stevens-Johnson, vitiligo, eritem polimorf, psoriazis	
Rare	necroză epidermică toxică <sup>a,f</sup> , sindrom Stevens-Johnson <sup>f</sup>		
Cu frecvență necunoscută	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide



<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
Foarte frecvente	artralgie	durere musculo-scheletică <sup>g</sup> , artralgie	durere musculo-scheletică <sup>g</sup>
Frecvente	durere musculo-scheletică <sup>g</sup>	artrită, spasme musculare, slăbiciune musculară	artrită
Mai puțin frecvente	spondilartropatie, sindrom Sjogren, artrită, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) <sup>a,c</sup> , rabdomioliză <sup>a,f</sup>	polimialgie reumatică, miozită (inclusiv polimiozită), rabdomioliză	miozită
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) <sup>a,c</sup>	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) <sup>c</sup>	leziuni renale acute, insuficiență renală
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, cistită non-infecțioasă <sup>i</sup>	nefrită tubulointerstițială, cistită non-infecțioasă <sup>i</sup>	cistită non-infecțioasă <sup>i</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)	fatigabilitate
Frecvente	edem (inclusiv edem periferic), durere	durere, durere toracică, frisoane	
Mai puțin frecvente	durere toracică		
<b>Investigații diagnostice<sup>b</sup></b>			
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii bilirubinei totale, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii creatininei, hiperglicemie <sup>c</sup> , hipoglicemie, limfopenie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, anemie <sup>k</sup> , hipocalcemie, hiperpotasemie, hipopotasemie, hipomagneziemie, hiponatremie	creștere a valorii serice a AST, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii bilirubinei totale, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii creatininei, hiperglicemie <sup>c</sup> , hipoglicemie, limfopenie, leucopenie, neutropenie <sup>c</sup> , trombocitopenie, anemie <sup>k</sup> , hipercalcemie, hipocalcemie, hiperpotasemie, hipopotasemie, hipomagneziemie, hiponatremie	creștere a valorii serice a AST, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii lipazei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii creatininei, hiperglicemie <sup>c</sup> , limfopenie, anemie <sup>k</sup> , hipercalcemie, hipocalcemie, hiperpotasemie, hipopotasemie, hiponatremie, hipomagneziemie
Frecvente	hipercalcemie, hipermagneziemie, hipernatremie, scădere în greutate	hipermagneziemie, hipernatremie, scădere în greutate	creștere a valorii bilirubinei totale, hipoglicemie, leucopenie, neutropenie <sup>c</sup> , trombocitopenie, hipernatremie, hipermagneziemie

\* nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru primele 4 doze urmate apoi de monoterapia cu nivolumab pentru tratamentul melanomului.

\*\* nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru primele 4 doze urmate apoi de monoterapia cu nivolumab pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H.

\*\*\* nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul MPM.

<sup>a</sup> Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

- b Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator. Vezi mai jos “Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.
- c Au fost raportate cazuri ce pot pune viața în pericol în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.
- d Frecvența reacțiilor adverse în cadrul tulburărilor cardiace în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, indiferent de cauză, a fost mai mare la grupul tratat cu nivolumab comparativ cu grupul tratat cu chimioterapie pentru populația cu melanom metastazat după tratament cu inhibitor CTLA4/BRAF. Ratele incidenței per 100 ani-persoană de expunere au fost de 9,3 versus 0; evenimente cardiace grave au fost raportate la 4,9% pacienți din grupul tratat cu nivolumab versus 0 în grupul selectat de investigator. Frecvența reacțiilor adverse cardiace a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu grupul tratat cu dacarbazină în cazul melanomului metastazat la pacienții care nu au fost tratați anterior. Investigatorii au considerat că aceste evenimente adverse, exceptând aritmiile (fibrilație atrială, tahicardie și aritmie ventriculară), nu au fost legate de tratamentul cu nivolumab.
- e Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloscuamoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupție cutanată exfoliativă, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase și pemfigoid.
- f Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.
- g Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.
- h Eveniment după punerea pe piață (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
- i A fost raportat în studiile clinice și ulterior introducerii pe piață.
- j Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.
- k Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună.

#### Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie (vezi pct. 4.2)

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, înainte de inițierea tratamentului se va consulta RCP-ul pentru componentele respective ale terapiei asociate.

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie în NSCLC (n = 358), perioada minimă de monitorizare fiind de 6,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse au fost fatigabilitatea (36%), greața (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (25%), diareea (20%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotirodismul (15%) și vărsăturile (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Durata medie a terapiei a fost de 6,1 luni (ÎI 95% 4,93, 7,06) pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și de 2,4 luni (ÎI 95% 2,30, 2,83) pentru chimioterapie.

##### *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

În Tabelul 8 sunt prezentate reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienții tratați cu nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie în NSCLC (n = 358). Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 8: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie**

<b>Infecții și infestări</b>	
Frecvente	conjunctivită, pneumonie, infecții ale tractului respirator
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	eozinofilie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei, hipersensibilitate
<b>Tulburări endocrine</b>	
Foarte frecvente	hipotiroidism
Frecvente	hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită, tiroidită
Mai puțin frecvente	hipopituitarism, hipoparatiroidism
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli
Mai puțin frecvente	polineuropatie, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	xeroftalmie
Mai puțin frecvente	vedere încetșoșată, episclerită
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	tahicardie, fibrilație atrială, bradicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente	pneumonită, dispnee, tuse
Mai puțin frecvente	revărsat pleural
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Foarte frecvente	greață, diaree, vărsături
Frecvente	constipație, stomatită, durere abdominală, colită, xerostomie, pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii <sup>a</sup> , prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, eritem, urticarie
Mai puțin frecvente	psoriazis, sindrom Stevens-Johnson, vitiligo
Cu frecvență necunoscută	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente	durere musculo-scheletică <sup>b</sup> , artralgie, artrită
Mai puțin frecvente	slăbiciune musculară, spasme musculare, polimialgie reumatică
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute)
Mai puțin frecvente	nefrită, cistită non-infecțioasă <sup>c</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	febră, edem (inclusiv edem periferic)
Mai puțin frecvente	frisoane, durere toracică
<b>Investigații diagnostice</b>	

Foarte frecvente	anemie <sup>c,d</sup> , trombocitopenie <sup>c</sup> , leucopenie <sup>c</sup> , limfopenie <sup>c</sup> , neutropenie <sup>c</sup> , creștere a valorii fosfatazei alcaline <sup>c</sup> , creștere a valorii transaminazelor <sup>c</sup> , creștere a valorii creatininei <sup>c</sup> , creștere a valorii amilazei <sup>c</sup> , creștere a valorii lipazei <sup>c</sup> , hipopotasemie <sup>c</sup> , hipomagneziemie <sup>c</sup> , hiponatremie <sup>c</sup>
Frecvente	creștere a valorii bilirubinei totale <sup>c</sup> , creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană
Mai puțin frecvente	creștere a valorii gamma-glutamyltransferazei

- <sup>a</sup> Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate generalizate, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă și erupții medicamentoase.
- <sup>b</sup> Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, mialgia, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.
- <sup>c</sup> Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator.
- <sup>d</sup> Anemia reprezintă un termen compus care include anemie feriprivă și scăderea valorii hemoglobinei.
- <sup>e</sup> A fost raportat în studiile clinice și ulterior introducerii pe piață.

#### Nivolumab în asociere cu cabozantinib (vezi pct. 4.2)

##### *Rezumatul profilului de siguranță*

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al cabozantinib în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru cabozantinib.

##### RCC

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

##### *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienții tratați cu nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg (n = 320) sunt prezentate în Tabelul 9. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 9: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu cabozantinib**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	eozinofilie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	hipersensibilitate (inclusiv reacție anafilactică)
Mai puțin frecvente	reacție de hipersensibilitate legată de administrarea perfuziei
<b>Tulburări endocrine</b>	
Foarte frecvente	hipotiroidism, hipertiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală
Mai puțin frecvente	hipofizită, tiroidită
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	deshidratare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	disgeuzie, amețeli, cefalee
Frecvente	neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	encefalită autoimună, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente	tinitus
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	xeroftalmie, vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	uveită
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvente	fibrilație atrială, tahicardie
Mai puțin frecvente	miocardită
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte frecvente	hipertensiune arterială
Frecvente	tromboză <sup>a</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	disfonie, dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită, embolie pulmonară, revărsat pleural, epistaxis
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, constipație, stomatită, durere abdominală, dispepsie
Frecvente	colită, gastrită, durere la nivelul cavității bucale, xerostomie, hemoroizi
Mai puțin frecvente	pancreatită, perforație a intestinului subțire <sup>b</sup> , glosodinie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, erupții cutanate tranzitorii <sup>c</sup> , prurit
Frecvente	alopecie, xerodermie, eritem, modificare a culorii părului
Mai puțin frecvente	psoriazis, urticarie

Cu frecvență necunoscută	lichen scleros, alte afecțiuni lichenoide
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică <sup>d</sup> , artralgie, spasm muscular
Frecvente	artrită
Mai puțin frecvente	miopatie, osteonecroză de maxilar, fistulă
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Foarte frecvente	proteinurie
Frecvente	insuficiență renală, leziuni renale acute
Mai puțin frecvente	nefrită
Rare	cistită non-infecțioasă <sup>f</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem
Frecvente	durere, durere toracică
<b>Investigații diagnostice<sup>e</sup></b>	
Foarte frecvente	anemie, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie, neutropenie, creștere a valorii fosfatazei alcaline, creștere a valorii serice a ALT, creștere a valorii serice a AST, creștere a valorii bilirubinei totale, creștere a valorii creatininei, creștere a valorii amilazei, creștere a valorii lipazei, hipopotasemie, hipomagneziemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipercalcemie, hipoglicemie, hipofosfatemie, hiperglicemie, hiperpotasemie, hipermagneziemie, hipernatremie, scădere în greutate
Frecvente	creștere a valorii colesteroliei, hipertrigliceridemie

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 9 să nu fie pe deplin atribuibile numai nivolumab, ci pot să includă contribuții ale afecțiunii de fond sau ale medicamentelor utilizate în asociere.

- <sup>a</sup> Tromboza reprezintă un termen compus care include tromboză venoasă portală, tromboză venoasă pulmonară, tromboză pulmonară, tromboză aortică, tromboză arterială, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă pelvină, tromboză a venei cave, tromboză venoasă, tromboză venoasă la nivelul membrelor
- <sup>b</sup> Au fost raportate cazuri letale
- <sup>c</sup> Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, erupție cutanată exfoliativă, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate papulare, erupții cutanate morbiliforme, erupții cutanate pruriginoase și erupții medicamentoase
- <sup>d</sup> Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților, durerea la nivelul coloanei vertebrale
- <sup>e</sup> Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator (cu excepția scăderii în greutate, creșterii valorii colesteroliei și hipertrigliceridemie). Vezi mai jos “Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”
- <sup>f</sup> A fost raportat în studiile clinice și ulterior introducerii pe piață.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici este asociat cu reacții adverse mediate imun. În urma terapiei medicale adecvate, reacțiile adverse mediate imun au ajuns la rezoluție în majoritatea cazurilor. Oprirea definitivă a tratamentului a fost necesară la un procent mai mare de pacienți tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab sau cu cabozantinib comparativ cu cei tratați cu nivolumab în monoterapie. Tabelele 10 și 11 prezintă procentul de pacienți cu reacții adverse mediate imun pentru care a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului, în funcție de schema de tratament utilizată. În plus, pentru pacienții care au prezentat un eveniment, Tabelele 10 și 11 prezintă procentul de pacienți pentru care a fost necesară corticoterapia în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic), în funcție de schema de tratament utilizată. Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise la pct. 4.4.

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

	Nivolumab 3 mg/kg sau 240 mg în monoterapie  %	Nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg în melanom %	Nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg în RCC și în <u>CRC</u> <u>dMMR sau</u> <u>MSI-H</u> %	Nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg în MPM %
<b>Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului</b>				
Pneumonită	1,4	2,0	2,3	2,3
Colită	1,0	16	3,6	5,0
Hepatită	0,9	9	4,5	3,7
Nefrită și disfuncție renală	0,2	1,1	1,4	1,3
Endocrinopatii	0,3	2,7	2,9	0,3
Reacții cutanate	0,6	0,9	1,2	0,7
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,1	0	0	1,7
<b>Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari<sup>a,b</sup></b>				
Pneumonită	67	63	58	70
Colită	13	46	24	33
Hepatită	20	46	36	42
Nefrită și disfuncție renală	24	17	26	40
Endocrinopatii	7	27	24	10
Reacții cutanate	3	7	8	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	18	6	12	17

<sup>a</sup> echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic

<sup>b</sup> frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediată imun

**Tabelul 11: Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului sau care au necesitat corticoterapie în doze mari, în funcție de schema de tratament utilizată (nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici)**

	Nivolumab 360 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg și chimioterapie în NSCLC %	Nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg în RCC %
<b>Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului</b>		
Pneumonită	2,2	2,5
Colită	4,2	2,5
Hepatită	3,4	4,1
Nefrită și disfuncție renală	1,4	0,6

Endocrinopatii	2,0	1,3
Reacții cutanate	1,1	2,2
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,6	0
<b>Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari<sup>a,b</sup></b>		
Pneumonită	68	56
Colită	20	8
Hepatită	29	23
Nefrită și disfuncție renală	24	9
Endocrinopatii	8	4,2
Reacții cutanate	10	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	29	0

<sup>a</sup> echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic

<sup>b</sup> frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediată imun

#### *Pneumonită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale și infiltratului pulmonar, a fost de 3,4% (128/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 0,8% (31/3771) și, respectiv, 1,8% (67/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,7% (27/3771) și, respectiv, < 0,1% (1/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 5 au fost raportate la < 0,1% (2/3771) dintre pacienți în cadrul acestor studii. Intervalul median până la debut a fost de 3,2 luni (interval: 0,2-19,6). Rezoluția s-a obținut la 88 pacienți (68,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,6 săptămâni (interval: 0,1<sup>+</sup>-96,7<sup>+</sup>);<sup>+</sup> denotă o observație cenzurată.

La pacienții cărora li s-a administrat cu nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 7,8% (35/448). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) și, respectiv, 0,2% (1/448) dintre pacienți. Unul dintre cazurile de pneumonită de grad 3 s-a agravat pe durata a 11 zile, ducând la deces. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,7-12,6). Rezoluția s-a obținut la 33 pacienți (94,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,3-35,1).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,5% (43/666). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 3,3% (22/666) și, respectiv, 1,1% (7/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0,25-56,8). Rezoluția s-a obținut la 39 pacienți (90,7%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,7-110,3<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,7% (20/300). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 5,3% (16/300) și, respectiv, 0,7% (2/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,8 luni (interval: 0,3-20,8). Rezoluția s-a obținut la 16 pacienți (80%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 1,1-113,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 5,3% (19/358). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) și, respectiv, 0,6% (2/358) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 18,1 săptămâni (interval: 0,6-52,4). Rezoluția s-a obținut la 14 pacienți (74%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 4,3 săptămâni (interval: 0,7-27,9<sup>+</sup>).



La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 5,6% (18/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 1,9% (6/320) și, respectiv, 1,6% (5/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 26,9 săptămâni (interval: 12,3-74,3 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 14 pacienți (77,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 7,5 săptămâni (interval: 2,1-60,7<sup>+</sup> săptămâni).

#### *Colită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența diareei, colitei sau defecațiilor frecvente a fost de 15,0% (566/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 9,7% (364/3771) și, respectiv, 3,9% (146/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și 4 au fost raportate la 1,5% (55/3771) și, respectiv, < 0,1% (1/3771) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,8 luni (interval: 0,0-26,6). Rezoluția s-a obținut la 503 pacienți (89,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,3 săptămâni (interval: 0,1-124,4<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența diareei sau colitei a fost de 46,7% (209/448). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) și, respectiv, 0,4% (2/448) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,2 luni (interval: 0,0-22,6). Rezoluția s-a obținut la 186 pacienți (89,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3,0 săptămâni (interval: 0,1-159,4<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența diareei sau colitei a fost de 27,9% (186/666). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 9,6% (64/666) și, respectiv, 4,7% (31/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-48,9). Rezoluția s-a obținut la 170 pacienți (92,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,2 săptămâni (interval: 0,1-117,0<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența diareei sau colitei a fost de 22,0% (66/300). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 7,3% (22/300) și, respectiv, 5,3% (16/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 3,9 luni (interval: 0,0-21,7). Rezoluția s-a obținut la 62 pacienți (93,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3,1 săptămâni (interval: 0,1-100,0<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența diareei sau colitei a fost de 22,3% (80/358). Cazuri de grad 2, grad 3, grad 4 și grad 5 au fost raportate la 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) și, respectiv, 0,3% (1/358) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 5,1 săptămâni (interval: 0,1-53,6). Rezoluția s-a obținut la 70 pacienți (87,5%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 1,4 săptămâni (interval: 0,1-76,9<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența diareei, colitei, defecațiilor frecvente sau enteritei a fost de 59,1% (189/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 25,6% (82/320) și, respectiv, 6,3% (20/320) dintre pacienți. Cazuri de grad 4 au fost raportate la 0,6% (2/320). Intervalul median până la debut a fost de 12,9 săptămâni (interval: 0,3-110,9-săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 143 pacienți (76,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,9 săptămâni (interval: 0,1-139,7<sup>+</sup> săptămâni).

#### *Hepatită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab monoterapie, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 7,3% (277/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 4,0% (150/3771) și, respectiv, 1,6% (62/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,5% (55/3771) și, respectiv, 0,3% (10/3771) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,3 luni (interval: 0,0-27,6). Rezoluția s-a obținut la

214 pacienți (78,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1-126,4<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 29,5% (132/448). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) și, respectiv, 1,8% (8/448) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,5 luni (interval: 0,0-30,1). Rezoluția s-a obținut la 124 pacienți (93,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,1 săptămâni (interval: 0,1-106,9).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 19,8% (132/666). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 4,8% (32/666), 7,4% (49/666) și, respectiv, 1,5% (10/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,1 luni (interval: 0,3-36,6). Rezoluția s-a obținut la 112 pacienți (84,8%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,3 săptămâni (interval: 0,1<sup>+</sup>-175,9<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 12,0% (36/300). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,7% (5/300), 4,3% (13/300) și, respectiv, 1,0% (3/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,8 luni (interval: 0,5-20,3). Rezoluția s-a obținut la 31 pacienți (86,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 4,1 săptămâni (interval: 1,0-78,3<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 13,4% (48/358). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) și, respectiv, 1,1% (4/358) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 10,6 săptămâni (interval: 1,1-68,3). Rezoluția s-a obținut la 37 pacienți (80,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5 săptămâni (interval: 0,3<sup>+</sup>-45,0<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 41,6% (133/320). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) și, respectiv, 0,6% (2/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 8,3 săptămâni (interval: 0,1-107,9-săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 101 pacienți (75,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,6 săptămâni (interval: 0,1-89,3<sup>+</sup> săptămâni).

#### *Nefrită și disfuncție renală mediate imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 2,3% (87/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 1,3% (49/3771) și, respectiv, 0,6% (24/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,3% (13/3771) și, respectiv, < 0,1% (1/3771) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,0-18,2). Rezoluția s-a obținut la 55 pacienți (66,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,6 săptămâni (interval: 0,3-79,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 5,1% (23/448). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) și, respectiv, 0,7% (3/448) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,5-21,8). Rezoluția s-a obținut la 21 pacienți (91,3%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,1 săptămâni (interval: 0,1-125,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 8,6% (57/666). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,8% (25/666), 0,6% (4/666) și, respectiv, 0,8% (5/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 2,1 luni

(interval: 0,0-34,8). Rezoluția s-a obținut la 45 pacienți (78,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,0 săptămâni (interval: 0,1<sup>+</sup>-106,0<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența disfuncției renale a fost de 5,0% (15/300). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2,0% (6/300) și, respectiv, 1,3% (4/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 3,6 luni (interval: 0,5-14,4). Rezoluția s-a obținut la 12 pacienți (80,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,9-126,4<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 7% (25/358). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) și, respectiv, 0,6 (2/358) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 10,6 săptămâni (interval: 0,1-51,3). Rezoluția s-a obținut la 14 pacienți (56%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,3 săptămâni (interval: 0,1<sup>+</sup>-82,9<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența nefritei, nefritei mediate imun, insuficienței renale, leziunilor renale acute, creșterii valorii creatininei serice sau creșterii valorii ureei serice a fost de 10,0% (32/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 3,4% (11/320) și, respectiv, 1,3% (4/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 14,2 săptămâni (interval: 2,1-87,1 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 18 pacienți (58,1%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 10,1 săptămâni (interval: 0,6-90,9<sup>+</sup> săptămâni).

#### *Endocrinopatii mediate imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența tulburărilor tiroidiene, inclusiv hipotiroidism sau hipertiroidism, a fost de 12,0% (451/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1 sau 2, raportate la 5,8% (217/3771) și, respectiv, 6,0% (227/3771) dintre pacienți. Tulburări tiroidiene de grad 3 au fost raportate la 0,2% (7/3771) dintre pacienți. Au fost raportate hipofizită (3 cazuri de grad 1, 5 cazuri de grad 2, 7 cazuri de grad 3 și 1 caz de grad 4), hipopituitarism (5 cazuri de grad 2 și 1 caz de grad 3), insuficiență suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară și insuficiență corticosuprarenală acută) (1 caz de grad 1, 15 cazuri de grad 2 și 8 cazuri de grad 3), diabet zaharat (inclusiv diabet zaharat de tip 1) (1 caz de grad 1, 4 cazuri de grad 2 și 2 cazuri de grad 3) și cetoacidoză diabetică (2 cazuri de grad 3). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,7 luni (interval: 0,3-29,1). Rezoluția s-a obținut la 239 pacienți (48,7%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 150,0<sup>+</sup> săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 25,2% (113/448). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 14,5% (65/448) și, respectiv, 1,3% (6/448) dintre pacienți. Hipofizita de grad 2 și grad 3 (inclusiv hipofizită limfocitară) a survenit la 5,8% (26/448) și, respectiv, 2,0% (9/448) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,4% (2/448) și, respectiv, 0,7% (3/448) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară) a survenit la 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) și, respectiv, 0,2% (1/448) dintre pacienți. Diabetul zaharat de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 și cetoacidoza diabetică de grad 4 au fost raportate fiecare la 0,2% (1/448) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 1,9 luni (interval: 0,0-28,1). Rezoluția s-a obținut la 64 pacienți (45,4%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 155,4<sup>+</sup> săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 26,9% (179/666). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 15,3% (102/666) și, respectiv, 1,7% (11/666) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 3,9% (26/666) dintre pacienți. Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 0,8% (5/666), 2,3% (15/666) și, respectiv, 0,3% (2/666) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 a survenit la 0,5% (3/666) dintre pacienți. Insuficiența

suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară) a survenit la 3,5% (23/666), 2,0% (13/666) și, respectiv, 0,3% (2/666) dintre pacienți. Au fost raportate diabet zaharat (inclusiv diabet zaharat de tip 1) (2 cazuri de grad 2, 1 caz de grad 3 și 2 cazuri de grad 4) și cetoacidoză diabetică (1 caz de grad 4). Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,1 luni (interval: 0,0-27,2). Rezoluția s-a obținut la 89 pacienți (41,4%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 257,1<sup>+</sup> săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 14% (43/300). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 9,3% (28/300) și, respectiv, 1,3% (4/300) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 2% (6/300) dintre pacienți. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 1,3% (4/300) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 1,0% (3/300) și, respectiv, 1,0% (3/300) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2 și grad 3 a survenit la 1,7% (5/300) și, respectiv, 0,3% (1/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,8 luni (interval: 0,5-20,8). Rezoluția s-a obținut la 17 pacienți (32,7%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3 și 144,1<sup>+</sup> săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 24% (86/358). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 12,3% (44/358) și, respectiv, 0,3% (1/358) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 1,4% (5/358) dintre pacienți. Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 0,6% (2/358) și, respectiv, 0,8% (3/358) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 a survenit la 0,3% (1/358) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2 și grad 3 a survenit la 1,7% (6/358) și, respectiv, 1,4% (5/358) dintre pacienți. Nu a fost raportat diabet zaharat, inclusiv diabet zaharat de tip 1. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 12,1 săptămâni (interval: 1,9-58,3). Rezoluția s-a obținut la 30 pacienți (35,3%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 1,4 și 72,4<sup>+</sup> săptămâni.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 43,1% (138/320). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 0,9% (3/320) dintre pacienți. Hipofizita a survenit la 0,6% (2/320) dintre pacienți, în toate cazurile fiind de grad 2. Insuficiența suprarenală (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară) a survenit la 4,7% (15/320) dintre pacienți. Cazuri de insuficiență suprarenală de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 2,2% (7/320) și, respectiv, 1,9% (6/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 12,3 săptămâni (interval: 2,0-89,7 săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 50 pacienți (35,2%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,9 și 132,0<sup>+</sup> săptămâni.

