KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPDIVO® 100 mg/10 mL IV infüzyonluk çözelti konsantresi içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 1 mL konsantre 10 mg nivolumab içerir.
10 mL konsantre içeren 1 flakon 100 mg nivolumab içerir.
Nivolumab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over hücrelerinde üretilen tamamen insana özgü bir anti-PD-1 monoklonal antikordur (IgG4).

Yardımcı maddeler:
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Her 1 mL konsantre 0,1 mmol (veya 2,5 mg) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi (steril konsantre)

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

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

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

OPDIVO, kabozantinib ile kombinasyon halinde yetişkinlerde, Karnofsky Performans Skalası 70 ve üzerinde olan, aktif beyin metastazı olmayan, ilerlemiş şeffaf hücreli böbrek karsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

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

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)
OPDIVO, ipilimumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde, EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu bulunmayan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli ECOG performans skoru 0-1 olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir. Yassı hücreli KHDAK hastalarında EGFR ve/veya ALK durumunun belirlenmiş olması aranmaz.

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

Rezeke Edilebilir Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) Neoadjuvan Tedavisi
OPDIVO, yetişkin hastalarda platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde maksimum 3 kür olacak şekilde rezeke edilebilir PD-L1 düzeyi ≥ % 1 olan AJCC/UICC evreleme kriteri versiyon 7'ye göre Evre 3A küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) neoadjuvan tedavisinde endikedir. Yassı hücreli olmayan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) EGFR ya da ALK mutasyonlarının negatif olması gerekmektedir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavisi
Neoadjuvan tedavi olarak 4 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO, ardından ameliyat sonrası 12 ay monoterapi olarak OPDIVO, TNM 8'e göre Evre 3A veya Evre 3B; PD-L1 ≥ % 1 KHDAK olan, yetişkinlerin tedavisinde endikedir. Yassı hücreli olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) ve Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) mutasyonlarının negatif olması gerekmektedir.

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)
OPDIVO, ipilimumab ile kombinasyon halinde, rezeke edilemeyen malign plevral mezotelyoması olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir.

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

Metastatik Ürotelyal Karsinom
OPDIVO, sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde rezeke edilemeyen veya metastatik PD-L1 pozitif (PD-L1 ≥ %1) ürotelyal karsinomu olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda maksimum 24 aya kadar kullanımı önerilir.

Ürotelyal Karsinomun Adjuvan Tedavisi
OPDIVO, monoterapi olarak, tümör hücre PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan ve neoadjuvan sistemik tedavi almış kasa invaze mesane kanserinin radikal rezeksiyonu sonrası patolojisinde ypT2–ypT4a ya da ypN+ olan veya neoadjuvan sistemik kemoterapiye uygun olmayan hastalarda radikal rezeksiyon sonrası patolojisinde pT3–pT4a ya da pN1 olan yetişkin hastaların adjuvan tedavisinde endikedir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda maksimum 12 aya kadar kullanımı önerilir.

Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya Uyumsuzluk Onarım Eksikliği (dMMR) olan Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK)
Nivolumab, monoterapi olarak, bir fluoropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan ile tedaviyi takiben progresyon gösteren mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) olan metastatik kolorektal kanseri (mKRK) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

OPDIVO, ipilimumab ile kombinasyon halinde, mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) ya da uyumsuzluk onarım eksikliği (dMMR) olan, rezeke edilemeyen veya metastatik kolorektal kanseri (mKRK) olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde endikedir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda maksimum 24 aya kadar kullanımı önerilir.

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

Özofagus Kanseri (ÖK) veya Gastroözofageal Bileşke Kanserinin (GEJC=GBK) Adjuvan Tedavisi
OPDIVO monoterapi olarak, önceki neoadjuvan kemoradyoterapi ve küratif cerrahi tedavileri sonrasında patolojik rezidüel hastalığı bulunan özofagus veya gastroözofageal bileşke kanseri olan yetişkin hastaların adjuvan tedavisinde nükse kadar veya maksimum 1 yıl süreyle endikedir. (bkz. Bölüm 5.1).