#### *Reacții adverse cutanate mediate imun*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 28,4% (1072/3771). Majoritatea cazurilor au avut o severitate de grad 1, raportate la 21,7% (818/3771) dintre pacienți. Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 5,4% (204/3771) și, respectiv, 1,3% (50/3771) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-27,9). Rezoluția s-a obținut la 677 pacienți (63,7%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 18,4 săptămâni (interval: 0,1-163,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 65,0% (291/448). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 20,3% (91/448) și, respectiv, 7,6% (34/448) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,5 luni (interval: 0,0-19,4). Rezoluția s-a obținut la 191 pacienți (65,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 11,4 săptămâni (interval: 0,1-150,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 47,7% (318/666). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 13,7% (91/666) și, respectiv, 3,9% (26/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,0 luni (interval: 0,0-33,8).

Rezoluția s-a obținut la 228 pacienți (71,9%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-268,7<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 36,0% (108/300). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 10,3% (31/300) și, respectiv, 3,0% (9/300) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 1,6 luni (interval: 0,0-22,3). Rezoluția s-a obținut la 71 pacienți (66,4%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,4-146,4<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 37,7% (135/358). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) și, respectiv, 0,3% (1/358) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 3,3 săptămâni (interval: 0,1-83,1). Rezoluția s-a obținut la 96 pacienți (71,6%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 9,4 săptămâni (interval: 0,1<sup>+</sup>-84,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 62,8% (201/320). Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 23,1% (74/320) și, respectiv, 10,6% (34/320) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 6,14 săptămâni (interval: 0,1-104,4-săptămâni). Rezoluția s-a obținut la 137 pacienți (68,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 18,1 săptămâni (interval: 0,1-130,6<sup>+</sup> săptămâni).

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

#### *Reacții legate de administrarea perfuziei*

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în monoterapie, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 3,8% (144/3771), inclusiv 7 cazuri de grad 3 și 3 cazuri de grad 4.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 3,8% (17/448), toate cu severitate de grad 1 sau 2. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 2,2% (10/448) dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 3,8% (25/666), toate cu severitate de grad 1 sau 2. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 2,4% (16/666) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,7 luni (interval: 0,0-22,6). Rezoluția s-a obținut la 23 pacienți (92,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 0,1 săptămâni (interval: 0,1-79,1<sup>+</sup>).

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 12% (36/300); Cazuri de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 5,0% (15/300) și, respectiv, 1,3% (4/300) dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,7% (17/358). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) și, respectiv, 0,3% (1/358) dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de

2,5% (8/320). Pentru toți cei 8 pacienți, severitatea a fost de grad 1 sau 2. Cazuri de grad 2 au fost raportate la 0,3% (1/320) dintre pacienți.

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

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

La 49 pacienți evaluați în cadrul a două studii pentru LH clasic, supuși TACSH după oprirea monoterapiei cu nivolumab, a fost raportată MGCG acută de grad 3 sau 4 la 13/49 pacienți (26,5%). MGCG hiperacută, definită ca MGCG acută survenită în primele 14 zile după perfuzia de celule stem, a fost raportată la trei pacienți (6%). A fost raportat sindrom febril care a necesitat corticoterapie, fără a fi identificată o cauză infecțioasă, la șase pacienți (12%) în decursul a 6 săptămâni după transplant, cu trei pacienți cu răspuns la corticoterapie. Boala hepatică veno-ocluzivă a survenit la un pacient, care a decedat prin MGCG și insuficiență multiplă de organ. Nouă din 49 pacienți (18,4%) au decedat ca urmare a complicațiilor TACSH după nivolumab. Cei 49 pacienți au avut o durată mediană de monitorizare ulterioară TACSH de 5,6 luni (interval: 0-19 luni).

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

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

#### *Valori anormale ale testelor de laborator*

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

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 2,8% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 1,2% pentru trombocitopenie, 0,5% pentru leucopenie, 6,7% pentru limfopenie, 0,7% pentru neutropenie, 4,3% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 12,4% pentru creșterea valorii serice a AST, 15,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,2% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 2,4% pentru creșterea valorii creatininei, 5,3% pentru hiperglicemie, 8,7% pentru creșterea valorii amilazei, 19,5% pentru creșterea valorii lipazei, 1,2% pentru hipocalcemie, 0,2% pentru fiecare dintre hipernatremie și hipercalcemie, 0,5% pentru hiperpotasemie, 0,3% pentru hipermaгнеziemie, 4,8% pentru hipopotasemie și 9,5% pentru hiponatremie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul RCC și CRC dMMR sau MSI-H, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 4,3% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,8% pentru trombocitopenie, 0,5% pentru leucopenie, 5,3% pentru limfopenie, 1,1% pentru neutropenie, 2,8% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 6,7% pentru creșterea valorii serice a AST, 7,8% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,8% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 2,3% pentru creșterea valorii creatininei, 7,2% pentru hiperglicemie, 2,2% pentru hipoglicemie, 11,1% pentru creșterea valorii amilazei, 20,2% pentru creșterea valorii lipazei, 0,5% pentru hipocalcemie, 1,2% pentru hipercalcemie, 2,2% pentru hiperpotasemie, 0,9% pentru hipermaгнеziemie, 0,3% pentru hipomagneziemie, 2,2% pentru hipopotasemie și 9,2% pentru hiponatremie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul MPM, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 2,4% pentru anemie, 1,0% pentru fiecare dintre trombocitopenie și leucopenie, 8,4% pentru limfopenie, 1,3% pentru neutropenie, 3,1% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 7,1% pentru fiecare dintre creșterea valorii serice a AST și creșterea valorii serice a ALT, 1,7% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 0,3% pentru creșterea valorii creatininei, 2,8% pentru hiperglicemie, 5,4% pentru creșterea valorii amilazei, 12,8% pentru creșterea valorii lipazei, 0,7% pentru hipematremie, 8,1% pentru hiponatremie, 4,1% pentru hiperpotasemie, 2,0% pentru hipopotasemie și 0,3% pentru hipocalcemie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie în NSCLC, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 9,2% pentru anemie, 4,3% pentru trombocitopenie, 9,8% pentru leucopenie, 5,8% pentru limfopenie, 14,7% pentru neutropenie, 1,2% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 3,5% pentru creșterea valorii serice a AST, 4,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 0% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,2% pentru creșterea valorii creatininei, 7,1% pentru hiperglicemie, 0% pentru hipoglicemie, 6,7% pentru creșterea valorii amilazei, 11,9% pentru creșterea valorii lipazei, 1,4% pentru hipocalcemie, 1,2% pentru hipercalcemie, 1,7% pentru hiperpotasemie, 0,3% pentru hipermaгнеziemie, 1,2% pentru hipomagneziemie, 3,5% pentru hipopotasemie și 10,7% pentru hiponatremie.

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul RCC, procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,5% pentru anemie (în toate cazurile fiind de grad 3), 0,3% pentru trombocitopenie, 0,3% pentru leucopenie, 7,5% pentru limfopenie, 3,5% pentru neutropenie, 3,2% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 8,2% pentru creșterea valorii serice a AST, 10,1% pentru creșterea valorii serice a ALT, 1,3% pentru creșterea valorii bilirubinei totale, 1,3% pentru creșterea valorii creatininei, 11,9% pentru creșterea valorii amilazei, 15,6% pentru creșterea valorii lipazei, 3,5% pentru hiperglicemie, 0,8% pentru hipoglicemie, 2,2% pentru hipocalcemie, 0,3% pentru hipercalcemie, 5,4% pentru hiperpotasemie, 4,2% pentru hipermaгнеziemie, 1,9% pentru hipomagneziemie, 3,2% pentru hipopotasemie, 12,3% pentru hiponatremie și 21,2% pentru hipofosfatemie.

#### *Imunogenitate*

Dintre cei 3224 pacienți tratați cu nivolumab în monoterapie în doză de 3 mg/kg sau 240 mg la fiecare 2 săptămâni și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-medicament asociați tratamentului, 286 pacienți (8,9%) au avut rezultate pozitive pentru anticorpi anti-medicament, cu un număr de șaisprezece pacienți (0,5%) cu rezultate pozitive pentru anticorpi neutralizanți.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 26,0% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 25,7% pentru

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

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 33,8%, iar incidența anticorpilor neutralizanți a fost de 2,6%. În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a fost de 7,5%, iar a anticorpilor neutralizanți a fost de 1,6%.

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

#### Vârstnici

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

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

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

#### Insuficiență hepatică sau renală

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC17.

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

#### *Melanom*

#### Tratamentul melanomului în stadiu avansat

##### Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu dacarbazină (CA209066)

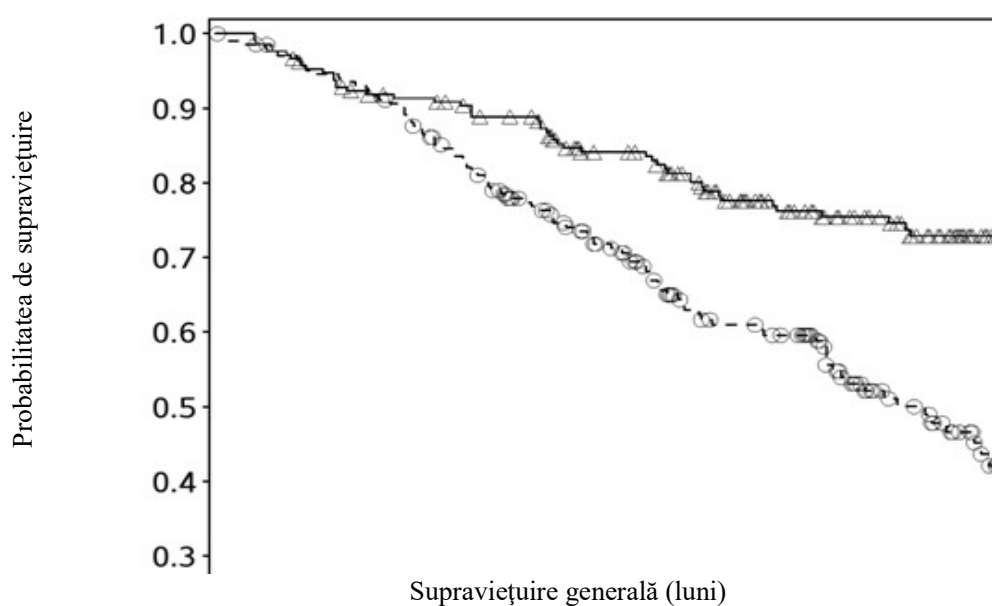
Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209066). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) netratați anterior, cu melanom confirmat,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

În total, 418 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab (n = 210) intravenos pe durata a 60 minute în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau dacarbazină (n = 208) în doză de 1000 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 și de stadiul M (M0/M1a/M1b și M1c). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Continuarea tratamentului după progresia bolii a fost permisă pentru pacienții care au prezentat un beneficiu clinic și care nu au avut evenimente adverse semnificative la medicamentul de studiu, conform evaluării de către investigator. Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni în primul an și la fiecare 12 săptămâni ulterior.

Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și rata de răspuns obiectiv (RRO), conform evaluării de către investigator. Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 18-87), 59% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 99,5% au fost caucazieni. Majoritatea pacienților au avut un scor de performanță ECOG de 0 (64%) sau 1 (34%). Un procent de 61% dintre pacienți a avut boală în stadiul M1c la înrolarea în studiu. Un procent de 74% dintre pacienți a avut melanom cutanat și 11% melanom la nivelul mucoaselor; 35% dintre pacienți au avut melanom PD-L1 pozitiv ( $\geq 5\%$  expresie la nivelul membranei celulelor tumorale). La un procent de 16% dintre pacienți s-a administrat anterior terapie adjuvantă; cel mai frecvent tratament adjuvant a fost interferon (9%). Un procent de 4% dintre pacienți a avut antecedente de metastaze cerebrale, iar 37% dintre pacienți au avut un nivel inițial al lactat dehidrogenazei (LDH) mai mare decât LSVN la înrolarea în studiu.

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

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



Număr de subiecți la risc		Supraviețuire generală (luni)					
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazină	208	177	123	82	22	3	0

—Δ— Nivolumab (evenimente: 50/210), valoare mediană și Î 95%: N.A.

- - -○- - - Dacarbazină (evenimente: 96/208), valoare mediană și Î 95%: 10,84 (9,33, 12,09)

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

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

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 12.

**Tabelul 12: Rezultatele privind eficacitatea (CA209066)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>dacarbazină (n = 208)</b>
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Riscul relativ		0,42
Î 99,79%		(0,25, 0,73)
Î 95%		(0,30, 0,60)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (Î 95%)	Nu a fost atinsă	10,8 (9,33, 12,09)
Rata (Î 95%)		
La 6 luni	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
La 12 luni	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Riscul relativ		0,43
Î 95%		(0,34, 0,56)
Valoarea p		< 0,0001
Valoarea mediană (Î 95%)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rata (Î 95%)		
La 6 luni	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
La 12 luni	41,8 (34,0, 49,3)	Nu este disponibilă
<b>Răspunsul obiectiv</b>	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(Î 95%)	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i> ) (Î 95%)		4,06 (2,52, 6,54)
Valoarea p		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Răspuns parțial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Boală stabilă (BS)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
<b>Durata mediană a răspunsului</b>		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (0 <sup>+</sup> -12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1-10,0 <sup>+</sup> )
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b>		
Luni (interval)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” denotă o observație cenzurată.

#### *Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu chimioterapia (CA209037)*

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

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

Parametrii rezultatului co-principal de eficacitate la primii 120 pacienți tratați cu nivolumab au fost RRO confirmată, determinată de către Comitetul Independent de Recenzie a Evaluărilor Radiologice (IRRC, *Independent Radiology Review Committee*) folosind criteriile RECIST, versiunea 1.1 și evaluarea comparativă a SG pentru nivolumab și chimioterapie. Parametrii suplimentari ai acestui rezultat au inclus durata și momentul apariției răspunsului.

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

La momentul acestei analize finale a RRO, au fost examinate rezultatele provenite de la 120 pacienți care au fost tratați cu nivolumab și de la 47 pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie monitorizați timp de minimum 6 luni. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 13.

**Tabelul 13: Cel mai bun răspuns global, intervalul de timp până la obținerea răspunsului și durata răspunsului (CA209037)**

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

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

Analiza actualizată (perioadă de monitorizare de 24 luni)

La nivelul tuturor pacienților randomizați, RRO a fost de 27,2% (Î 95%: 22,0, 32,9) în grupul tratat cu nivolumab și de 9,8% (Î 95%: 5,3, 16,1) în grupul cu chimioterapie. Duratele mediane ale răspunsului au fost de 31,9 luni (interval: 1,4<sup>+</sup>-31,9) și, respectiv, de 12,8 luni (interval: 1,3<sup>+</sup>-13,6<sup>+</sup>). Riscul relativ

afere SFP pentru nivolumab, comparativ cu chimioterapia a fost de 1,03 (Î 95%: 0,78, 1,36). RRO și SFP au fost evaluate de IRRC conform criteriilor RECIST versiunea 1.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiul CA209172 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu melanom metastazat în stadiul III (nerezecabil) sau stadiul IV, după tratamentul anterior cu o schemă terapeutică ce conține un anticorp monoclonal anti-CTLA-4. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 1008 pacienți tratați, 103 (10%) au avut melanom ocular/uveal, 66 (7%) au avut un scor de performanță ECOG egal cu 2, 165 (16%) au avut metastaze SNC asimptomatice, incluzând pacienți tratați și netratați pentru metastazele SNC, 13 (1,3%) au fost pacienți tratați pentru metastaze leptomeningeale, 25 (2%) au avut boală autoimună și 84 (8%) au prezentat evenimente adverse (EA) mediate imun de grad 3-4 la tratamentul anti-CTLA-4 anterior. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe ratele de răspuns la săptămâna 12 conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 14.

**Tabelul 14: Rata de răspuns la săptămâna 12 - toți pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns și în funcție de subgrup (CA209172)**

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

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

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

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

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

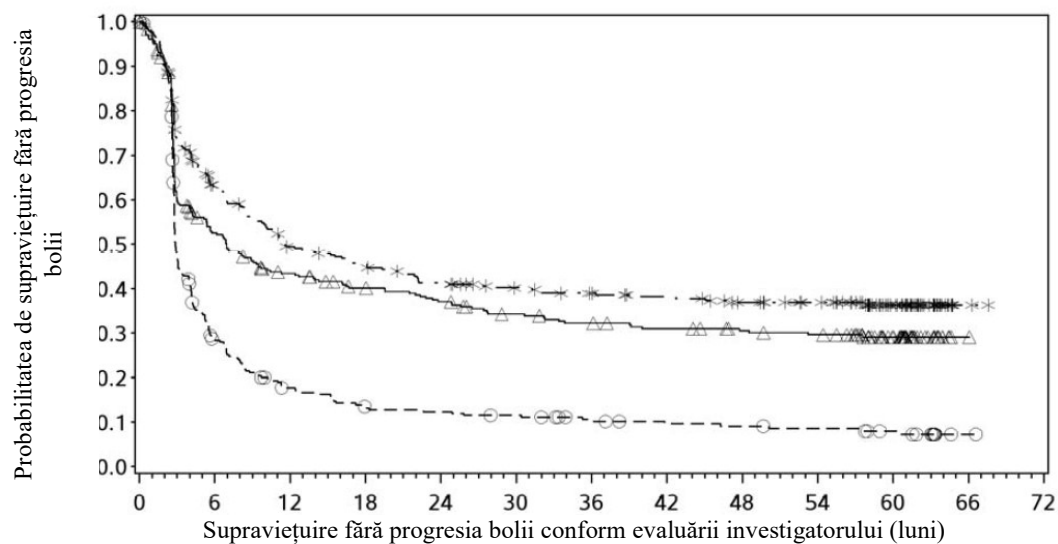
Caracteristicile inițiale au fost echilibrate între cele trei grupuri de tratament. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 18-90 ani), 65% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 97% au fost caucazieni.

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

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

Rezultatele privind SFP din analiza descriptivă (cu o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni) sunt prezentate în Figura 2 (toată populația randomizată), Figura 3 (la valoarea limită a PD-L1 de 5%) și Figura 4 (la valoarea limită a PD-L1 de 1%).

**Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii (CA209067)**



Număr de subiecți la risc												
Nivolumab + ipilimumab												
314	174	136	124	110	101	95	90	82	76	45	2	0
Nivolumab												
316	151	120	106	97	84	78	73	68	65	40	1	0
Ipilimumab												
315	78	46	34	31	28	21	18	17	15	11	1	0

- \*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 182/314), valoare mediană și ÎÎ 95%: 11,50 (8,74, 19,32).  
Rata de SFP la 12 luni și ÎÎ 95%: 49% (44, 55), rata de SFP la 60 luni și ÎÎ 95%: 36% (32, 42)
- Δ— Nivolumab (evenimente: 203/316), valoare mediană și ÎÎ 95%: 6,93 (5,13, 10,18).  
Rata de SFP la 12 luni și ÎÎ 95%: 42% (36, 47), rata de SFP la 60 luni și ÎÎ 95%: 29% (24, 35)
- Ipilimumab (evenimente: 261/315), valoare mediană și ÎÎ 95%: 2,86 (2,79, 3,15).  
Rata de SFP la 12 luni și ÎÎ 95%: 18% (14, 23), rata de SFP la 60 luni și ÎÎ 95%: 8% (5, 12)

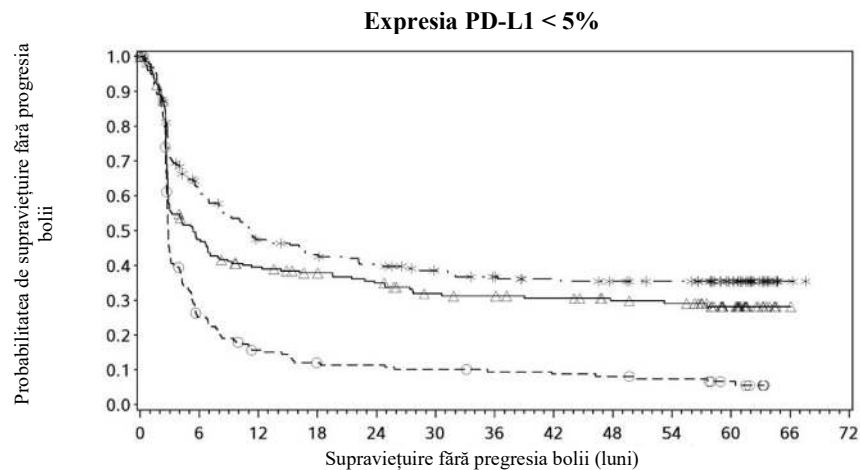
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,79 (0,64, 0,96)



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



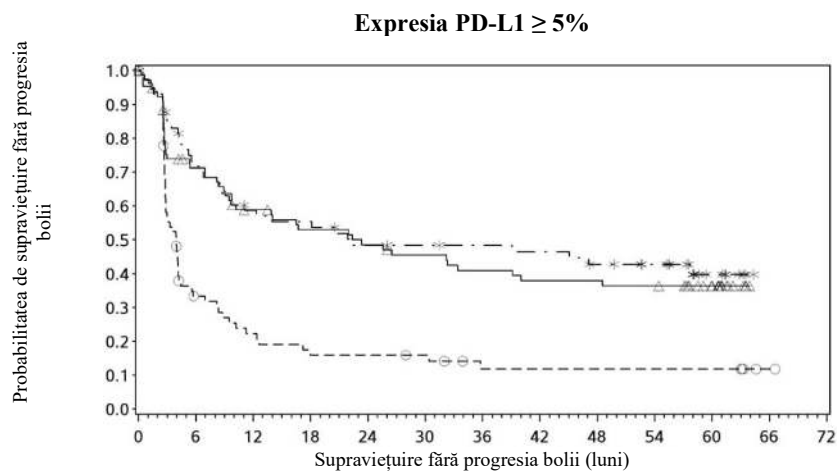
Număr de subiecți la risc												
Nivolumab + ipilimumab												
210	113	87	78	71	64	59	55	52	49	33	2	0
Nivolumab												
208	91	73	66	60	50	48	45	40	38	23	1	0
Ipilimumab												
202	45	26	19	18	16	14	13	12	10	6	0	0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 123/210), valoare mediană și Î 95%: 11,17 (7,98, 17,51)  
 —△— Nivolumab (evenimente: 136/208), valoare mediană și Î 95%: 5,39 (2,96, 7,13)  
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 171/202), valoare mediană și Î 95%: 2,83 (2,76, 3,02)

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

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

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și Î 95%: 0,77 (0,60, 0,98)

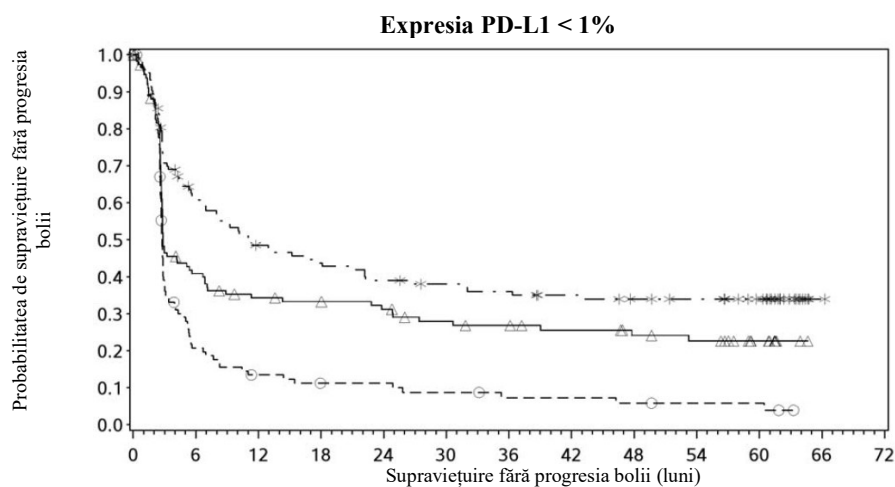


Număr de subiecți la risc												
Nivolumab + ipilimumab												
68	44	35	33	28	27	26	25	22	19	7	0	0
Nivolumab												
80	52	41	36	33	30	27	25	25	24	15	0	0
Ipilimumab												
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	1	0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 36/68), valoare mediană și Î 95%: 22,11 (9,72, N.A.)  
 —Δ— Nivolumab (evenimente: 46/80), valoare mediană și Î 95%: 22,34 (9,46, 40,02)  
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 60/75), valoare mediană și Î 95%: 3,94 (2,79, 4,21)

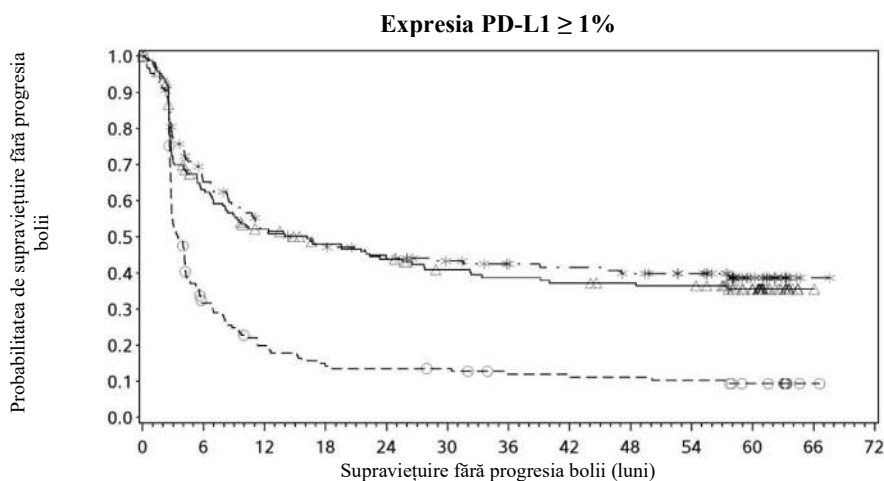
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și Î 95%: 0,37 (0,24, 0,56)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și Î 95%: 0,42 (0,28, 0,62)  
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și Î 95%: 0,89 (0,57, 1,37)

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



Număr de subiecți la risc												
Nivolumab + ipilimumab												
123	65	51	46	41	38	36	33	30	28	21	1	0
Nivolumab												
117	44	35	33	30	25	23	20	17	15	8	0	0
Ipilimumab												
113	20	12	9	9	7	5	5	4	3	3	0	0

- - \* - - - Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 73/123), valoare mediană și Î 95%: 11,17 (6,93, 22,18)  
 —△— Nivolumab (evenimente: 82/117), valoare mediană și Î 95%: 2,83 (2,76, 5,62)  
 - - ○ - - - Ipilimumab (evenimente: 94/113), valoare mediană și Î 95%: 2,76 (2,66, 2,86)  
 Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și Î 95%: 0,39 (0,29, 0,54)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și Î 95%: 0,59 (0,44, 0,80)  
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și Î 95%: 0,66 (0,48, 0,91)



Număr de subiecți la risc												
Nivolumab + ipilimumab												
155	92	71	65	58	53	49	47	44	40	19	1	0
Nivolumab												
171	99	79	69	63	55	52	50	48	47	30	1	0
Ipilimumab												
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	8	1	0

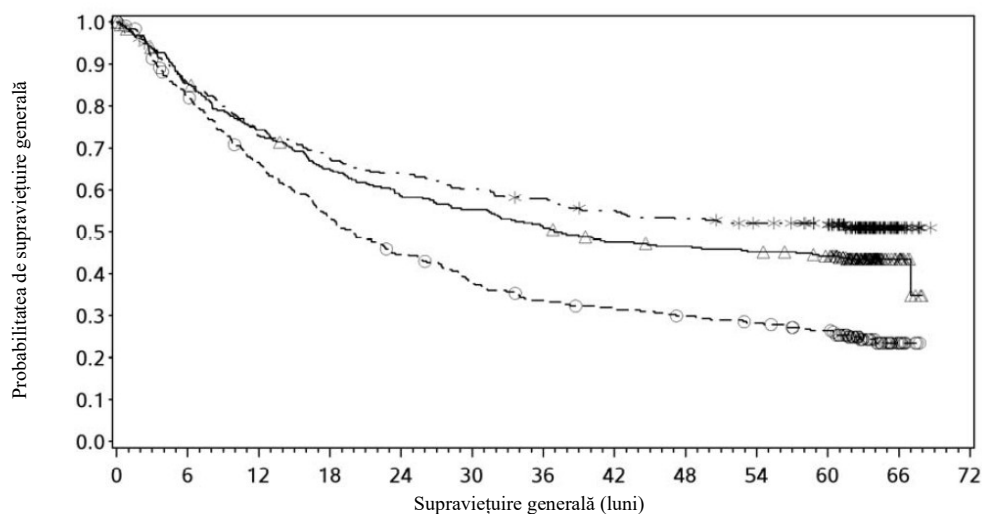
---*---	Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 86/155), valoare mediană și ÎÎ 95%: 16,13 (8,90, 39,06)
—Δ—	Nivolumab (evenimente: 100/171), valoare mediană și ÎÎ 95%: 16,20 (8,11, 27,66)
---○---	Ipilimumab (evenimente: 137/164), valoare mediană și ÎÎ 95%: 3,48 (2,83, 4,17)
	Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,41 (0,31, 0,54)
	Nivolumab vs. ipilimumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,45 (0,35, 0,58)
	Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - risc relativ și ÎÎ 95%: 0,91 (0,68, 1,22)

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

Rezultatele privind SG la o analiză descriptivă suplimentară efectuată la o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni, arată rezultate compatibile cu analiza primară inițială. Rezultatele privind SG după această analiză de monitorizare, sunt prezentate în Figura 5 (toată populația randomizată), Figura 6 și Figura 7 (la valoarea limită a PD-L1 de 5% și 1%).

Analiza SG nu a fost ajustată în funcție de terapiile administrate ulterior. La 34,7% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 48,1% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 65,7% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior terapie sistemică. La 17,5% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată, 33,2% dintre pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie și 47,3% dintre pacienții din brațul cu terapie cu ipilimumab s-a administrat ulterior imunoterapie (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie).

**Figura 5: Supraviețuirea generală (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

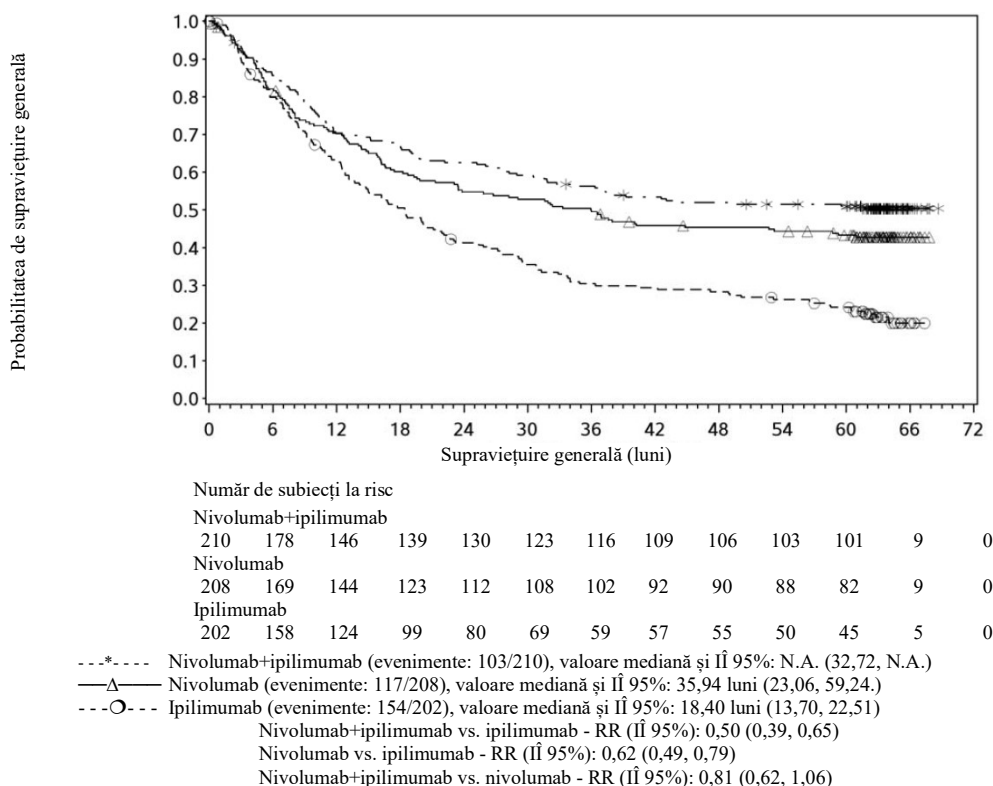
- \*-- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 152/314), valoare mediană și ÎI 95%: N.A. (38,18, N.A.)  
Rata de SG și ÎI 95% la 12 luni: 73% (68, 78), 24 luni: 64% (59, 69), 36 luni: 58% (52, 63) și la 60 luni: 52% (46, 57)
- Δ— Nivolumab (evenimente: 176/316), valoare mediană și ÎI 95%: 36,93 luni (28,25, 58,71)  
Rata de SG și ÎI 95% la 12 luni: 74% (69, 79), 24 luni: 59% (53, 64), 36 luni: 52% (46, 57) și la 60 luni: 44% (39, 50)
- Ipilimumab (evenimente: 230/315), valoare mediană și ÎI 95%: 19,94 luni (16,85, 24,61)  
Rata de SG și ÎI 95% la 12 luni: 67% (61, 72), 24 luni: 45% (39, 50), 36 luni: 34% (29, 39) și la 60 luni: 26% (22, 31)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,63 (0,52, 0,76)

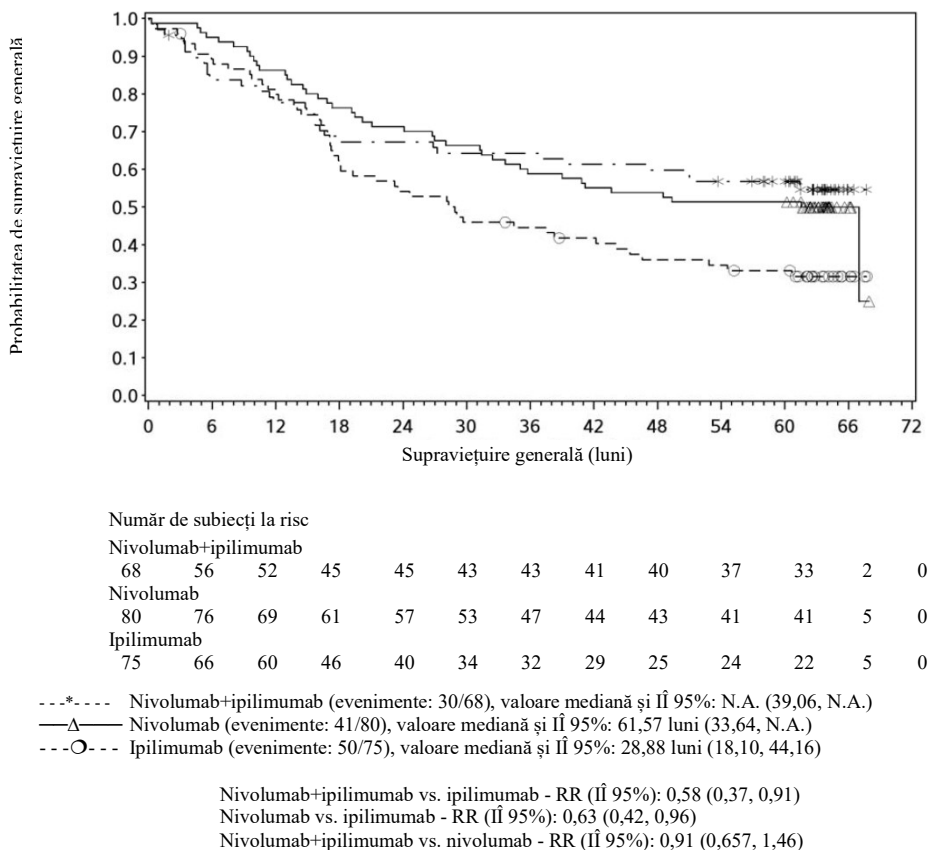
Nivolumab vs ipilimumab - RR (ÎI 95%): 0,52 (0,42, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - RR (ÎI 95%): 0,83 (0,67, 1,03)

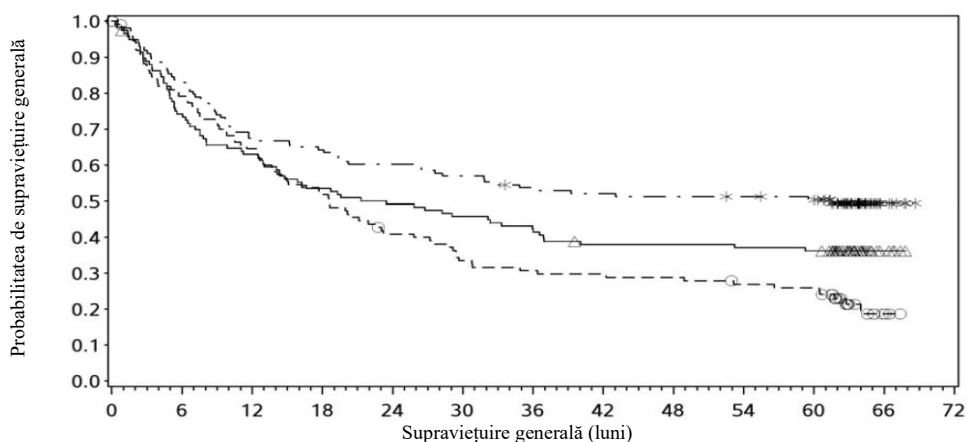
**Figura 6: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 5% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni**  
**Expresia PD-L1 < 5%**



**Expresia PD-L1 ≥ 5%**



**Figura 7: Supraviețuirea generală în funcție de nivelul expresiei PD-L1: valoare limită 1% (CA209067) - Perioadă minimă de monitorizare de 60 luni**  
**Expresia PD-L1 < 1%**

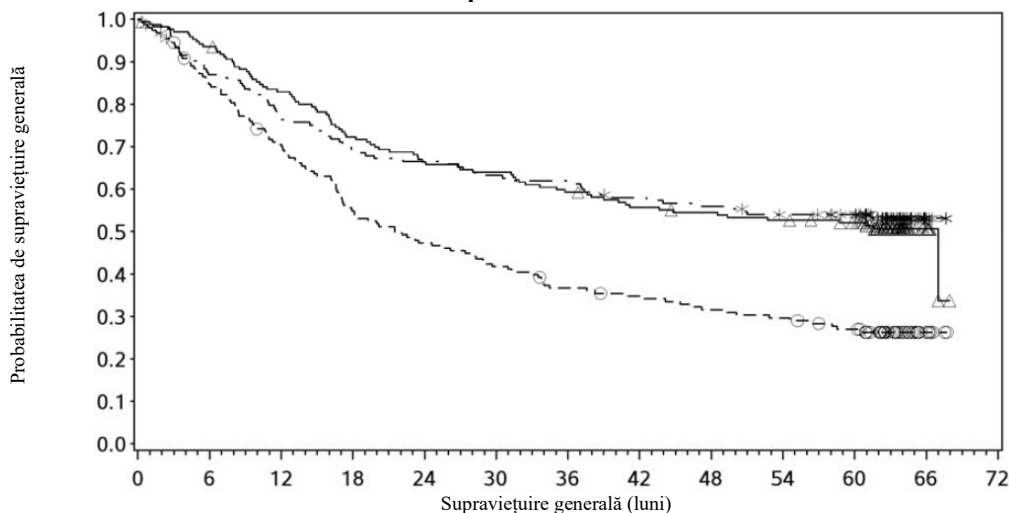


Număr de subiecți la risc												
Nivolumab+ipilimumab												
123	102	82	79	74	70	65	63	62	61	59	6	0
Nivolumab												
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	5	0
Ipilimumab												
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	3	0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 62/123), valoare mediană și Î 95%: 61,44 (26,45, N.A.)  
 —△— Nivolumab (evenimente: 74/117), valoare mediană și Î 95%: 23,46 luni (13,01, 36,53)  
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 86/113), valoare mediană și Î 95%: 18,56 luni (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,53 (0,38, 0,74)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,77 (0,56, 1,05)  
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (Î 95%): 0,69 (0,50, 0,97)

**Expresia PD-L1 ≥ 1%**



Număr de subiecți la risc												
Nivolumab+ipilimumab												
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	75	5	0
Nivolumab												
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	82	9	0
Ipilimumab												
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	40	7	0

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (evenimente: 71/155), valoare mediană și Î 95%: N.A. (39,06, N.A.)  
 —△— Nivolumab (evenimente: 84/171), valoare mediană și Î 95%: 66,99 luni (39,00, N.A.)  
 ---○--- Ipilimumab (evenimente: 118/164), valoare mediană și Î 95%: 21,49 luni (16,85, 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,51 (0,38, 0,69)  
 Nivolumab vs. ipilimumab - RR (Î 95%): 0,53 (0,40, 0,70)  
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - RR (Î 95%): 0,97 (0,70, 1,32)

Perioada minimă de monitorizare pentru analiza RRO a fost de 60 luni. Răspunsurile au fost sumarizate în Tabelul 15.

**Tabelul 15: Răspunsul obiectiv (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Răspunsul obiectiv</b>	183 (58%)	141 (45%)	60 (19%)
(Î 95%)	(52,6, 63,8)	(39,1, 50,3)	(14,9, 23,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i> ) (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(Î 95%)	(4,38, 9,22)	(2,46, 5,10)	
Răspuns complet (RC)	69(22%)	60 (19%)	18 (6%)
Răspuns parțial (RP)	114 (36%)	81 (26%)	42 (13%)
Boală stabilă (BS)	38 (12%)	30 (10%)	69 (22%)
<b>Durata răspunsului</b>			
Valoare mediană (interval), luni	N.A. (0-65,2)	N.A. (0-63,3)	14,39 (0-61,9)
Procent cu durată a răspunsului ≥12 luni	67%	71%	47%
Procent cu durată a răspunsului ≥24 luni	57%	55%	36%
<b>RRO (Î 95%) în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii</b>			
<5%	56% (48,7, 62,5) n = 210	43% (36, 49,8) n = 208	18% (12,8, 23,8) n = 202
≥5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	58% (45,9, 68,5) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
<1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
≥1%	65% (56,4, 72) n = 155	54% (46,6, 62) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat un beneficiu semnificativ în privința SFP și SG mai mare comparativ cu ipilimumab singur. Rezultatele observate privind SFP la 18 luni de monitorizare și rezultatele privind RRO și SG la 28 luni de monitorizare au fost demonstrate constant în subgrupurile de pacienți, stabilite în funcție de valoarea inițială a scorului de performanță ECOG, statusul mutației BRAF, stadiul M, vârstă, antecedente de metastaze cerebrale și nivel inițial al LDH. Aceeași observație s-a menținut și în cazul rezultatelor privind SG după o perioadă minimă de monitorizare de 60 luni.

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

Ambele brațe de tratament care au inclus nivolumab au demonstrat rate mai mari de răspuns obiectiv decât ipilimumab indiferent de nivelurile expresiei PD-L1. Valorile RRO au fost mai mari pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab raportat la utilizarea nivolumab în monoterapie pentru toate nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 (Tabelul 15) după 60 luni de monitorizare, cel mai bun răspuns total fiind reprezentat de un răspuns complet, acesta corelându-se cu o îmbunătățire a supraviețuirii.

După 60 luni de monitorizare, duratele mediane ale răspunsului pentru pacienții cu nivel de expresie tumorală a PD-L1 ≥5% nu au fost atinse (interval: 18,07-N.A.) în brațul cu terapie asociată, nu au fost atinse (interval: 26,71-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și au fost de 31,28 luni (interval: 6,08-N.A.) în brațul de tratament cu ipilimumab. La un nivel de expresie tumorală a PD-L1



<5%, duratele mediane ale răspunsului nu au fost atinse (interval: 40,08-N.A.) în brațul cu terapie asociată, nu au fost atinse (interval: 50,43-N.A.) în brațul cu nivolumab în monoterapie și au fost de 12,75 luni (interval: 5,32-53,65) în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie.

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

#### Eficacitatea în funcție de statusul mutației BRAF:

După 60 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o SFP mediană de 16,76 luni (Î 95% : 8,28, 32,0) și, respectiv, 11,7 luni (Î 95%: 7,0, 18,14), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 5,6 luni (Î 95%: 2,79, 9,46) și, respectiv, 8,18 luni (Î 95%: 5,13, 19,55). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o SFP mediană de 3,38 luni (Î 95%: 2,79, 5,19) și, respectiv, 2,83 luni (Î 95%: 2,76, 3,06).

După 60 luni de monitorizare, pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab au avut o RRO de 67,0% (Î 95%: 57,0, 75,9; n = 103) și, respectiv, 54,0% (Î 95%: 47,1, 60,9; n = 211), în timp ce pacienții din brațul cu nivolumab în monoterapie au avut o RRO de 37,87% (Î 95%: 28,2, 48,1; n = 98) și, respectiv, 47,7% (Î 95%: 40,9, 54,6; n = 218). Pacienții cu mutație BRAF[V600] și cei cu status BRAF negativ randomizați pentru a li se administra ipilimumab în monoterapie au avut o RRO de 23,0% (Î 95%: 15,2, 32,5; n = 100) și, respectiv, 17,2% (Î 95%: 12,4, 22,9; n = 215).

După o perioadă de monitorizare de 60 luni, la pacienții cu mutație BRAF [V600], SG mediană nu a fost atinsă în brațul cu terapie asociată și a fost de 45,5 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie. SG mediană pentru pacienții cu mutație BRAF [V600] în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie a fost de 24,6 luni. La pacienții cu status BRAF negativ, SG mediană a fost de 39,06 luni în brațul cu terapie asociată, 34,37 luni în brațul cu nivolumab în monoterapie și de 18,5 luni în brațul de tratament cu ipilimumab în monoterapie. Ratele de risc relativ aferente SG pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu nivolumab în monoterapie au fost de 0,70 (Î 95%: 0,46, 1,05) pentru pacienții cu mutație BRAF[V600] și de 0,89 (Î 95%: 0,69, 1,15) pentru cei cu status BRAF negativ.