Mide Adenokanseri (MK), Gastroözofageal Bileşke (GEJ=GBK) Kanseri veya Özofagus Adenokarsinom (ÖAK)
OPDIVO, fluoropirimidin ve platin içeren kemoterapi rejimi ile kombinasyon halinde, PD-L1 kombine pozitif skoru (CPS) ≥ 5 olup, HER2-negatif, ECOG 0-1, rezeke edilemeyen ileri evre/metastatik mide kanseri, gastroözofageal bileşke kanseri veya özofagus adenokarsinomu olan yetişkin hastaların birinci basamak tedavisi için endikedir. Hastalar eğer neoadjuvan/adjuvan tedavi aldılarsa en az 6 aylık hastalıksız süre geçmiş olmalıdır.

Hepatoselüler Karsinom (HSK)
OPDIVO, ipilimumab ile kombinasyon halinde, ECOG performans durumu 0 ve 1 olan, Child-Pugh skoru A olan, metastatik veya lokorejyonel tedaviye uygun olmayan rezeke edilemeyen hepatoselüler karsinomlu yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde kullanımı endikedir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda maksimum 24 aya kadar kullanımı önerilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

PD-L1 testi
Eğer endikasyonda belirtilmişse, OPDIVO tedavisi için hasta seçimi PD-L1'in tümör ekspresyonuna dayalı olarak, valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 5.1).

MSI/MMR testi
Eğer endikasyonda belirtilmişse, OPDIVO tedavisi için hasta seçimi MSI-H/dMMR tümör durumuna dayalı olarak, valide edilmiş bir testle doğrulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 5.1).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

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

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

Adjuvan tedavi için OPDIVO ile tedavi süresi maksimum 12 aydır.

İpilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO

Melanom

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

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

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

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

Malign plevral mezotelyoma
Önerilen doz, 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab veya 2 haftada bir 30 dakikalık intravenöz infüzyonla verilen 3 mg/kg nivolumabdır. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

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

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

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

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

Kabozantinib ile kombinasyon halinde OPDIVO
Renal hücreli karsinom

Önerilen doz 2 haftada bir 240 mg veya 4 haftada bir 480 mg dozda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab ile kombinasyon halinde her gün oral yoldan alınan 40 mg kabozantinibdir.

Tablo 3: RHK için oral kabozantinib ile kombinasyon halinde intravenöz nivolumab uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	Kombinasyon fazı
Nivolumab	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da Her 4 haftada bir 60 dakika boyunca 480 mg
Kabozantinib	Günde bir kez 40 mg

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

dMMR veya MSI-H KRK'in birinci basamak tedavisi için önerilen doz, maksimum 4 doz olmak üzere 3 haftada bir intravenöz yoldan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulanan 240 mg nivolumab şeklindedir. Tablo 4'te gösterildiği üzere, bunu her 2 haftada bir 240 mg veya her 4 haftada bir 480 mg dozunda intravenöz yoldan uygulanan nivolumab monoterapisi fazı takip eder. Monoterapi fazında ilk nivolumab idame dozu nivolumab ve ipilimumab kombinasyonun son dozundan 3 hafta sonra uygulanmalıdır. Nivolumab ile tedavi hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar önerilir.

Tablo 4: MSI-H veya dMMR olan Metastatik Kolorektal Kanser (mKRK) için İpilimumab ile kombinasyon halinde intravenöz nivolumab uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

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

Hepatoselüler Karsinom (HSK)

Önerilen doz; ilk 4 doz için 3 haftada bir 30 dakikalık intravenöz yoldan 3 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde uygulanan 1 mg/kg nivolumabtır. Tablo 5'te gösterildiği üzere, bu kombinasyon fazını nivolumab monoterapisinin 2 haftada bir 240 mg veya 4 haftada bir 480 mg dozunda intravenöz yoldan uygulandığı ikinci faz takip eder (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Tedavi hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir. Monoterapi fazında, ilk nivolumab dozu aşağıda gösterilen şekillerde uygulanmalıdır;

- Her 2 haftada bir 240 mg veya her 4 haftada bir 480 mg uygulanıyor ise, nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun son dozundan 3 hafta sonra.