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

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

#### Tratament adjuvant al melanomului

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

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209238). Studiul a înrolat pacienți adulți, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIIB/C sau în stadiul IV (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 7-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a, aceste stadii corespund pacienților cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu antecedente de boală autoimună, sau orice

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

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

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

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 18 luni), a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu ipilimumab, RR fiind de 0,65 (Î 97,56%: 0,51, 0,83;  $p < 0,0001$  pe baza unui test logrank stratificat). La o analiză actualizată descriptivă a SFR, cu o perioadă minimă de monitorizare de 24 luni, a fost confirmată îmbunătățirea SFR, RR fiind de 0,66 (Î 95%: 0,54, 0,81;  $p < 0,0001$ ), iar SG nu a fost concludentă. Rezultatele privind eficacitatea, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni (analiza finală predefinită a SFR) și de 48 luni (analiza finală predefinită a SG), sunt prezentate în Tabelul 16 și în Figura 8 și Figura 9 (toată populația randomizată).

**Tabelul 16: Rezultatele privind eficacitatea (CA209238)**

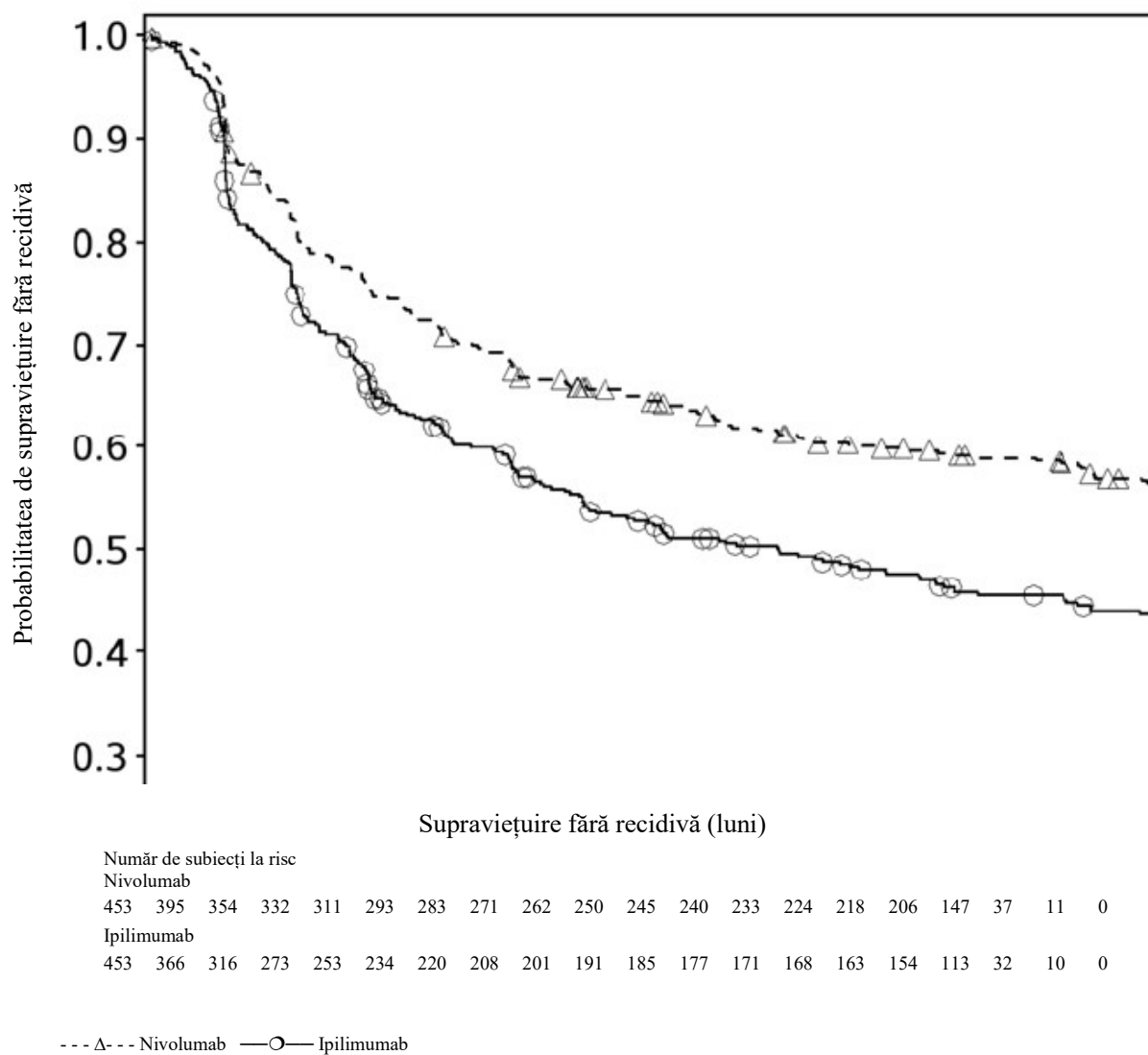
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
<b>Analiza finală predefinită</b>		
<b>Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni</b>		
Evenimente	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Riscul relativ <sup>a</sup>		0,68
Î 95%		(0,56, 0,82)
Valoarea p		$p < 0,0001$
Valoarea mediană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

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

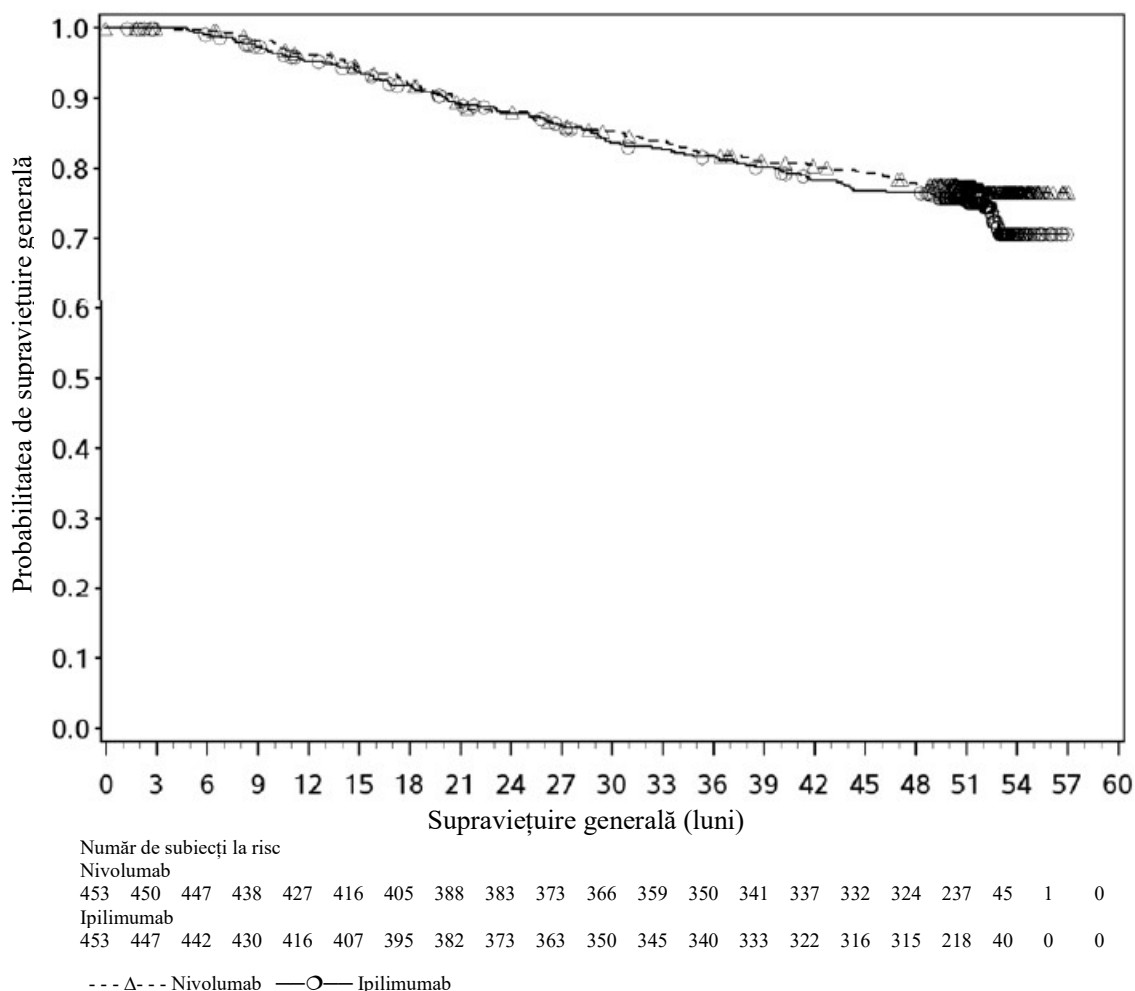
<sup>a</sup> Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 36 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR la pacienții randomizați pentru brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab 10 mg/kg. Beneficiul privind SFR a fost demonstrat în mod constant în cadrul subgrupurilor stabilite în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii, statusul BRAF și stadiul bolii. Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 8, studiul a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR în brațul de tratament cu nivolumab, comparativ cu brațul de tratament cu ipilimumab. Beneficiul privind SFR a fost constant în cadrul tuturor subgrupurilor.

**Figura 8: Supraviețuirea fără recidivă (CA209238)**



**Figura 9: Supraviețuirea generală (CA209238)**



Pentru o perioadă minimă de monitorizare de 48 luni, așa cum este prezentat în Figura 9, SG mediană nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri (RR = 0,87, ÎI 95,03%: 0,66, 1,14; valoarea p: 0,3148). Datele privind supraviețuirea generală sunt afectate de efectele terapiilor anti-cancer ulterioare eficiente. Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 33% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 42% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab. Imunoterapia ulterioară (inclusiv terapie cu anticorpi anti-PD1, anti-CTLA-4 sau alte tipuri de imunoterapie) a fost administrată la 23% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab și la 34% dintre pacienții din brațul de tratament cu ipilimumab.

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

*Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici*

#### Tratamentul de primă linie al NSCLC

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

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

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

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

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

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

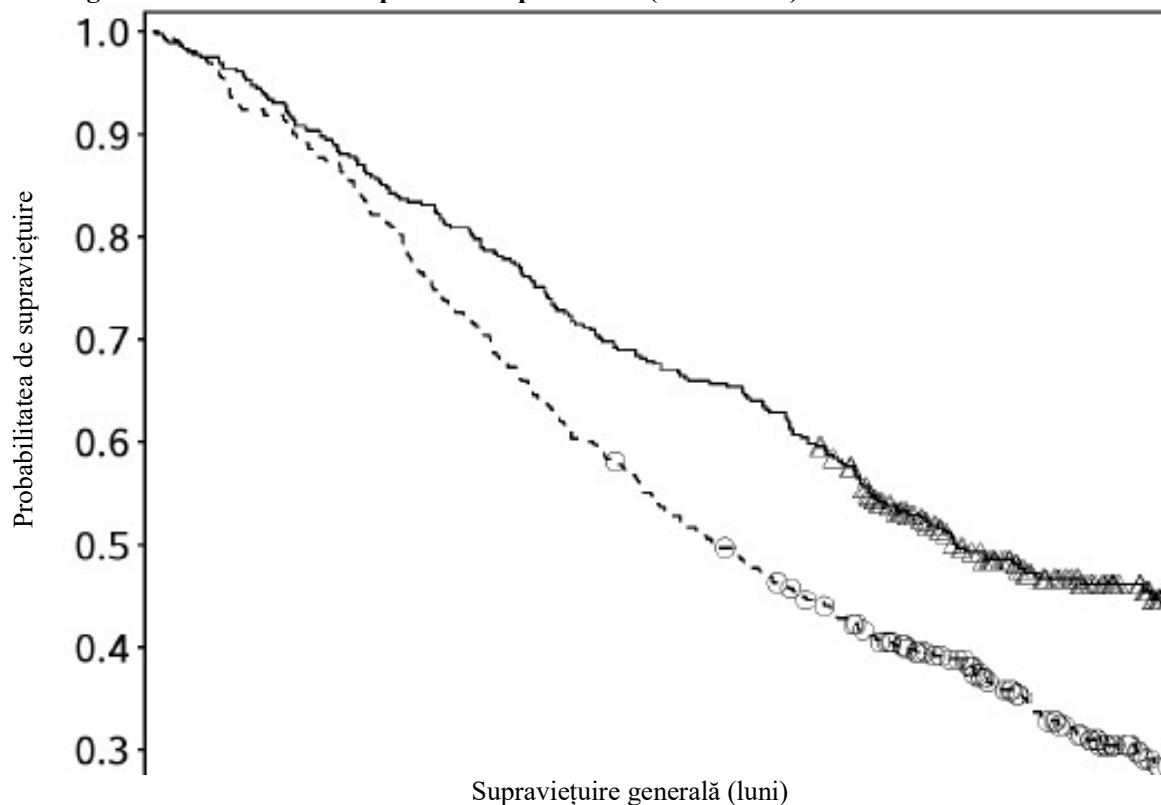
Parametrul rezultatului principal de eficacitate pentru studiul CA2099LA a fost SG. Parametrii suplimentari de eficacitate au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către BICR.

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

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 10 (analiza SG actualizată cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,7 luni) și Tabelul 17 (analiza primară cu o perioadă minimă de monitorizare de 8,1 luni).

O analiză actualizată a eficacității a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 12,7 luni (vezi Figura 10). La momentul acestei analize, riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,55, 0,80), iar riscul relativ pentru SFP a fost de 0,68 (ÎI 95%: 0,57, 0,82).

**Figura 10: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099LA)**



Număr de subiecți la risc

	0-12.7	12.7-18.2	18.2-23.7	23.7-29.2	29.2-34.7	34.7-40.2	40.2-45.7	45.7-51.2	51.2-56.7	56.7-62.2	62.2-67.7
Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie	361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chimioterapie	358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

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

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

**Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (n = 361)	chimioterapie (n = 358)
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Riscul relativ (ÎI 96,71%) <sup>a</sup>		0,69 (0,55, 0,87)
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat <sup>b</sup>		0,0006
Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)

**Tabelul 17: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (n = 361)	chimioterapie (n = 358)
Rata (Î 95%) la 6 luni	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Riscul relativ (Î 97,48%) <sup>a</sup>		0,70 (0,57, 0,86)
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat <sup>c</sup>		0,0001
Valoarea mediană (luni) <sup>d</sup> (Î 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Rata (Î 95%) la 6 luni	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
<b>Rata generală de răspuns<sup>e</sup></b>		
(Î 95%)	136 (37,7%) (32,7, 42,9)	90 (25,1%) (20,7, 30,0)
Valoarea p pe baza unui test CMH stratificat <sup>f</sup>		0,0003
Răspuns complet (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Răspuns parțial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
<b>Durata răspunsului</b>		
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) <sup>d</sup>	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% cu durata ≥ 6 luni <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,0329 alocat pentru această analiză interimară.

<sup>c</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,0252 alocat pentru această analiză interimară.

<sup>d</sup> Estimare Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Procent cu răspuns complet sau parțial; Î bazat pe metoda Clopper și Pearson.

<sup>f</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,025 alocat pentru această analiză interimară.

<sup>g</sup> Pe baza estimărilor Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

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

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

Tabelul 18 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de expresia tumorală a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

**Tabelul 18: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie	chimio- terapie	nivolumab + ipilimumab + chimioterapie	chimio- terapie
--	--	--------------------	--	--------------------	--	--------------------	--	--------------------



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

<sup>a</sup> Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

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

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

#### Tratamentul NSCLC după chimioterapie anterioară NSCLC scuamos

##### Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209017)

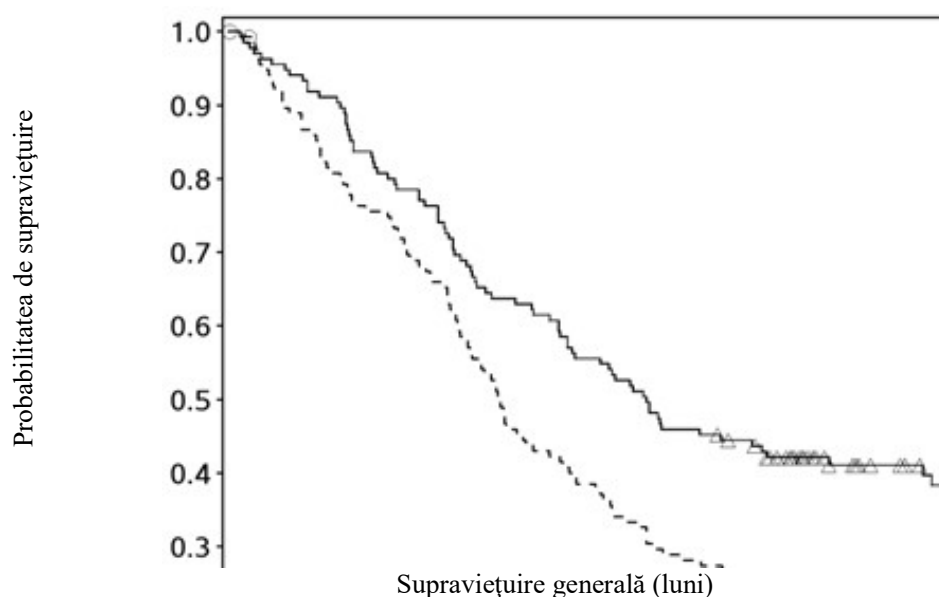
Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul NSCLC scuamos avansat sau metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209017). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după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

În total, 272 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 135) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel (n = 137) în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate la fiecare 6 săptămâni ulterior. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP. În plus, ameliorarea simptomatologiei și starea generală de sănătate au fost evaluate folosind indicele de evaluare a impactului mediu al simptomelor LCSS (*Lung cancer symptom score*, Scorul pentru simptome în cancerul pulmonar) și, respectiv, Scala Vizuală Analogă EQ-5D (EQ-VAS, *Visual Analogue Scale*).

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

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 11.

**Figura 11: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209017)**



Număr de subiecți la risc

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 86/135), valoare mediană și Î 95%: 9,23 (7,33, 13,27)

---○--- Docetaxel (evenimente: 113/137), valoare mediană și Î 95%: 6,01 (5,13, 7,33)

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

Studiul CA209017 a înrolat un număr limitat de pacienți cu vârsta  $\geq 75$  ani (11 pacienți în grupul de tratament cu nivolumab și 18 pacienți în grupul de tratament cu docetaxel). Din punct de vedere numeric, nivolumab a avut un impact mai mic asupra SG (RR 1,85; Î 95%: 0,76, 4,51), SFP (RR = 1,76; Î 95%: 0,77, 4,05) și RRO (9,1% comparativ cu 16,7%). Din cauza dimensiunii reduse a eșantionului, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 19.

**Tabelul 19: Rezultatele privind eficacitatea (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Analiza primară</b>		
Perioada minimă de monitorizare: 10,6 luni		
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Riscul relativ		0,59
Î 96,85%		(0,43, 0,81)
Valoarea p		0,0002
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rata (Î 95%) la 12 luni	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
<b>Răspunsul obiectiv confirmat</b>		
(Î 95%)	27 (20,0%) (13,6, 27,7)	12 (8,8%) (4,6, 14,8)
Raportul probabilităților (OR, <i>odds ratio</i> ) (Î 95%)		2,64 (1,27, 5,49)
Valoarea p		0,0083
Răspuns complet (RC)	1 (0,7%)	0
Răspuns parțial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Boală stabilă (BS)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Durata mediană a răspunsului</b>		
Luni (interval)	Nu a fost atinsă (2,9-20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b>		
Luni (interval)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Riscul relativ		0,62
Î 95%		(0,47, 0,81)
Valoarea p		< 0,0004
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rata (Î 95%) la 12 luni	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
<b>Analiza actualizată</b>		
Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni		
<b>Supraviețuirea generală<sup>a</sup></b>		
Evenimente	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Riscul relativ		0,62
Î 95%		(0,47, 0,80)
Rata (Î 95%) la 24 luni	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
<b>Răspunsul obiectiv confirmat</b>		
(Î 95%)	20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)
<b>Durata mediană a răspunsului</b>		
Luni (interval)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -18,0 <sup>+</sup> )

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

Rata (Î 95%) la 24 luni	15,6 (9,7, 22,7)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
-------------------------	------------------	---

**Analiza actualizată**

Perioada minimă de monitorizare: 62,6 luni

**Supraviețuirea generală<sup>a</sup>**

Evenimente	118 (87,4%)	0,62 (0,48, 0,79)	133 (97,1%)
Riscul relativ Î 95%			
Rata (Î 95%) la 60 luni	12,3 (7,4, 18,5)		3,6 (1,4, 7,8)

**Răspunsul obiectiv confirmat (Î 95%)**

20,0% (13,6, 27,7)	8,8% (4,6, 14,8)
-----------------------	---------------------

**Durata mediană a răspunsului**

Luni (interval)	25,2 (2,9-70,6 <sup>+</sup> )	7,5 (0,0 <sup>+</sup> -18,0 <sup>+</sup> )
-----------------	-------------------------------	--

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

Rata (Î 95%) la 60 luni	9,4 (4,8, 15,8)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
-------------------------	-----------------	---

<sup>a</sup> Șase pacienți (4%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

“+” Denotă o observație cenzurată.

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

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

Studiul CA209063 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat la 117 pacienți cu NSCLC scuamos local avansat sau metastazat după 2 sau mai multe linii de terapie; altfel, s-au aplicat criteriile de includere similare cu cele din studiul CA209017. Nivolumab 3 mg/kg a arătat o RRO de 14,5% (Î 95%: 8,7,22,2%), o SG mediană de 8,21 luni (Î 95%: 6,05,10,9) și o SFP mediană de 1,87 luni (Î 95%: 1,77,3,15). SFP a fost evaluată conform criteriilor RECIST, versiunea 1.1. Rata de supraviețuire estimată la 1 an a fost de 41%.

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

Studiul CA209171 a fost un studiu cu un singur braț de tratament, deschis, efectuat cu nivolumab în monoterapie la pacienți cu NSCLC scuamos avansat sau metastazat, tratați anterior. Siguranța a fost criteriul final principal, iar eficacitatea a fost un criteriu final secundar. Dintre cei 811 pacienți tratați, 103 (13%) au avut un scor de performanță ECOG egal cu 2, 686 (85%) au avut vârsta < 75 ani și 125 (15%) au avut vârsta ≥ 75 ani. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță în cadrul tuturor pacienților tratați, iar profilul general de siguranță al nivolumab a fost similar pentru subgrupuri. Rezultatele privind eficacitatea, bazate pe RRO conform evaluării de către investigator, sunt prezentate mai jos în Tabelul 20.

**Tabelul 20: RRO bazate pe pacienții care au putut fi evaluați pentru răspuns – total și în funcție de subgrup (CA209171)**

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

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

<sup>b</sup> RC+RP, interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

### NSCLC nonscuamos

#### Studiu randomizat de fază 3 comparativ cu docetaxel (CA209057)

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

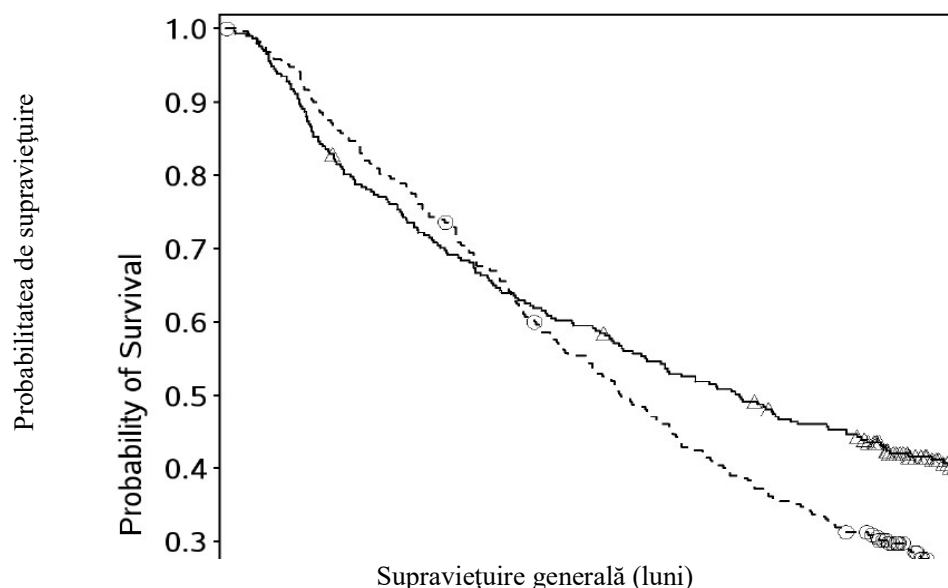
În total, 582 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 292) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau docetaxel în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni (n = 290). Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil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

Specimenele de țesut tumoral utilizate înaintea studiului au fost sistematic colectate anterior randomizării pentru a putea efectua analizele de eficacitate prestabilite conform expresiei tumorale a PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

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

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 12.

**Figura 12: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209057)**



Număr de subiecți la risc	
Nivolumab 3 mg/kg	292 232 194 169 146 123 62 32 9 0
Docetaxel	290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (evenimente: 190/292), valoare mediană și Î 95%: 12,19 (9,66, 14,98)  
 - - -○- - - Docetaxel (evenimente: 223/290), valoare mediană și Î 95%: 9,36 (8,05, 10,68)

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați pentru tratamentul cu nivolumab comparativ cu docetaxel, în cazul analizei interimare predefinite, când au fost observate 413 evenimente (93% din numărul de evenimente planificate pentru analizele finale). Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 21.

**Tabelul 21: Rezultatele privind eficacitatea (CA209057)**

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Analiza interimară predefinită</b>		
Perioada minimă de monitorizare: 13,2 luni		
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Riscul relativ <sup>a</sup> (Î 95,92%)		0,73 (0,59, 0,89)
Valoarea p <sup>b</sup>		0,0015
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rata (Î 95%) la 12 luni	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)
<b>Răspunsul obiectiv confirmat</b>	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(Î 95%)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Raportul probabilităților (Î 95%)		1,68 (1,07, 2,64)
Valoarea p		0,0246
Răspuns complet (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Răspuns parțial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Boală stabilă (BS)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
<b>Durata mediană a răspunsului</b>		
Luni (interval)	17,15 (1,8-22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (1,2 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )

**Intervalul median până la obținerea răspunsului**

Luni (interval)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
-----------------	----------------	----------------

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

Evenimente	234 (80,1%)	245 (84,5%)
------------	-------------	-------------

Riscul relativ	0,92
----------------	------

ÎÎ 95%	(0,77, 1,11)
--------	--------------

Valoarea p	0,3932
------------	--------

Valoarea mediană (ÎÎ 95%) (luni)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
----------------------------------	-------------------	-------------------

Rata (ÎÎ 95%) la 12 luni	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
--------------------------	-------------------	-----------------

**Analiza actualizată**

Perioada minimă de monitorizare: 24,2 luni

**Supraviețuirea generală<sup>c</sup>**

Evenimente	228 (78,1%)	247 (85,1%)
------------	-------------	-------------

Riscul relativ <sup>a</sup>	0,75
-----------------------------	------

(ÎÎ 95%)	(0,63, 0,91)
----------	--------------

Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
--------------------------	-------------------	-------------------

**Răspunsul obiectiv confirmat**

19,2%	12,4%
-------	-------

(ÎÎ 95%)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
----------	--------------	-------------

**Durata mediană a răspunsului**

Luni (interval)	17,2 (1,8-33,7 <sup>+</sup> )	5,6 (1,2 <sup>+</sup> -16,8)
-----------------	-------------------------------	------------------------------

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

Rata (ÎÎ 95%) la 24 luni	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)
--------------------------	------------------	----------------

**Analiza actualizată**

Perioada minimă de monitorizare: 62,7 luni

**Supraviețuirea generală<sup>d</sup>**

Evenimente	250 (85,6%)	279 (96,2%)
------------	-------------	-------------

Riscul relativ <sup>a</sup>	0,70
-----------------------------	------

(ÎÎ 95%)	(0,58, 0,83)
----------	--------------

Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
--------------------------	-------------------	----------------

**Răspunsul obiectiv confirmat**

19,5%	12,4%
-------	-------

(ÎÎ 95%)	(15,1, 24,5)	(8,8, 16,8)
----------	--------------	-------------

**Durata mediană a răspunsului**

Luni (interval)	17,2 (1,8-70,4 <sup>+</sup> )	5,6 (0,0 <sup>+</sup> -33,4)
-----------------	-------------------------------	------------------------------

**Supraviețuirea fără progresia bolii**

Rata (ÎÎ 95%) la 60 luni	7,5 (4,5, 11,4)	Toți pacienții fie au avut progresie, fie au fost cenzurați sau au fost pierduți din monitorizare
--------------------------	-----------------	---

<sup>a</sup> Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.<sup>b</sup> Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de terapia prealabilă de întreținere și linia de tratament; nivelul de eficacitate O'Brien-Fleming corespunzător este 0,0408.<sup>c</sup> Șaisprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.<sup>d</sup> Șaptesprezece pacienți (6%) randomizați pentru tratamentul cu docetaxel au trecut pe tratament cu nivolumab indiferent de moment.

“+” Denotă o observație cenzurată.

Expresia PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost măsurată la 79% pacienți din grupul cu nivolumab și la 77% pacienți din grupul cu docetaxel. Nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament (nivolumab comparativ cu docetaxel) la fiecare dintre

nivelurile expresiei tumorale a PD-L1 predefinite  $\geq 1\%$  (53% comparativ cu 55%),  $\geq 5\%$  (41% comparativ cu 38%), sau  $\geq 10\%$  (37% comparativ cu 35%).

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

Tabelul 22 sumarizează rezultatele RRO și SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii.



**Tabelul 22: RRO și SG determinate de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209057)**

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

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

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

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

### *Mezoteliom pleural malign*

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

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

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

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

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

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

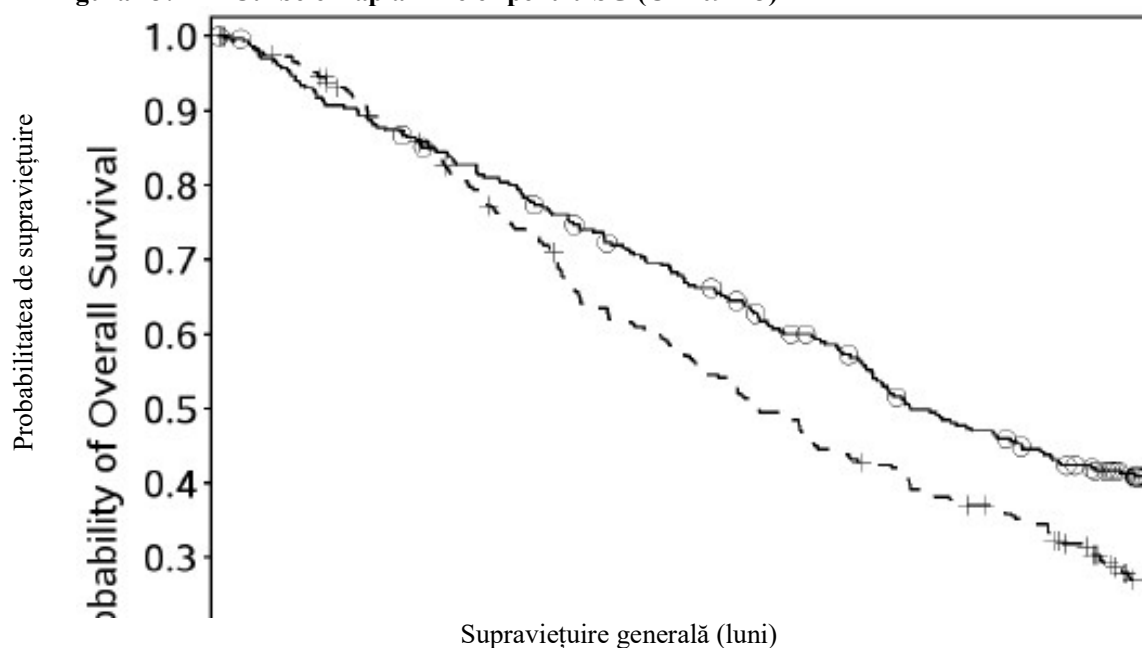
Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru studiul CA209743 a fost SG. Parametrii secundari cheie de evaluare a eficacității au fost SFP, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către *Blinded Independent Central Review* (BICR, Analiză Centrală Independentă Oarbă), utilizând criteriile RECIST modificate pentru mezoteliomul pleural. Analizele descriptive pentru acești parametri secundari sunt prezentate în Tabelul 23.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu chimioterapia, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 419 evenimente (89% din

numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 22 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 13 și Tabelul 23.

**Figura 13: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209743)**



Număr de subiecți la risc	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Nivolumab + ipilimumab	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chimioterapie	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

--○-- Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 200/303), valoare mediană și Î 95%: 18,07 (16,82, 21,45)  
 --+-- Chimioterapie (evenimente: 219/302), valoare mediană și Î 95%: 14,09 (12,45, 16,23)

**Tabelul 23: Rezultatele privind eficacitatea (CA209743)**

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

<b>Rata generală de răspuns</b>	40%	43%
(Î 95%)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Răspuns complet (RC)	1,7%	0
Răspuns parțial (RP)	38%	43%
<b>Durata răspunsului</b>		
Valoarea mediană (luni) <sup>c</sup>	11,0	6,7
(Î 95%)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

<sup>a</sup> Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,0345 alocat pentru această analiză interimară.

<sup>c</sup> Estimare Kaplan-Meier.

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

Tabelul 24 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de histologie, în analize pe subgrup predefinite.

**Tabelul 24: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de histologie (CA209743)**

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

<sup>a</sup> Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

<sup>c</sup> Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier

Tabelul 25 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de nivelul inițial al expresiei tumorale a PD-L1, în analize pe subgrup predefinite.

**Tabelul 25: Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 (CA209743)**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chimioterapie (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chimioterapie (n = 219)
<b>Supraviețuirea generală</b>				
Evenimente	40	58	150	157
Riscul relativ (Î 95%) <sup>a</sup>		0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) <sup>b</sup>	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Rata (Î 95%) la 24 luni	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>				
Riscul relativ (Î 95%) <sup>a</sup>		1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)
Valoarea mediană (luni) (Î 95%) <sup>b</sup>	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
<b>Rata generală de răspuns</b> (Î 95%) <sup>c</sup>	21,1% (11,4, 33,9)	38,5% (27,7, 50,2)	43,5% (37,1, 50,2)	44,3% (37,6, 51,1)

<sup>a</sup> Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson.

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

### *Carcinom renal*

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

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul RCC avansat cu componentă cu celule clare au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209025). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) care au prezentat progresia bolii în timpul sau după 1 sau 2 regimuri terapeutice antiangiogenice anterioare și nu mai mult de 3 regimuri terapeutice sistemice anterioare. Pacienții era necesar să aibă un scor de performanță Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Score*) ≥ 70%. Acest studiu a înrolat pacienți indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu antecedente de sau cu metastaze cerebrale prezente, tratament anterior cu inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR, mammalian target of rapamycin), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

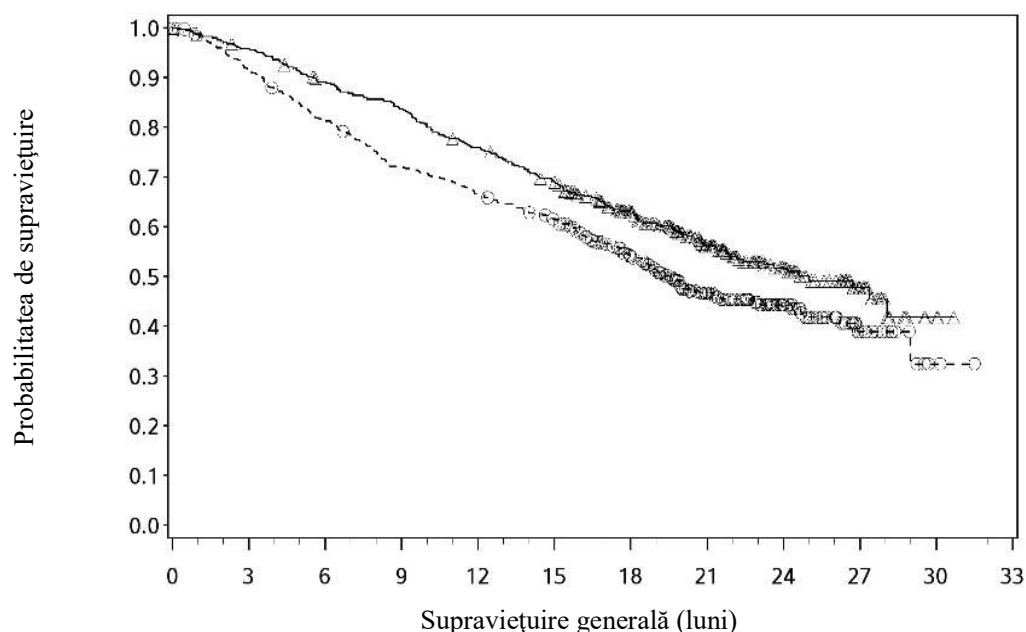
În total, 821 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra intravenos nivolumab 3 mg/kg (n = 410) pe durata a 60 minute la fiecare 2 săptămâni sau everolimus (n = 411) în doză de 10 mg zilnic, administrat oral. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau

până când terapia nu a mai fost tolerată. Primele evaluări ale tumorii s-au desfășurat la 8 săptămâni după randomizare și au continuat ulterior la fiecare 8 săptămâni în primul an, și apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresie sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Evaluările tumorii au continuat după oprirea tratamentului la pacienții ale căror motive de oprire au fost altele decât progresia. Continuarea tratamentului după progresia inițială, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii secundari de eficacitate au fost, conform evaluării de către investigator, RRO și SFP.

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

Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 14.

**Figura 14: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209025)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimus

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

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

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

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru pacienții randomizați la nivolumab comparativ cu everolimus, în cazul analizei interimare predefinite, când au fost observate 398 evenimente (70% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală) (Tabelul 26 și Figura 14). S-a observat un beneficiu privind SG indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 26.

**Tabelul 26: Rezultatele privind eficacitatea (CA209025)**

	<b>nivolumab (n = 410)</b>	<b>everolimus (n = 411)</b>
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	183 (45%)	215 (52%)
Riscul relativ		0,73
Î 98,52%		(0,57, 0,93)
Valoarea p		0,0018
Valoarea mediană (Î 95%)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rata (Î 95%)		
La 6 luni	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
La 12 luni	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
<b>Răspunsul obiectiv</b>		
(Î 95%)	103 (25,1%) (21,0, 29,6)	22 (5,4%) (3,4, 8,0)
Raportul probabilităților		5,98 (3,68, 9,72)
(Î 95%)		
Valoarea p		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Răspuns parțial (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Boală stabilă (BS)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
<b>Durata mediană a răspunsului</b>		
Luni (interval)	11,99 (0,0-27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (0,0 <sup>+</sup> -22,2 <sup>+</sup> )
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b>		
Luni (interval)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Riscul relativ		0,88
Î 95%		(0,75, 1,03)
Valoarea p		0,1135
Valoarea mediană (Î 95%)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

“+” denotă o observație cenzurată.

NE = care nu poate fi estimat

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

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

privind QoL ar trebui interpretate în contextul unui studiu deschis și, prin urmare, luate în considerare cu precauție.

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

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

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

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

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

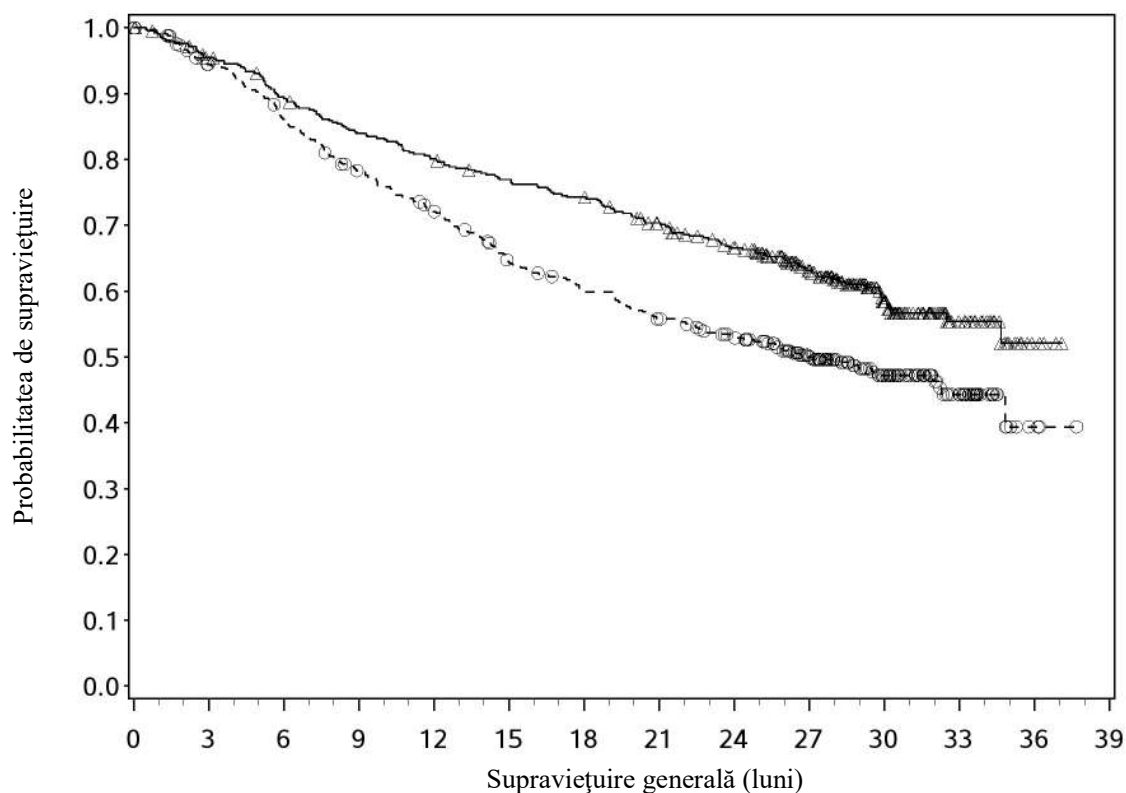
În total, 1096 pacienți au fost randomizați în cadrul acestui studiu, dintre care 847 pacienți au avut RCC cu prognostic intermediar/nefavorabil și li s-a administrat fie nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos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

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



Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG (cu o perioadă minimă de monitorizare de 24 luni) la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil sunt prezentate în Figura 15.

**Figura 15: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

▲ Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 166/425), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: NA (32,49, NA)

△ Sunitinib (evenimente: 209/422), valoare mediană și ÎÎ 95,0%: 26,97 (22,08, 34,83)

La pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil, beneficiul privind SG a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu sunitinib indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SG mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1  $\geq 1\%$  nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a fost de 19,61 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,52; ÎÎ 95%: 0,34, 0,78). Pentru o expresie tumorală a PD-L1  $< 1\%$ , SG mediană a fost de 34,7 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și de 32,2 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,70; ÎÎ 95%: 0,54, 0,92).

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

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

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (perioadă minimă de monitorizare de 17,5 luni) sunt prezentate în Tabelul 27.

**Tabelul 27: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (CA209214)**

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

<sup>a</sup> Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

<sup>b</sup> Pe baza unui test log-rank stratificat.

<sup>c</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,002 pentru a obține semnificație statistică.

<sup>d</sup> Diferență ajustată în funcție de stratificare.

<sup>e</sup> Pe baza testului DerSimonian-Laird stratificat.

<sup>f</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,001 pentru a obține semnificație statistică.

<sup>g</sup> Calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

<sup>h</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,009 pentru a obține semnificație statistică.

“+” denotă o observație cenzurată.

NE = care nu poate fi estimat

O analiză actualizată a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 24 luni (vezi Figura 15). La momentul acestei analize, riscul relativ a fost de 0,66 (ÎI 99,8%: 0,48-0,91), cu 166/425 evenimente în brațul de tratament cu terapie asociată și 209/422

evenimente în brațul de tratament cu sunitinib. La 18 luni, rata de SG a fost de 74,3 (Î 95%: 69,8-78,2) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și de 59,9 (Î 95%: 54,9-64,5) pentru tratamentul cu sunitinib. La 24 luni, rata de SG a fost de 66,5 (Î 95%: 61,8-70,9) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și de 52,9 (Î 95%: 47,9-57,7) pentru tratamentul cu sunitinib.

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

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

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

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

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

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, SG și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu grupul de tratament cu sunitinib. Rezultatele privind eficacitatea din analiza primară

(perioadă minimă de monitorizare de 10,6 luni; perioadă mediană de monitorizare de 18,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 28.

**Tabelul 28: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + cabozantinib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riscul relativ <sup>a</sup>		0,51
ÎI 95%		(0,41, 0,64)
Valoarea p <sup>b, c</sup>		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎI 95%) <sup>d</sup>	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riscul relativ <sup>a</sup>		0,60
ÎI 98,89%		(0,40, 0,89)
Valoarea p <sup>b, c, e</sup>		0,0010
Valoarea mediană (ÎI 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rata (ÎI 95%)		
La 6 luni	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
<b>Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)</b>		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(ÎI 95%) <sup>f</sup>	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferența între RRO (ÎI 95%) <sup>g</sup>		28,6 (21,7, 35,6)
Valoarea p <sup>h</sup>		< 0,0001
Răspuns complet (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Răspuns parțial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Boală stabilă (BS)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<b>Durata mediană a răspunsului<sup>d</sup></b>		
Luni (interval)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b>		
Luni (interval)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru asocierea de nivolumab și cabozantinib, comparativ cu sunitinib.

<sup>b</sup> Test log-rank stratificat în funcție de scorul de prognostic de risc IMDC (0, 1-2, 3-6), expresia PD-L1 la nivelul tumorii ( $\geq 1\%$  comparativ cu  $< 1\%$  sau nedeterminată) și de regiunea geografică (SUA/Canada/Europa de vest/Europa de nord, Restul lumii) conform datelor înregistrate în IRT.

<sup>c</sup> Valori p bilaterale dintr-un test log-rank standard stratificat.

<sup>d</sup> Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Nivelul pentru semnificație statistică este valoarea p  $< 0,0111$ .

<sup>f</sup> ÎI bazat pe metoda Clopper și Pearson.

<sup>g</sup> Diferență între rata de răspuns obiectiv (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) ajustată în funcție de stratificare, pe baza testului DerSimonian și Laird.

<sup>h</sup> Valoare p bilaterală dintr-un test CMH.