Tablo 5: HSK için ipilimumab ile kombinasyon halinde intravenöz nivolumab uygulaması için önerilen dozlar ve infüzyon süreleri

	Kombinasyon fazı, 4 doz boyunca her 3 haftada bir	**Monoterapi fazı**

Nivolumab	30 dakika boyunca 1 mg/kg	Her 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg ya da her 4 haftada bir 30 dakika boyunca 480 mg
İpilimumab	30 dakika boyunca 3 mg/kg	-

İpilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
Önerilen doz, 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ve her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab'dır. 2 kür kemoterapi tamamlandıktan sonra tedaviye 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab ile devam edilir. Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar tedavi önerilir.

Rezeke edilebilir küçük hücreli dışı akciğer kanserinin neoadjuvan tedavisi
Önerilen doz, 3 kür için platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir aynı gün 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab'dır.

Özofagus veya Gastroözofageal Bileşke Kanserinin Adjuvan Tedavisi
Önerilen doz; ilk 16 hafta her 2 haftada bir 30 dakika intravenöz yoldan uygulanan 240 mg nivolumab veya her 4 haftada bir 30 dakika intravenöz yoldan uygulanan 480 mg nivolumab uygulamasını takip eden; 17. hafta itibariyle, 4 haftada bir 30 dakika uygulanan 480 mg nivolumab şeklindedir.

ÖK veya GBK hastalarının 2 haftada bir 240 mg dozdan, 4 haftada bir 480 mg'lık doz uygulamasına değiştirilmesi gerekiyorsa; ilk 480 mg doz, son 240 mg'lık dozdan 2 hafta sonra uygulanmaya başlanmalıdır. Tam tersi durumda, 4 haftada bir 480 mg'lık doz uygulamasından, 2 haftada bir 240 mg'lık doz uygulamasına değiştirilmesi gerekiyorsa; ilk 240 mg doz, son 480 mg'lık dozdan 4 hafta sonra uygulanmaya başlanmalıdır.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO
Mide Kanseri, Gastroözofageal Bileşke Kanseri ya da Özofagus Adenokarsinom
Önerilen doz, her 3 haftada bir floropirimidin ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 30 dakikada intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab veya her 2 haftada bir floropirimidin ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 30 dakikada intravenöz olarak uygulanan 240 mg nivolumab'dır (bkz. Bölüm 5.1). Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya progresyon olmayan hastalarda 24 aya kadar nivolumab tedavisi önerilmektedir.

Rezeke edilemeyen veya metastatik Ürotelyal Karsinom
Önerilen doz, 6 küre kadar her 3 haftada bir sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab ve ardından 2 haftada bir 30 dakika boyunca 240 mg veya 4 haftada bir 30 dakika boyunca 480 mg intravenöz olarak uygulanan nivolumab monoterapisidir (bkz. bölüm 5.1). Hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye ya da ilk dozdan sonra 24 aya kadar nivolumab tedavisi önerilmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin neoadjuvan ve adjuvan tedavisi
Önerilen doz, neoadjuvan fazda 4 kür boyunca her 3 haftada bir platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab ve ardından her 4 haftada bir monoterapi olarak 480 mg nivolumab ile adjuvan tedavidir. Hastalık

progresyonuna veya rekürrense, kabul edilemez toksisiteye veya 13 küre kadar tedavi önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavi süresi
Monoterapi ya da ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO tedavisinden klinik yarar gözlendiği sürece ya da hasta artık tedaviyi tolere edemeyene dek ya da belirli bir endikasyon için belirtilmişse maksimum tedavi süresine kadar devam edilmelidir.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde OPDIVO tedavisinde OPDIVO, hastalık progresyonu, kabul edilemez toksisite veya progresyon olmayan hastalarda 24 aya kadar devam edilmelidir. Kabozantinib, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam edilmelidir. Kabozantinib için Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) başvurunuz.