NE = care nu poate fi estimat

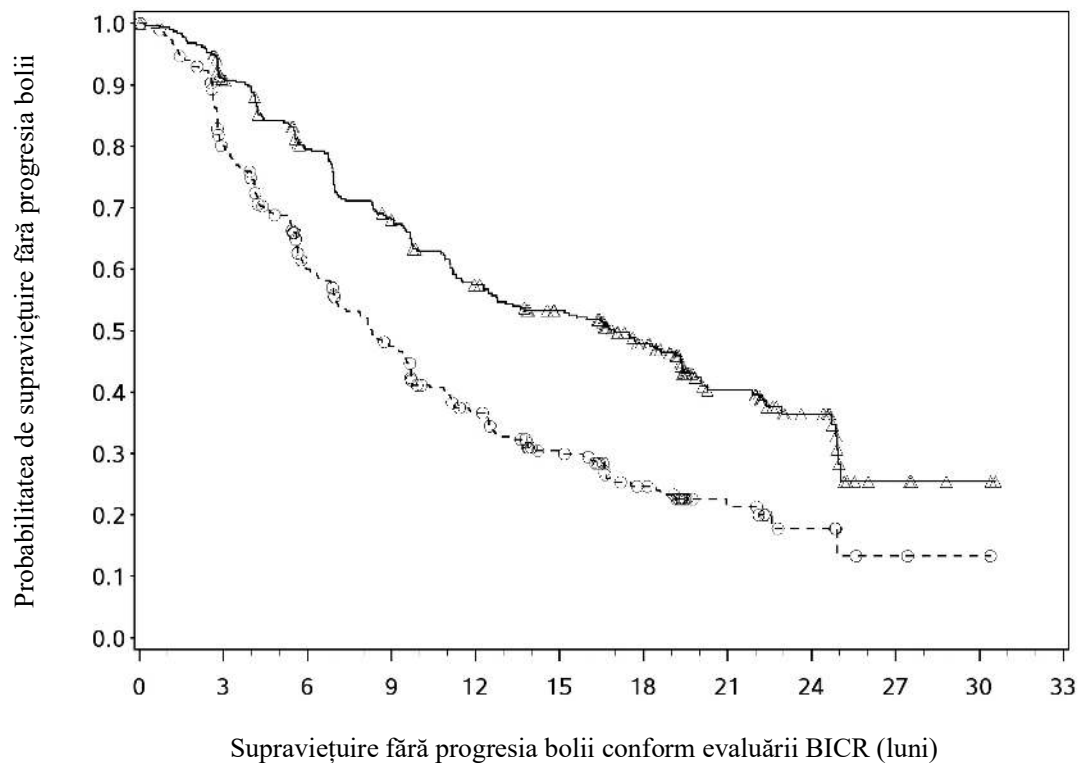
Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer (Tabelul 28). Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de categoria de prognostic IMDC. SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎI 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎI 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic nefavorabil a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,36; ÎI 95%: 0,23, 0,58).

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

O analiză actualizată a SFP și a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16,0 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi Figurile 16 și 17). Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,43, 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,50, 0,87). Datele de eficacitate actualizate (SFP și SG), în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1, au confirmat rezultatele originale. O dată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

**Figura 16: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA2099ER)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib

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

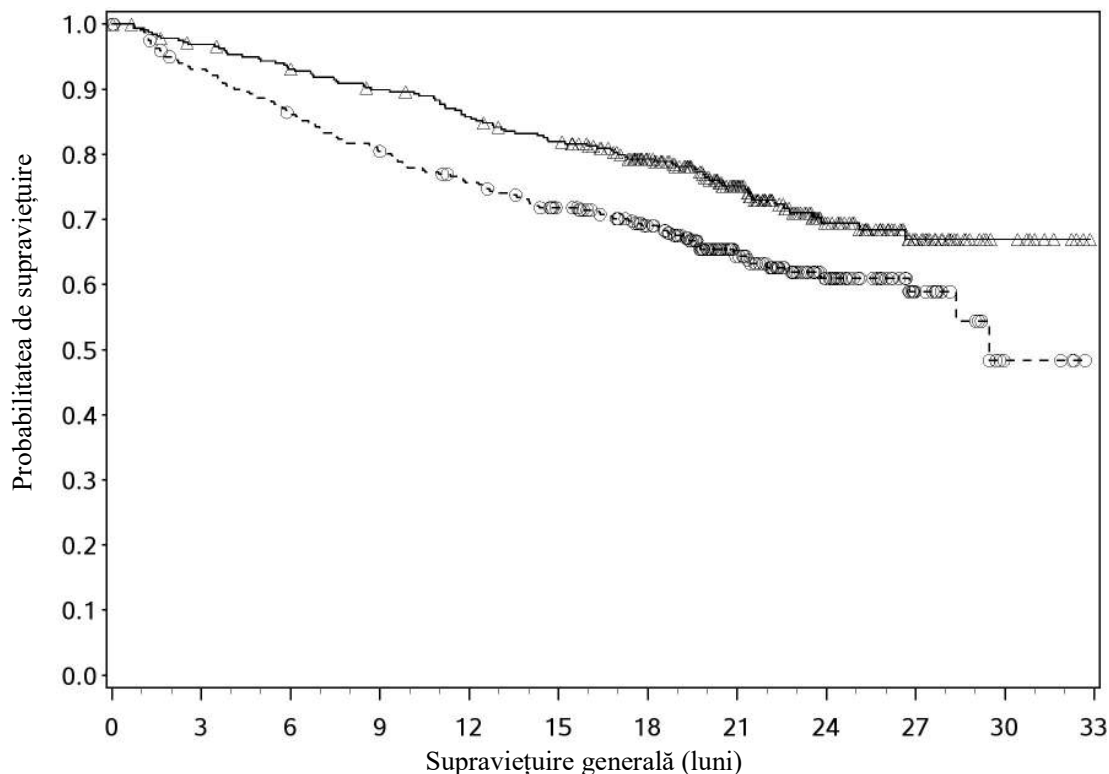
Sunitinib

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

▲ Nivolumab + cabozantinib (evenimente: 175/323), valoare mediană și Î 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)

○ Sunitinib (evenimente: 206/328), valoare mediană și Î 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)

**Figura 17: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA2099ER)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + cabozantinib											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

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

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

### *Limfom Hodgkin clasic*

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

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

CA209039 este un studiu de fază 1b, deschis, multicentru, cu creștere a dozei și în care se utilizează mai multe doze, efectuat cu nivolumab în malignități hematologice recidivate/refractare, inclusiv

23 pacienți cu LH clasic tratați cu nivolumab 3 mg/kg în monoterapie; dintre aceștia, 15 pacienți au primit anterior tratament cu brentuximab vedotin ca terapie de salvare după TACS, similar Cohortei B din studiul CA209205. Primele evaluări ale tumorii s-au desfășurat la 4 săptămâni după inițierea tratamentului și au continuat ulterior până la progresia bolii sau oprirea tratamentului. Evaluările eficacității au inclus RRO evaluată de investigator, evaluată retrospectiv de un IRRC și durata răspunsului.

Au fost cumulate datele provenite de la 80 pacienți din Cohorta B a studiului CA209205 și de la cei 15 pacienți din studiul CA209039 care au primit tratament anterior cu brentuximab vedotin după TACS. Au fost prezentate și date suplimentare de la 100 pacienți din grupul CA209205 Cohorta C cărora li s-a administrat brentuximab înainte și / sau după TACS. Caracteristicile inițiale au fost similare între cele două studii și cohorte (vezi mai jos Tabelul 29).

**Tabelul 29: Caracteristicile inițiale ale pacienților din Cohorta B, Cohorta C a studiului CA209205 și din studiul CA209039**

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

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

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

Pentru ambele studii, eficacitatea a fost evaluată de același IRRC. Rezultate sunt prezentate în Tabelul 30.



**Tabelul 30: Rezultatele privind eficacitatea provenite de la pacienții cu limfom Hodgkin clasic recidivat/refractor**

	<b>Cohorta B a studiului CA209205<sup>a</sup> și studiul CA209039</b>	<b>Cohorta B a studiului CA209205<sup>a</sup></b>	<b>CA209039</b>
<b>Numărul (n)/monitorizarea minimă (luni)</b>	<b>(n = 95/12,0)</b>	<b>(n = 80/12,0)</b>	<b>(n = 15/12,0)</b>
<b>Rata de răspuns obiectiv, n (%); (Î 95%)</b>	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Rezoluția completă (RC),n (%); (Î 95%)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Rezoluția parțială (RP), n (%); (Î 95%)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
<b>Boală stabilă, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Durata răspunsului (luni)<sup>b</sup></b>			
Valoarea mediană (Î 95%)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12 (1,8, NE)
Interval	0,0+-23,1+	0,0+-14,2+	1,8-23,1+
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului (luni)</b>			
Luni (interval)	2,0(0,7, 11,1)	2,1(1,6, 11,1)	0,8(0,7, 4,1)
<b>Durata mediană a monitorizării</b>			
Luni (interval)	15,8(1,9-27,6)	15,4(1,9-18,5)	21,9(11,2-27,6)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>			
Rata (Î 95%) la 12 luni	57(45, 68)	55(41, 66)	69(37, 88)

<sup>++</sup> denotă o observație cenzurată.

<sup>a</sup> Monitorizarea era încă în derulare la momentul transmiterii datelor

<sup>b</sup> Datele sunt instabile din cauza duratei limitate a răspunsului pentru Cohorta B în urma cenzurării.

NE = care nu poate fi estimat

Datele ulterioare după monitorizare din Cohorta B (minim 20,5 luni) și eficacitatea Cohortei C din studiul CA209205 sunt prezentate mai jos în Tabelul 31.

**Tabelul 31: Eficacitate actualizată la pacienții cu limfom Hodgkin recurent/refractor clasic de la o perioadă mai lungă de monitorizare a studiului CA209205**

	Cohorta B a studiului CA209205 <sup>a</sup>	Cohorta C a studiului CA209205 <sup>a</sup>
Numărul (n)/monitorizarea minimă(luni)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) <sup>b</sup>
<b>Rata de răspuns obiectiv, n (%)</b> ; (ÎI 95%)	54 (68%); (56, 78)	73 (73%); (63, 81)
Rezoluția completă (RC), n (%); (ÎI 95%)	10 (13%); (6, 22)	12 (12%); (6, 20)
Rezoluția parțială (RP), n (%); (ÎI 95%)	44 (55%); (44, 66)	61 (61%); (51, 71)
<b>Boală stabilă, n(%)</b>	17 (21)	15 (15%)
<b>Durata răspunsului la toți pacienții responsivi (luni)<sup>c</sup></b>		
Valoarea mediană (ÎI 95%)	15,9 (7,8, 20,3)	14,5 (9,5, 16,6)
Interval	0,0+-21,0 <sup>+</sup>	(0,0+, 16,8+)
<b>Durata răspunsului în RC (luni)</b>		
Valoarea mediană (ÎI 95%)	20,3 (3,8, NE)	14,5 (8,2, NE)
Interval	1,6+-21,0 <sup>+</sup>	(0,0+, 16,5+)
<b>Durata răspunsului în RP (luni)</b>		
Valoarea mediană (ÎI 95%)	10,6 (6,8, 18,0)	13,2 (9,4, 16,6)
Interval	0,0+-20,7 <sup>+</sup>	(0,0+, 16,8 <sup>+</sup> )
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b>		
Luni (interval)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8, 8,6)
<b>Durata mediană a monitorizării</b>		
Luni (interval)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4, 20,4)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	51 (38, 62)	49 (37, 60)
Rata (ÎI 95%) la 18 luni	47 (35, 59)	–
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Valoarea mediană	Nu a fost atinsă	Nu a fost atinsă
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rata (ÎI 95%) la 18 luni	91 (82, 96)	–

“+” denotă o observație cenzurată.

<sup>a</sup> Monitorizarea era încă în derulare la momentul transmiterii datelor.

<sup>b</sup> Pacienții din Cohorta C (n = 33) cărora li s-a administrat brentuximab vedotin numai înainte de TACS au avut RRO de 70% (ÎI 95%: 51,84), RC de 15% (ÎI 95%: 5,32), RP de 55 % (ÎI 95%: 36, 72). Durata mediană a răspunsului a fost de 13,2 luni (ÎI 95%: 8,2, NE)

<sup>c</sup> Determinate pentru subiecții cu RC sau RP

NE = care nu poate fi estimat

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

Într-o analiză post-hoc a celor 80 pacienți din Cohorta B a studiului CA209205, s-a constatat că 37 nu au prezentat răspuns la terapia anterioară cu brentuximab vedotin. La aceștia, tratamentul cu nivolumab a dus la obținerea unei RRO de 59,5% (22/37). Durata mediană a răspunsului este de 18,0 luni (6,6, NE) pentru 22 pacienți responsivi la nivolumab și care au avut eșec în obținerea răspunsului cu tratament anterior cu brentuximab vedotin.

## *Cancer scuamos de cap și gât*

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

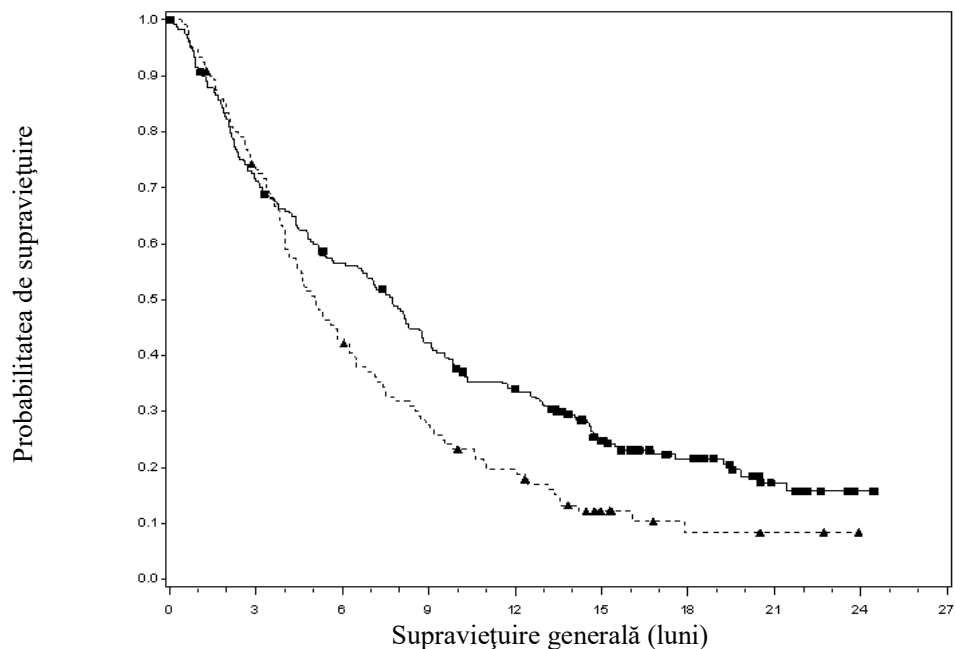
În total, 361 pacienți au fost randomizați pentru a utiliza tratament fie cu nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrat intravenos pe durata a 60 minute la interval de 2 săptămâni, fie cu opțiunea investigatorului constând din cetuximab (n = 15) 400 mg/m<sup>2</sup> doză de încărcare, urmată de 250 mg/m<sup>2</sup> săptămânal sau metotrexat (n = 52) în doză între 40 și 60 mg/m<sup>2</sup> săptămânal sau docetaxel (n = 54) în doză între 30 și 40 mg/m<sup>2</sup> săptămânal. Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea în antecedente a terapiei cu cetuximab. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorii, conform Criteriilor RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la 9 săptămâni după randomizare și continuate ulterior la interval de 6 săptămâni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă la pacienții tratați cu nivolumab dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat tratamentul cu medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Parametrul rezultatului principal de eficacitate a fost SG. Parametrii cheie ai rezultatului secundar de eficacitate au fost SFP și RRO. S-au efectuat analize suplimentare predefinite de subgrup pentru a evalua eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1 la niveluri predefinite de 1%, 5% și 10%.

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

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

Având o perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni, studiul a demonstrat o creștere semnificativă statistic a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG sunt prezentate în Figura 18. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 32.

**Figura 18: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209141)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

240	169	132	98	76	45	27	12	3
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	---

Opțiunea investigatorului

121	88	51	32	22	9	4	3	0
-----	----	----	----	----	---	---	---	---

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

**Tabelul 32: Rezultatele privind eficacitatea (CA209141)**

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

<sup>a</sup> Derivat dintr-un model de riscuri proporționale stratificat.

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

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

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

În grupul de tratament cu nivolumab, pacienții cu expresie tumorală a PD-L1, indiferent de nivelurile predefinite, au demonstrat o probabilitate mai mare de creștere a supraviețuirii, comparativ cu cei tratați cu opțiunea investigatorului. Amploarea beneficiului privind SG a fost constantă pentru nivelurile de expresie tumorală a PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  sau  $\geq 10\%$  (vezi Tabelul 33).

**Tabelul 33: SG în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii (CA209141)**

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

Într-o analiză exploratorie post-hoc, care a utilizat un test nevalidat, atât expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, cât și expresia PD-L1 la nivelul celulelor imunitare asociate tumorii (TAIC, *tumour-associated immune cell*) au fost analizate raportat la amploarea efectului terapeutic corespunzător nivolumab, comparativ cu opțiunea investigatorului. Această analiză a demonstrat că nu numai expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale, dar și expresia PD-L1 la nivelul TAIC par că se asociază cu beneficiul oferit de nivolumab, raportat la opțiunea investigatorului (vezi Tabelul 34). Din cauza numărului mic de pacienți din subgrupuri și naturii exploratorii a analizei, nu se pot formula concluzii definitive pe baza acestor date.

**Tabelul 34: Eficacitate în funcție de expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale și al TAIC (CA209141)**

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

<sup>a</sup> SG și SFP au fost estimate folosind metoda Kaplan-Meier.

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

<sup>c</sup> Intervalul de încredere pentru RRO calculat folosind metoda Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> TAIC PD-L1+ în micromediul tumoral au fost evaluate calitativ și clasificate ca „numeroase“, „număr mediu“ și „rare“ în funcție de raportul anatomopatologic. Categoriile „numeroase“ și „număr mediu“ au fost combinate pentru a defini categoria „în cantitate mare“.

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

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

### *Carcinom urotelial*

#### Studiu de fază 2 deschis (CA209275)

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

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

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

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

**Tabelul 35: Rezultatele privind eficacitatea (CA209275)<sup>a</sup>**

	<b>nivolumab (n = 270)</b>	
<b>Răspunsul obiectiv confirmat</b> (Î 95%)	54 (20,0%) (15,4, 25,3)	
Răspuns complet (RC)	8 (3,0%)	
Răspuns parțial (RP)	46 (17,0%)	
Boală stabilă (BS)	60 (22,2%)	
<b>Durata mediană a răspunsului<sup>b</sup></b> Luni (interval)	10,4 (1,9 <sup>+</sup> -12,0 <sup>+</sup> )	
<b>Intervalul median până la obținerea răspunsului</b> Luni (interval)	1,9 (1,6, 7,2)	
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente (%)	216 (80%)	
Valoare mediană (Î 95%) luni	2,0 (1,9, 2,6)	
Rata (Î 95%) la 6 luni	26,1 (20,9, 31,5)	
<b>Supraviețuirea generală<sup>c</sup></b>		
Evenimente (%)	154 (57%)	
Valoare mediană (Î 95%) luni	8,6 (6,05, 11,27)	
Rata (Î 95%) la 12 luni	41,0 (34,8, 47,1)	
<b>Nivelul expresiei PD-L1 la nivelul tumorii</b>		
	<b>&lt; 1%</b>	<b>≥ 1%</b>
<b>Răspunsul obiectiv confirmat</b> <b>(Î 95%)</b>	16% (10,3, 22,7) n = 146	25% (17,7, 33,6) n = 124
<b>Durata mediană a răspunsului</b> <b>Luni (interval)</b>	10,4 (3,7, 12,0 <sup>+</sup> )	Nu a fost atins (1,9 <sup>+</sup> , 12,0 <sup>+</sup> )
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Valoare mediană (Î 95%) luni	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Rata (Î 95%) la 6 luni	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Valoare mediană (Î 95%) luni	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Rata (Î 95%) la 12 luni	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” denotă o observație cenzurată.

<sup>a</sup> Perioadă mediană de monitorizare de 11,5 luni.

<sup>b</sup> Datele sunt instabile din cauza duratei limitate a răspunsului

<sup>c</sup> A inclus 4 decese asociate administrării medicamentului: 1 caz de pneumonie, 1 caz de insuficiență respiratorie acută, 1 caz de insuficiență respiratorie și 1 caz de insuficiență cardiovasculară.

NE: care nu poate fi estimat

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

#### Studiu de fază 1/2 deschis (CA209032)

CA209032 a fost un studiu de fază 1/2 deschis, cu mai multe cohorte, care a inclus o cohortă de 78 pacienți (dintre care la 18 subiecți s-a administrat tratamentul alternativ planificat reprezentat de



terapia asociată cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg înrolați pe baza unor criterii similare de includere ca și în studiul CA209275, care au fost tratați cu nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru carcinom urotelial. După o perioadă de monitorizare de minimum 9 luni, RRO confirmată, evaluată de investigator, a fost de 24,4% (ÎI 95%: 15,3, 35,4). Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă (interval: 4,4-16,6<sup>+</sup> luni). SG mediană a fost de 9,7 luni (ÎI 95% :7,26, 16,16) și ratele estimate ale SG au fost de 69,2% (ÎI: 57,7, 78,2) la 6 luni și de 45,6% (ÎI: 34,2, 56,3) la 12 luni.

#### *Cancer colorectal dMMR sau MSI-H*

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

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu status dMMR sau MSI-H determinat local, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după terapie anterioară cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară. Pacienții cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia. Pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale active, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

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

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

Rezultatele privind eficacitatea (perioadă minimă de monitorizare de 46,9 luni; perioadă mediană de monitorizare de 51,1 luni) sunt prezentate în Tabelul 36.

**Tabelul 36: Rezultatele privind eficacitatea (CA209142)\***

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

\* conform evaluării de către investigator

“+” denotă o observație cenzurată.

NR = nu a fost atinsă

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

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

#### *Carcinom scuamos esofagian*

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

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

funcție de expresia tumorală a PD-L1 la un nivel predefinit de 1%. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată folosind testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 33 până la 87 ani), 53% dintre pacienți având vârsta  $\geq 65$  ani, 10% având vârsta  $\geq 75$  ani, 87% dintre pacienți au fost de sex masculin, 96% dintre pacienți au fost asiatici, iar 4% au fost caucazieni. Valoarea inițială a indicelui de performanță ECOG a fost 0 (50%) sau 1 (50%).

Având o perioadă minimă de monitorizare de 17,6 luni, studiul a demonstrat o creștere statistic semnificativă a SG la pacienții randomizați pentru a utiliza tratament cu nivolumab comparativ cu cei tratați cu chimioterapie cu taxani conform opțiunii investigatorului. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 37 și Figura 19.

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

**Tabelul 37: Rezultatele privind eficacitatea (ONO-4538-24/CA209473)**

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

<sup>a</sup> Pe baza analizei populației în intenție de tratament (ITT, *intention to treat*).

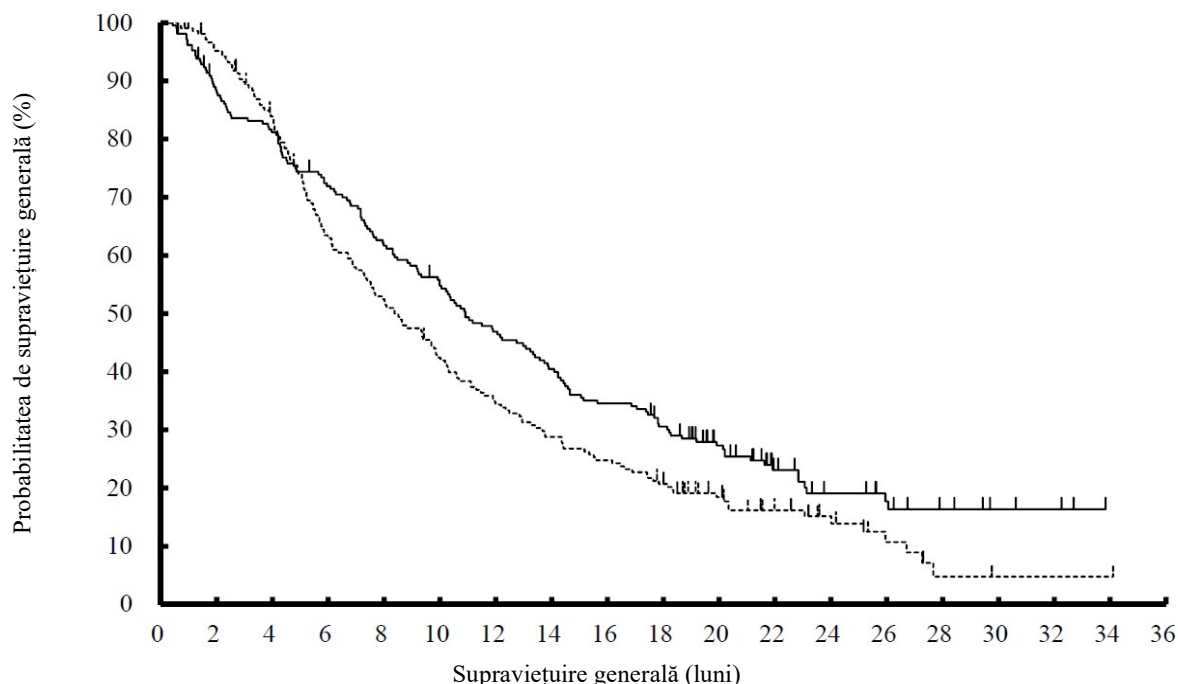
<sup>b</sup> Pe baza unui model de riscuri proporționale stratificat.

<sup>c</sup> Pe baza unui test log-rank stratificat.

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

<sup>e</sup> Nesemnificativ, valoarea p 0,6323.

**Figura 19: Curbele Kaplan-Meier pentru SG (ONO-4538-24/CA209473)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

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

Opțiunea investigatorului

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

— Nivolumab - - - - - Opțiunea investigatorului

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

#### *Tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de jonțiune eso-gastrică*

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de jonțiune eso-gastrică au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209577). Studiul a înrolat pacienți adulți cărora li s-a efectuat CRT, urmată de rezecția chirurgicală completă a carcinomului, în decurs de 16 săptămâni înainte de randomizare, și care au prezentat boală patologică reziduală confirmată de către investigator, în stadiu cel puțin ypN1 sau ypT1. Pacienții cu scor inițial de performanță  $\geq 2$ , cei cărora nu li s-a efectuat CRT concomitentă înainte de intervenția chirurgicală, cei cu boală în stadiul IV rezecabilă, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de nivelul expresiei tumorale a PD-L1.

În total, 794 pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n=532) sau placebo (n=262). Pacienților li s-a administrat nivolumab intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 2 săptămâni, timp de 16 săptămâni, urmat de o doză de 480 mg perfuzată pe durata a 30 minute, la fiecare 4 săptămâni, începând din săptămâna 17. Pacienților li s-a administrat placebo pe

durata a 30 minute, folosind același program de dozaj ca pentru nivolumab. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul tumoral al PD-L1 ( $\geq 1\%$  comparativ cu  $< 1\%$  sau nedeterminat sau care nu poate fi evaluat), statusul patologic al ganglionilor limfatici (pozitiv  $\geq ypN1$  comparativ cu negativ ypN0) și de histologie (scuamos comparativ cu adenocarcinom). Tratamentul a continuat până la recidiva bolii, toxicitate inacceptabilă, sau până la 1 an de durată totală de tratament. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără semne de boală (SFB), conform evaluării de către investigator, definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau la distanță față de localizarea tumorii primare rezecate) sau data survenirii morții din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Pacienții pe tratament au efectuat investigații imagistice pentru depistarea recidivei tumorii la fiecare 12 săptămâni timp de 2 ani și cel puțin o scanare imagistică la fiecare 6 până la 12 luni în anul 3 până la 5.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 26-86), 36% având vârsta  $\geq 65$  ani și 5%  $\geq 75$  ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%) și de sex masculin (85 %). Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (58%) sau 1 (42%).

La analiza interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 6,2 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 24,4 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFB în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. SFB mediană, conform determinării de către investigator, a fost de 22,41 luni (Î 95%: 16,62, 34,00) pentru nivolumab comparativ cu 11,04 luni (Î 95%: 8,34, 14,32) pentru placebo, RR 0,69 (Î 96,4%: 0,56, 0,86), valoarea  $p < 0,0003$ . Analiza primară a SFB a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFB cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante. Îmbunătățirea SFB a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a SFB, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni și o perioadă mediană de monitorizare de 32,2 luni. Rezultatele privind eficacitatea din această analiză secundară descriptivă sunt prezentate în Tabelul 38 și Figura 20.

**Tabelul 38: Rezultatele privind eficacitatea (CA209577)**

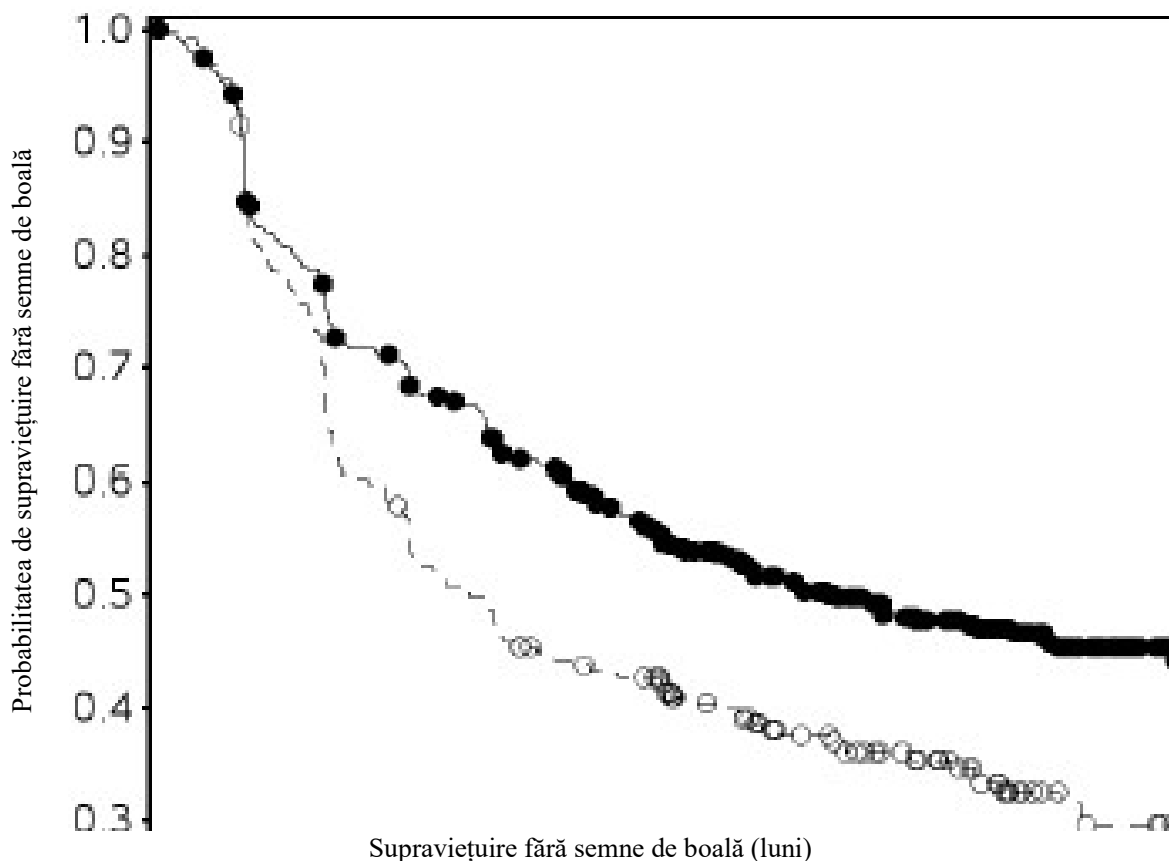
	<b>nivolumab (n = 532)</b>	<b>placebo (n = 262)</b>
<b>Supraviețuirea fără semne de boală<sup>a</sup>, cu o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni<sup>c</sup></b>		
Evenimente (%)	268 (50%)	171(65%)
Riscul relativ (Î 96,4%) <sup>b</sup>	0,67 (0,55, 0,81)	
Valoarea mediană (Î 95%) (luni)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rata (Î 95%) la 6 luni	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rata (Î 95%) la 12 luni	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rata (Î 95%) la 24 luni	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

<sup>a</sup> Bazat pe toți pacienții randomizați.

<sup>b</sup> Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale cox.

<sup>c</sup> Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021.

**Figura 20: Curbele Kaplan-Meier pentru SFB (CA209577)**



Număr de subiecți la risc

Nivolumab

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

Placebo

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

—●— Nivolumab (evenimente: 268/532), valoare mediană și ÎI 95%: 22,41 (16,95, 33,64)

- - -○- - - Placebo (evenimente: 171/262), valoare mediană și ÎI 95%: 10,35 (8,31, 13,93)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 18-Feb-2021, perioadă minimă de monitorizare de 14 luni

S-a observat un beneficiu privind SFB indiferent de histologie și expresia PD-L1.

#### Siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici

Nu au fost raportate diferențe privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și cei mai tineri ( $< 65$  ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la cei care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru OC sau GEJC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Datele provenite de la pacienții cu LH clasic cu vârsta de 65 ani sau peste sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Datele provenite de la pacienții cu MPM au arătat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste (68% și, respectiv, 35%), comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab în asociere cu ipilimumab (54% și, respectiv, 28%).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu nivolumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor solide maligne, ale neoplasmelor maligne de țesut limfoid și neoplasmelor maligne ale sistemului nervos central (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Nivolumab în monoterapie

Profilul farmacocinetic (FC) al nivolumab este linear în intervalul de doze 0,1 și 10 mg/kg. Media geometrică a clearance-ului (Cl), timpul de înjumătățire plasmatică terminal și expunerea medie la starea de echilibru corespunzătoare dozei de nivolumab de 3 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni au fost de 7,9 ml/oră, 25,0 zile și, respectiv, 86,6 μg/ml conform unei analize de FC populațională.

Cl nivolumab la pacienții cu LH clasic a fost cu aproximativ 32% mai mic decât cel la pacienții cu NSCLC. În comparație cu pacienții cu melanom în stadiu avansat, la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru melanom Cl inițial al nivolumab a fost cu aproximativ 40% mai mic, iar Cl nivolumab la starea de echilibru a fost cu aproximativ 20% mai mic. Luând în considerare datele de siguranță disponibile, aceste scăderi ale Cl nu au fost semnificative din punct de vedere clinic.

Calea metabolică a nivolumab nu a fost caracterizată. Se așteaptă ca nivolumab să fie degradat în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi pe căi catabolice în manieră similară IgG endogene.

### Nivolumab în asociere cu ipilimumab

Atunci când nivolumab 1 mg/kg a fost administrat în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, Cl nivolumab a crescut cu 29% și Cl ipilimumab a crescut cu 9%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic. Atunci când nivolumab 3 mg/kg a fost administrat în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, Cl nivolumab a crescut cu 1% și Cl ipilimumab a scăzut cu 1,5%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

În cazul administrării în asociere cu ipilimumab, Cl nivolumab a crescut cu 20% în prezența anticorpilor anti-nivolumab, iar Cl ipilimumab a crescut cu 5,7% în prezența anticorpilor anti-ipilimumab. Aceste modificări nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

### Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Atunci când nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni a fost administrat în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și cu 2 cicluri de chimioterapie, Cl nivolumab a scăzut cu aproximativ 10%, iar Cl ipilimumab a crescut cu aproximativ 22%, modificări ce nu au fost considerate a fi relevante din punct de vedere clinic.

### Grupe speciale de pacienți

O analiză de FC populațională a sugerat că nu există nicio diferență în ceea ce privește Cl nivolumab în funcție de vârstă, sex, rasă, tipul tumorii solide, dimensiunea tumorii și de gradul insuficienței hepatice. Deși scorul de performanță ECOG, valoarea inițială a ratei de filtrare glomerulară (RFG), albumina, greutatea corporală și insuficiența hepatică ușoară au avut efect asupra Cl nivolumab, efectul nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

#### *Insuficiență renală*

Efectul insuficienței renale asupra Cl nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (RFG < 90 și ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), moderată (RFG < 60 și ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) sau severă (RFG < 30 și ≥ 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) în analizele de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește Cl nivolumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Efectul insuficienței hepatice asupra Cl nivolumab a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală 1,0 × până la 1,5 × LSVN sau AST > LSVN definită folosind criteriile Institutului Național pentru Cancer [National Cancer Institute] pentru evaluarea disfuncției hepatice;

n = 92) comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și AST ≤ LSVN; n = 804) în analizele de FC populațională. Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește CI nivolumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Nivolumab nu a fost investigat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 × până la 3 × LSVN și orice valoare a AST) sau severă (bilirubina totală > 3 × LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat în modele gestaționale murine că blocarea semnalizării pe calea PD-L1 afectează toleranța față de făt și crește incidența cazurilor de pierdere fetală. Efectele nivolumab asupra dezvoltării prenatale și postnatale au fost evaluate la maimuțe tratate cu nivolumab de două ori pe săptămână de la începutul organogenezei în primul trimestru până la naștere, la niveluri de expunere de 8 sau 35 de ori mai mari decât cele observate pentru doza clinică de 3 mg/kg de nivolumab (pe baza ASC). S-a observat o creștere dependentă de doză a pierderilor fetale și mortalitate neonatală crescută începând cu al treilea trimestru.

Restul puilor născuți din femele tratate cu nivolumab au supraviețuit până la avortul programat, fără semne clinice, afectarea dezvoltării normale, efecte asupra greutateii organelor sau modificări patologice voluminoase și microscopice asociate tratamentului. Rezultatele asociate indicilor de creștere, dar și parametrilor teratogeni, neurocomportamentali, imunologici și clinici pe durata perioadei postnatale de 6 luni au fost comparabile cu grupul de control. Cu toate acestea, pe baza mecanismului de acțiune, expunerea fetală la nivolumab poate crește riscul de apariție a tulburărilor mediate imun sau de modificare a răspunsului imun și tulburări mediate imun au fost raportate la șoarecii cu inactivarea genei care codifică pentru PD-1.

Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat  
Clorură de sodiu  
Manitol (E421)  
Acid pentetic (acid dietilentriaminopentaacetic)  
Polisorbat 80 (E433)  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea nivelului de pH)  
Acid clorhidric (pentru ajustarea nivelului de pH)  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. OPDIVO nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacon nedeschis

3 ani

#### După deschidere

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat.



### După pregătirea soluției perfuzabile

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	Stabilitatea în timpul utilizării	
	Păstrare la 2°C până la 8°C, protejat de lumină	Păstrare la temperatura camerei ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ) și în condițiile de iluminare a camerei
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	24 ore	8 ore (din totalul de 24 ore de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 24 ore la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 24 ore de păstrare) la temperatura camerei ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ), cu excepția cazului în care pregătirea soluției perfuzabile a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după pregătirea soluției perfuzabile, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

4 ml de concentrat în flacon a 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil de culoare albastru închis (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

10 ml de concentrat în flacon a 10 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil de culoare gri (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

24 ml de concentrat în flacon a 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil de culoare roșu mat (aluminiu). Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

### Pregătirea și administrarea

#### *Calcularea dozei*

Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat.

### Nivolumab în monoterapie

Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicație, indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

### Nivolumab în asociere cu ipilimumab

Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată.

- Doza totală de nivolumab exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- Volumul de OPDIVO concentrat pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația OPDIVO concentrat este de 10 mg/ml).

### Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul MPM

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

### Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

### Nivolumab în asociere cu cabozantinib

Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

### Pregătirea soluției perfuzabile

Pregătirea soluției perfuzabile se face prin respectarea tehnicilor de asepsie.

OPDIVO poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:

- fără diluare, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- după diluare, conform instrucțiunilor următoare:
  - concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml.
  - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului

Concentratul OPDIVO poate fi diluat cu:

- soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
- soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

### PASUL 1

- Inspectați concentratul OPDIVO pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul OPDIVO este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, decolorată, sau conține alte particule decât câteva particule alb-translucide.
- Extrageți volumul necesar de concentrat OPDIVO folosind o seringă sterilă adecvată.

### PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

### Administrarea

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.  
Perfuzia cu OPDIVO se administrează intravenos pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză.  
Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă OPDIVO este compatibilă cu recipiente din PVC și poliolefină, flacoane din sticlă, seturi pentru perfuzie din PVC și filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

### Eliminarea

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Iunie 2015  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 Aprilie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Bristol-Myers Squibb Company  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
SUA

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, New Hampshire 03801  
SUA

Samsung Biologics Co. Ltd.  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987  
Coreea

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care OPDIVO este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/apartinătorii care se așteaptă să prescrie și să utilizeze OPDIVO au acces la/li se pune la dispoziție cardul de atenționare pentru pacient.

- **Cardul de atenționare pentru pacient** trebuie să conțină următoarele informații esențiale:
  - Faptul că tratamentul cu OPDIVO poate crește riscul de:
    - Pneumonită mediată imun
    - Colită mediată imun
    - Hepatită mediată imun
    - Nefrită și disfuncție renală mediate imun
    - Endocrinopatii mediate imun
    - Reacții adverse cutanate mediate imun
    - Alte RA mediate imun
  - Semne sau simptome ale problemelor referitoare la siguranță și când să solicite asistență unui profesionist în domeniul sănătății
  - Detaliile de contact ale prescriptorului OPDIVO
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
1. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): DAPP trebuie să depună actul adițional al raportului final al studiului CA209205 în care se raportează datele privind SG și datele din programul de întrerupere în Cohorta C.	30 Iunie 2021
2. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a elucida în continuare contribuția ipilimumab la eficacitatea și toxicitatea terapiei asociate nivolumab cu ipilimumab, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu clinic randomizat care compară eficacitatea și siguranța utilizării asocierii nivolumab și ipilimumab cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții adulți cu carcinom renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, netratați anterior, și care cuprinde un spectru adecvat de niveluri de expresie a PD-L1. Acest studiu trebuie efectuat conform unui protocol aprobat.	30 Iunie 2022
3. Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab ca tratament adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți, DAPP trebuie să depună datele privind SG din cea de-a doua analiză interimară și analiza finală privind SG pentru studiul de fază III CA209577.	Până la 30 Septembrie 2024

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
nivolumab

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.  
Fiecare flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.  
Fiecare flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.  
Fiecare flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

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

1 flacon

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă  
Pentru utilizare unică.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1014/001 flacon a 40 mg

EU/1/15/1014/002 flacon a 100 mg

EU/1/15/1014/003 flacon a 240 mg

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OPDIVO 10 mg/ml concentrat steril  
nivolumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de concentrat conține nivolumab 10 mg.  
Fiecare flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu, manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat steril

240 mg/24 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare i.v.  
Pentru utilizare unică.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1014/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

OPDIVO 10 mg/ml concentrat steril  
nivolumab  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru utilizare unică.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nivolumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să păstrați cu dumneavoastră cardul de atenționare pentru pacient pe parcursul tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO
3. Cum să utilizați OPDIVO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează OPDIVO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este OPDIVO și pentru ce se utilizează

OPDIVO este un medicament utilizat în tratamentul:

- melanomului avansat (un tip de cancer de piele) la adulți
- melanomului după rezecție completă la adulți (tratamentul după intervenția chirurgicală este denumit tratament adjuvant)
- cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat (un tip de cancer pulmonar) la adulți
- mezoteliomului pleural malign (un tip de cancer care afectează învelișul plămânului) la adulți
- carcinomului renal avansat (cancer de rinichi avansat) la adulți
- formei clasice a limfomului Hodgkin, care a revenit sau nu a răspuns la tratamentele anterioare, inclusiv un transplant autolog de celule stem (un transplant cu celule proprii care se ocupă de producția de componente ale sângelui) la adulți
- formelor avansate de cancer de cap și gât la adulți
- carcinomului urotelial avansat (cancer de vezică și tract urinar) la adulți
- cancerului colorectal (cancer de colon sau rect) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) avansat la adulți
- cancerului esofagian (cancer de esofag) sau de joncțiune eso-gastrică, cu boală patologică reziduală după chimioradiație urmată de intervenție chirurgicală, la adulți.

Conține substanța activă nivolumab, care este un anticorp monoclonal, adică un tip de proteină concepută pentru a recunoaște și a se lega de o substanță țintă specifică din organism.

Nivolumab se leagă de o proteină țintă denumită receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) care poate opri activitatea celulelor T (un tip de celule albe din sânge care sunt parte a sistemului imunitar, mecanism natural de apărare al organismului). Prin legarea de PD-1, nivolumab blochează acțiunea acestuia și previne oprirea activității celulelor T. Aceasta ajută la creșterea activității lor împotriva celulelor melanomului, celulelor canceroase din plămân, din rinichi, din țesutul limfoid, de la nivelul capului și gâtului, de la nivelul vezicii urinare, de la nivelul colonului, de la nivelul rectului, de la nivelul esofagului sau joncțiunii eso-gastrice.



OPDIVO poate fi administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer. Este important să citiți și prospectul acestor alte medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați OPDIVO

### Nu trebuie să vi se administreze OPDIVO

- dacă sunteți **alergic** la nivolumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 "Conținutul ambalajului și alte informații"). **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă nu sunteți sigur.

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați OPDIVO, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece ar putea determina:

- **Probleme ale inimii dumneavoastră**, cum sunt o modificare a ritmului sau frecvenței bătăilor inimii sau un ritm anormal al bătăilor inimii.
- **Probleme ale plămânilor dumneavoastră** cum sunt respirație dificilă sau tuse. Acestea pot fi semne ale inflamației plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială).
- **Diaree** (scaune apoase, nelegate sau moi) sau orice simptome care indică o **inflamație a intestinelor** (colită), cum sunt durere de stomac și prezența de mucus sau sânge în scaun.
- **Inflamație a ficatului (hepatită)**. Semnele și simptomele hepatitei pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului, colorarea în galben a albului ochiului sau a pielii (icter), durere în partea dreaptă a abdomenului sau oboseală.
- **Inflamație sau probleme la nivelul rinichilor dumneavoastră**. Semnele și simptomele pot include rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor sau scăderea volumului de urină.
- **Probleme ale glandelor dumneavoastră producătoare de hormoni** (inclusiv glanda pituitară, tiroidă, paratiroidă și glandele suprarenale) care pot afecta funcționarea acestora. Semnele și simptomele care indică faptul că aceste glande nu funcționează corect pot include fatigabilitate (oboseală extremă), modificări ale greutateii corporale sau durere de cap, scăderea concentrațiilor plasmaticice ale calciului și tulburări de vedere.
- **Diabet zaharat** (simptomele includ senzație excesivă de sete, eliminarea unei cantități mult mai mari de urină, creșterea poftei de mâncare însoțită de scădere în greutate, senzație de oboseală, somnolență, slăbiciune, depresie, iritabilitate și stare generală de rău) sau **cetoacidoză diabetică** (prezența de acid în sânge din cauza diabetului zaharat).
- **Inflamație a pielii** care poate duce la reacție severă la nivelul pielii (cunoscută ca necroliză epidermică toxică și sindrom Stevens-Johnson). Semnele și simptomele reacției adverse severe la nivelul pielii pot include erupții trecătoare pe piele, mâncărime și descumare a pielii (posibil letală).
- **Inflamație a mușchilor** cum este miocardita (inflamație a mușchiului inimii), miozita (inflamație a mușchilor) și rabdomioliza (rigiditate a mușchilor și articulațiilor, spasm muscular). Semnele și simptomele pot include durere musculară, rigiditate, slăbiciune, durere în piept sau oboseală severă.
- **Rejetul transplantului de organ solid.**
- **Maladia grefă contra gazdă.**
- **Limfocitopenie hemofagocitară**. O boală rară în care sistemul nostru imunitar produce prea multe celule, care în mod obișnuit combat infecțiile, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, mărire a ganglionilor limfatici, probleme la respirație, vântăi care apar cu ușurință, anomalii ale rinichilor și probleme cardiace.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste semne sau simptome sau dacă acestea se agravează. **Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.** Este posibil ca medicul dumneavoastră

- să vă recomande alte medicamente pentru a preveni apariția complicațiilor și pentru a vă ameliora simptomele,
- să nu vă administreze următoarea doză de OPDIVO,

- sau să oprească definitiv tratamentul cu OPDIVO.

Trebuie să știți faptul că aceste semne și simptome apar **uneori cu întârziere** și că pot apărea la câteva săptămâni sau luni după ultima doză administrată. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica starea generală de sănătate. De asemenea, pe durata tratamentului vi se vor efectua **analize de sânge**.

#### **Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra OPDIVO dacă:**

- aveți o **boală autoimună** (o boală în care organismul își atacă celulele proprii);
- aveți **melanom la nivelul ochiului**;
- vi s-a administrat anterior tratament cu ipilimumab, un alt medicament utilizat pentru tratarea melanomului, și ați avut **reacții adverse grave** din cauza acestuia;
- vi s-a spus că prezentați **extinderea la nivelul creierului a cancerului** pe care îl aveți;
- ați mai avut în trecut **inflamație a plămânilor**;
- ați luat **medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar**.

**Complicații ale transplantului de celule stem care utilizează celule stem de la donator (alogen) după tratamentul cu OPDIVO.** Aceste complicații pot fi severe și pot conduce la deces. Medicul vă va monitoriza pentru apariția semnelor de complicații în cazul în care aveți un transplant alogen de celule stem.

#### **Copii și adolescenți**

OPDIVO nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

#### **OPDIVO împreună cu alte medicamente**

**Înainte de a vi se administra OPDIVO, spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați orice medicamente care suprimă sistemul dumneavoastră imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul OPDIVO. Cu toate acestea, după ce primiți tratament cu OPDIVO, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă dea corticosteroizi pentru a diminua orice reacții adverse care pot apărea pe durata tratamentului, iar aceasta nu va influența în niciun fel efectul medicamentului.

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. **Nu luați orice alte medicamente** în timpul tratamentului fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

#### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați, **spuneți medicului dumneavoastră**.

**Nu utilizați OPDIVO dacă sunteți gravidă** decât dacă medicul dumneavoastră vă spune în mod specific acest lucru. Nu se cunosc efectele tratamentului cu OPDIVO la gravide, însă este posibil ca substanța activă, nivolumab, să aibă efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.

- Trebuie să utilizați **metode eficiente de contracepție** pe durata tratamentului cu OPDIVO și timp de cel puțin 5 luni de la ultima doză de OPDIVO, dacă sunteți femeie aflată în perioada fertilă.
- Dacă rămâneți gravidă pe durata utilizării OPDIVO **spuneți medicului dumneavoastră**.

Nu se știe dacă OPDIVO trece în laptele matern. Nu se poate exclude riscul pentru un sugar alăptat.

**Întrebați-l pe medicul dumneavoastră** dacă puteți alăpta pe durata tratamentului cu OPDIVO sau după încheierea acestuia.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

OPDIVO sau OPDIVO în asociere cu ipilimumab poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; cu toate acestea, fiți precauți când efectuați aceste activități până vă asigurați că OPDIVO nu vă afectează negativ.

#### **OPDIVO conține sodiu**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă urmați o dietă cu restricție de sodiu (cu un conținut redus de sare) înainte de a vi se administra OPDIVO. Acest medicament conține 2,5 mg sodiu (componenta

principală a sării de bucătărie/de masă) în fiecare ml de concentrat. OPDIVO conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25% sau 3% din maximumul recomandat pentru consumul zilnic de sodiu pentru un adult.

Veți găsi informațiile esențiale din acest prospect și pe cardul de atenționare pentru pacient care v-a fost înmănat de către medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest card de atenționare pentru pacient și să îl arătați partenerului/partenerei dumneavoastră sau persoanelor care vă acordă îngrijire.

### **3. Cum să utilizați OPDIVO**

#### **Ce doză de OPDIVO se administrează**

Atunci când OPDIVO este administrat singur, doza recomandată este fie de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de indicație.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele, doza recomandată de OPDIVO este de 1 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării ca agent unic).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (faza administrării ca agent unic).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de colon sau rect avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 3 mg nivolumab pe kilogram de greutate corporală pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni (faza administrării ca agent unic).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 360 mg la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, OPDIVO se administrează în asociere cu ipilimumab, doza recomandată de OPDIVO fiind de 360 mg la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul cancerului de rinichi avansat, doza recomandată de OPDIVO este de 240 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg, administrată la fiecare 4 săptămâni.

În funcție de doza dumneavoastră, cantitatea necesară de OPDIVO va fi diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile înainte de utilizare. Este posibil să se utilizeze mai mult de un flacon de OPDIVO pentru obținerea dozei necesare.

#### **Cum se administrează OPDIVO**

Vi se va administra tratamentul cu OPDIVO într-un spital sau într-o clinică, sub supravegherea unui medic cu experiență.

OPDIVO vi se va administra sub formă de perfuzie într-o venă (intravenos) pe durata a 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este

administrată. Medicul dumneavoastră va continua să vă administreze OPDIVO atât timp cât veți avea beneficii ale tratamentului sau până când nu îl mai tolerați.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului de piele, al cancerului de rinichi avansat sau al cancerului de colon sau rect avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze (faza administrării în asociere). Ulterior, va fi administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 sau 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată (faza administrării ca agent unic).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab și chimioterapie pentru tratamentul cancerului de plămân altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute, la fiecare 3 săptămâni.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu cabozantinib, vi se va administra o perfuzie cu durata de 30 minute sau de 60 minute, la fiecare 2 săptămâni sau la fiecare 4 săptămâni, în funcție de doza care vă este administrată.

#### **Dacă omiteți o doză de OPDIVO**

Este foarte important să vă prezentați la toate programările pentru administrarea OPDIVO. Dacă nu vă prezentați la o programare, întrebați medicul dumneavoastră când să programeze administrarea dozei următoare.

#### **Dacă încetați să utilizați OPDIVO**

Oprirea tratamentului poate opri manifestarea efectului medicamentului. Nu opriți tratamentul cu OPDIVO, cu excepția cazului în care ați discutat cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la tratamentul dumneavoastră sau cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu alte medicamente anti-cancer, vi se va administra mai întâi OPDIVO urmat de celălalt medicament.

Vă rugăm să citiți prospectul acestor alte medicamente pentru a înțelege modul în care se utilizează aceste medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră va discuta despre acestea cu dumneavoastră și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului dumneavoastră.

**Fiți atenți la simptomele importante care indică prezența unei inflamații.** OPDIVO acționează asupra sistemului dumneavoastră imunitar și poate cauza inflamație în anumite părți ale organismului dumneavoastră. Inflamația poate provoca o afectare gravă a organismului dumneavoastră și unele afecțiuni inflamatorii pot pune viața în pericol și necesită tratament sau oprirea utilizării OPDIVO.

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în monoterapie:**

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Infecții ale căilor respiratorii superioare
- Diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), vărsături, greață, constipație, durere abdominală
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi

- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră, edem (umflare)
- Scăderea poftei de mâncare
- Durere de cap
- Scurtare a respirației (dispnee), tuse
- Durere la nivelul mușchilor, oaselor (durere musculo-scheletică) și articulațiilor (artralgie)

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Infecții pulmonare grave (pneumonie), bronșită
- Reacție alergică, reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului, inclusiv reacție alergică ce pune în pericol viața
- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate provoca oboseală sau creștere în greutate), activitate prea intensă a glandei tiroide (care poate cauza accelerarea bătăilor inimii, transpirație și scădere în greutate), creștere în dimensiuni a glandei tiroide
- Inflamație a nervilor (care cauzează amorțeală, slăbiciune, furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), amețeli
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor
- Inflamație a intestinelor (colită), ulcerații la nivelul gurii și afte (stomatită), uscăciune a gurii
- Modificare a culorii pielii în pete (vitiligo), uscăciune a pielii, înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului
- Inflamație a articulațiilor (artrită)
- Durere, durere în piept
- Vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- Deshidratare
- Ritm rapid al bătăilor inimii
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)

#### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Creșteri ale unor celule albe din sânge
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), funcție insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, diabet zaharat
- Creșteri ale nivelurilor de acid în sânge
- Afectare a nervilor cauzând amorțeli și slăbiciune (polineuropatie), inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună)
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire)
- Inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice), ritm anormal al bătăilor inimii, modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii
- Prezența de lichid în plămâni
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), inflamație a stomacului (gastrită)
- Inflamație a ficatului (hepatită), blocare a căilor biliare
- O boală a pielii care se manifestă prin plăci de piele îngroșată și roșie, adesea acoperite de scuame de culoare albă (psoriazis), o problemă la nivelul pielii feței care se manifestă prin înroșirea neobișnuită a nasului și obrazilor (rozacee), urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărime), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf)
- Inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică)
- Inflamație a rinichilor
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)

#### **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- O boală care cauzează inflamația sau creșterea în volum a unui ganglion limfatic (limfadenită Kikuchi)

- Acid în sânge, produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică)
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie a extremităților (sindrom Guillain-Barré); dispariția învelișului protector din jurul nervilor (demielinizare); o problemă medicală în care mușchii devin slabi și obolesc ușor (sindrom miastenic)
- Inflamație a creierului
- O inflamație neinfecțioasă temporară și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- Scăderea funcției glandei paratiroide
- Inflamație a mușchiului inimii
- Afecțiune inflamatorie a vaselor de sânge
- Ulcer al intestinului subțire
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică sau sindrom Stevens-Johnson)
- Boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), durere la nivelul mușchilor, sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, spasm muscular (rabdomioliză)
- Inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

**Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):**

- Rejetul transplantului de organ solid
- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- Modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros sau alte afecțiuni lichenoide)
- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocyte și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)

Următoarele reacții adverse au fost raportate **pentru OPDIVO în asociere cu alte medicamente anti-cancer** (frecvența și severitatea reacțiilor adverse pot varia în funcție de combinația de medicamente anti-cancer primită):

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Activitate insuficientă a glandei tiroide (care poate determina oboseală sau creștere în greutate), activitate excesivă a glandei tiroide (care poate determina o frecvență cardiacă rapidă, transpirații și scădere în greutate), infecții ale tractului respirator superior
- Scăderea poftei de mâncare, modificare a simțului gustului
- Durere de cap, amețeli
- Valori crescute ale tensiunii arteriale (hipertensiune arterială)
- Sunet anormal al vocii (disfonie)
- Dificultăți de respirație (dispnee), tuse
- Inflamație a intestinelor (colită), diaree (scaune apoase, nelegate sau moi), constipație, vărsături, greață, durere de stomac, ulcerații la nivelul gurii și afte (stomatită)
- Erupții trecătoare pe piele, uneori cu vezicule, mâncărimi, durere la nivelul palmelor sau al tălpilor însoțită de erupții sau înroșire la nivelul pielii palmelor sau tălpilor, uscăciune a pielii
- Durere de articulații (artralgie), durere la nivelul mușchilor și oaselor (durere musculo-scheletică), spasm muscular
- Exces de proteine în urină
- Senzație de oboseală sau slăbiciune, febră, edem (umflare)

### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Infecții grave la nivelul plămânilor (pneumonie), bronșită, inflamația ochiului (conjunctivită)
- Creșteri ale valorilor unor celule albe din sânge, scăderea valorii neutrofilelor cu febră
- Reacție alergică, reacții legate de administrarea în perfuzie a medicamentului
- Scăderea secreției de hormoni produși de glandele suprarenale (glande situate deasupra rinichilor), activitate insuficientă (hipopituitarism) sau inflamație (hipofizită) a glandei pituitare situate la baza creierului, umflarea glandei tiroide, diabet zaharat
- Deshidratare, scăderea nivelurilor de albumină și fosfat din sânge
- Inflamație a nervilor (care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă la nivelul mâinilor și picioarelor), perceperea unui sunet persistent în urechi, în absența unui sunet din exterior (tinitus)
- Inflamație a ochiului (care provoacă durere și înroșire), vedere încețoșată, uscăciune a ochilor
- Ritm rapid al bătăilor inimii, ritm anormal al bătăilor inimii, inflamație a mușchiului inimii
- Formarea unui cheag de sânge într-un vas de sânge (tromboză)
- Inflamație a plămânilor (pneumonită, caracterizată prin tuse și respirație dificilă), prezența de lichid în jurul plămânilor, cheaguri de sânge, sângerări nazale
- Inflamație a pancreasului (pancreatită), uscăciune a gurii, inflamație a stomacului (gastrită), durere la nivelul gurii, hemoroizi
- Inflamație a ficatului
- Modificare a culorii pielii în pete (vitiligo), înroșire a pielii, cădere sau subțiere neobișnuită a părului, modificare a culorii părului, urticarie (erupție trecătoare în relief pe piele însoțită de mâncărimi)
- Inflamația articulațiilor (artrită), slăbiciune musculară, durere la nivelul mușchilor
- Insuficiență renală (inclusiv pierdere bruscă a funcției rinichilor)
- Durere, durere în piept, frisoane

### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Inflamația neinfecțioasă temporară și reversibilă a membranelor protectoare care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică)
- Boli cronice asociate cu acumularea de celule inflamatorii în diferite organe și țesuturi, mai frecvent în plămâni (sarcoidoză)
- Niveluri crescute de acid în sânge
- Prezența de acid în sânge produs din cauza diabetului zaharat (cetoacidoză diabetică)
- Scăderea funcției glandei paratiroide
- O inflamație temporară a nervilor care provoacă durere, slăbiciune și paralizie la nivelul extremităților (sindrom Guillain-Barré); leziuni ale nervilor care provoacă amorțeală și slăbiciune (polineuropatie); inflamație a nervilor; lipsa de control asupra piciorului (paralizia nervului peronier); inflamație a nervilor determinată de atacul organismului împotriva structurilor proprii, care provoacă amorțeală, slăbiciune, senzație de furnicături sau durere intensă (neuropatie autoimună); slăbiciune musculară și oboseală fără atrofiere (miastenia gravis sau sindrom miastenic)
- Inflamație a creierului
- Modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii, ritm lent al bătăilor inimii
- Perforație intestinală, inflamație a duodenului, senzație de arsură sau de durere la nivelul limbii (glosodinie)
- O boală a pielii cu zone de piele îngroșată și roșie, adesea cu scuame argintii (psoriazis), afecțiune severă la nivelul pielii care determină apariția unor pete roșii, adesea însoțită de mâncărime, similară cu erupția din pojar, care începe pe membre și uneori pe față și restul corpului (eritem polimorf)
- Descuamare a pielii severă și posibil letală (sindrom Stevens-Johnson)
- Boală cronică a articulațiilor (spondiloartropatie), boală în care sistemul imunitar atacă glandele care produc lichide necesare organismului, cum sunt lacrimile și saliva (sindrom Sjogren), sensibilitate sau slăbiciune la nivelul mușchilor, care nu este provocată de exercițiile fizice (miopatie), inflamație la nivelul mușchilor (miozită), rigiditate la nivelul mușchilor și articulațiilor, spasm muscular (rabdmioliză), inflamație la nivelul mușchilor care determină durere sau rigiditate (polimialgie reumatică), deteriorare a osului de la nivelul maxilarului, comunicare anormală între două părți ale corpului, cum ar fi între un organ sau un vas de sânge și o altă structură (fistulă)

- Inflamație a rinichilor; inflamație a vezicii urinare, semnele și simptomele pot include urinări frecvente și/sau dureroase, nevoia imperioasă de a urina, sânge în urină, durere sau presiune în abdomenul inferior

#### **Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)**

- Descuamare a pielii severă și posibil letală (necroliză epidermică toxică)

#### **Alte reacții adverse care au fost raportate cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):**

- Rejetul transplantului de organ solid
- Un grup de complicații metabolice care apar după tratamentul anti-cancer, caracterizat de concentrații crescute de potasiu și fosfat în sânge și concentrații scăzute de calciu în sânge (sindrom de liză tumorală)
- O tulburare inflamatorie (cel mai probabil de origine autoimună) care afectează ochii, pielea și membranele de la nivelul urechilor, creierului și măduvei spinării (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflamație a învelișului inimii și acumularea de lichid în jurul inimii (afecțiuni pericardice)
- Modificări la nivelul oricărei suprafețe a pielii și/sau zonei genitale care sunt asociate cu uscăciune, subțiere, mâncărimi și durere (lichen scleros sau alte afecțiuni lichenoide)
- O afecțiune în care sistemul imunitar produce prea multe celule care combat infecțiile, numite histiocite și limfocite, putând provoca diverse simptome (numită limfohistiocitoză hemofagocitară)

**Suneți imediat medicului dumneavoastră** dacă apar oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Nu încercați să vă tratați singur simptomele cu alte medicamente.

#### **Modificări ale rezultatelor analizelor**

OPDIVO administrat singur (în monoterapie) sau în asociere poate determina modificări ale rezultatelor analizelor efectuate de către medicul dumneavoastră. Acestea includ:

- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției ficatului (creșterea concentrațiilor din sânge ale enzimelor hepatice aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, gamma-glutamilttransferaza sau fosfataza alcalină, concentrații crescute în sânge ale produsului de degradare denumit bilirubină)
- Rezultate neobișnuite ale testelor de evaluare a funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei în sânge)
- Creșterea (hiperglicemie) sau scăderea (hipoglicemie) concentrațiilor de zahăr din sânge
- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (care transportă oxigen), de celule albe din sânge (importante pentru a lupta împotriva infecțiilor) sau de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Creșterea concentrației enzimei care descompune grăsimile și a enzimei care descompune amidonul
- Valori crescute sau scăzute de calciu sau potasiu
- Valori crescute sau scăzute de magneziu sau sodiu în sânge
- Scăderea greutății corporale
- Valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană
- Creștere a concentrațiilor de trigliceride din sânge
- Creștere a concentrațiilor de colesterol din sânge

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră**. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct **prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.



## 5. Cum se păstrează OPDIVO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține OPDIVO

- Substanța activă este nivolumab.

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

Fiecare flacon conține fie 40 mg (în 4 ml), 100 mg (în 10 ml) sau 240 mg (în 24 ml) de nivolumab.

- Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2 "OPDIVO conține sodiu"), manitol (E421), acid pentetic, polisorbit 80 (E433), hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată OPDIVO și conținutul ambalajului

OPDIVO concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal, care poate conține câteva particule ușoare.

Este disponibil în ambalaje care conțin fie 1 flacon a 4 ml, 1 flacon a 10 ml sau 1 flacon a 24 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

### Fabricantul

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

### Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

## **Pregătirea și administrarea OPDIVO**

Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice.

### **Calcularea dozei**

Pentru a administra doza completă la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat.

Nivolumab în monoterapie:

Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicația terapeutică, indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab:

**Doza prescrisă** pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată.

- **Doza totală de nivolumab** exprimată în mg = greutatea pacientului exprimată în kg × doza prescrisă exprimată în mg/kg.
- **Volumul de OPDIVO concentrat** pentru pregătirea dozei (ml) = doza totală exprimată în mg, împărțită la 10 (concentrația OPDIVO concentrat este de 10 mg/ml).

Nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul MPM:

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie:

Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

Nivolumab în asociere cu cabozantinib:

Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală.

### **Pregătirea soluției perfuzabile**

Pregătirea soluției perfuzabile se face **prin respectarea tehnicilor aseptice**.

OPDIVO poate fi utilizat pentru administrare intravenoasă:

- **fără diluare**, după transferul într-un recipient pentru perfuzare folosind o seringă sterilă adecvată; sau
- **după diluare** conform instrucțiunilor următoare:
  - concentrația soluției perfuzabile finale trebuie să fie între 1 și 10 mg/ml.
  - volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 160 ml. În cazul pacienților cu greutatea corporală mai mică de 40 kg, volumul total al soluției perfuzabile nu trebuie să depășească 4 ml pe kilogram de greutate corporală a pacientului.
- Concentratul OPDIVO poate fi diluat cu:
  - soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile; sau
  - soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

### **PASUL 1**

- Inspectați concentratul OPDIVO pentru depistarea particulelor sau a modificărilor de culoare. Nu agitați flaconul. Concentratul OPDIVO este un lichid limpede până la opalescent, incolor până la galben pal. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbură, decolorată, sau conține alte particule decât câteva particule alb-translucide.
- Extrageți volumul necesar de concentrat OPDIVO folosind o seringă sterilă adecvată.

## PASUL 2

- Transferați concentratul într-o sticlă sterilă goală sau recipient steril pentru soluție intravenoasă, gol (din PVC sau poliolefină).
- Dacă este cazul, diluați cu volumul necesar de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile. Pentru ușurința preparării, concentratul poate fi transferat direct într-o pungă preumplută care conține volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Amestecați încet soluția perfuzabilă prin mișcări manuale de rotație. Nu agitați.

## Administrarea

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată în bolus intravenos sau injectabil.

Perfuzia cu OPDIVO se administrează **intravenos pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză.**

Perfuzia cu OPDIVO nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente folosind aceeași linie intravenoasă. Se folosește o altă linie perfuzabilă în vederea administrării.

Se utilizează un set perfuzabil și un filtru încorporat, steril, apirogen, cu afinitate redusă pentru proteine (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm).

Soluția perfuzabilă OPDIVO este compatibilă cu:

- Recipiente din PVC
- Recipiente din poliolefină
- Recipiente din sticlă
- Seturi pentru perfuzie din PVC
- Filtre încorporate cu membrane din polietersulfonă cu dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm.

După administrarea dozei de nivolumab, spălați linia cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

## Condițiile de păstrare și perioada de valabilitate

### Flacon nedeschis

OPDIVO trebuie **păstrat la frigider** (2°C-8°C). Flacoanele trebuie păstrate în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină. OPDIVO nu trebuie congelat.

Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore.

Nu utilizați OPDIVO după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

### Perfuzia cu OPDIVO

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, din momentul pregătirii, a fost demonstrată după cum urmează (intervalele de timp includ perioada de administrare):

Pregătirea soluției perfuzabile	Stabilitatea în timpul utilizării	
	Păstrare la 2°C până la 8°C, protejat de lumină	Păstrare la temperatura camerei (≤ 25°C) și în condițiile de iluminare a camerei
Nediluată sau diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile	30 zile	24 ore (din totalul de 30 zile de păstrare)
Diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile	24 ore	8 ore (din totalul de 24 ore de păstrare)

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de

păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 24 ore la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 24 ore de păstrare) la temperatura camerei ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ), cu excepția cazului în care pregătirea soluției perfuzabile a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### **Eliminarea**

Nu păstrați în vederea reutilizării cantitățile neutilizate de soluție perfuzabilă. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.