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

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

Dozların kalıcı olarak kesilmesi veya askıya alınmasıyla ilgili kılavuzlar Tablo 6'da açıklanmaktadır. İmmün ilişkili advers reaksiyonların yönetimiyle ilgili ayrıntılı kılavuzlar Bölüm 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 6: OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

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

Tablo 6: OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

HSK'siz İmmün ilişkili hepatit NOT: **Kabozantinib ile kombinayon halinde OPDIVO** ile tedavi edilen ve karaciğer enzim yüksekliği bulunan RHK hastalarında bu tabloyu takip eden doz kılavuzlarına bakınız.	Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) veya toplam Bilirubin'de Derece 2 yükselme AST, ALT veya total bilirubinde Derece 3 veya Derece 4 yükselme	Laboratuvar değerleri başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir. Tedavi kalıcı olarak kesilir.
	AST, ALT veya toplam Bilirubin'de Derece 3 veya 4 yükselme	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
HSK'li İmmün ilişkili hepatit	AST/ALT başlangıç düzeyleri normalse ve normalin üst sınırının (ULN) >3 ila ≤ 10 katına yükselirse veya AST/ALT başlangıç düzeyleri ULN'nin > 1 ila ≤ 3 katı ise ve ULN'nin >5 ila ≤ 10 katına yükselirse veya AST/ALT başlangıç düzeyleri ULN'nin > 3 ile ≤ 5 katı ise ve ULN'nin > 8 ila ≤ 10 katına yükselirse.	Laboratuvar değerleri başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir.
	AST/ALT ULN'nin > 10 katına yükselirse veya Total bilirubin ULN'nin > 3 katına yükselirse	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Kreatinin düzeylerinde Derece 2 veya 3 yükselme	Kreatinin başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir.
	Kreatinin düzeyinde Derece 4 yükselme	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili endokrinopatiler	Semptomatik Derece 2 veya 3 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit Derece 2 adrenal yetmezlik Derece 3 diyabet	Semptomlar iyileşene ve (akut enflamasyon semptomları için gerekirse) kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDIVO tedavisine ara verilir. Herhangi bir semptom görülmediği sürece hormon replasman tedavisi[b] ile birlikte OPDIVO tedavisine devam edilmelidir.

Tablo 6: OPDIVO veya ipilimumab ile kombinasyon halinde OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

	Derece 4 hipotiroidizm Derece 4 hipertiroidizm Derece 4 hipofizit Derece 3 veya 4 adrenal yetmezlik Derece 4 diyabet	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları	Derece 3 döküntü	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doza ara verilir.
	Derece 4 döküntü	OPDIVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
	Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN)	Tedavi kalıcı olarak kesilir (bkz. Bölüm 4.4).
Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar	Derece 3 (ilk ortaya çıkış)	Doz(lar)a ara verilir.
	Derece 3 miyokardit	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
	Derece 4 veya nüks eden Derece 3; tedavi modifikasyonuna karşın inatçı Derece 2 veya 3; kortikosteroid dozunun günde 10 mg prednizon veya eşdeğerine düşürülememesi	Tedavi kalıcı olarak kesilir.
Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu	Derece 2 Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar doz(lar)a ara verilir.
	Derece 3 veya Derece 4 Miyokardit–Miyozit Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu	Tedavi kalıcı olarak kesilir.

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

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

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

[c] İki ya da üç durumun örtüşmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Önerilen tedavi modifikasyonunun değerlendirilmesinde, bireysel olaylar arasından en yüksek CTCAE derecesi dikkate alınmalıdır.

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

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

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

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

OPDIVO kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, doz bilgisi ile ilgili olarak diğer kombinasyon tedavisi ajanlarının Kısa Ürün Bilgilerine bakın. OPDIVO için doz artırımı veya azaltılması önerilmez. Herhangi bir ajan tedaviden çekilirse, diğer ajanlar devam ettirilebilir. Bir gecikmeden sonra doz alımına devam edilirse, hastanın bireysel değerlendirilmesine bağlı olarak kombinasyon tedavisi, OPDIVO monoterapisi veya tek başına kemoterapi devam ettirilebilir.

RHK'de kabozantinib ile kombinasyon halinde OPDIVO
OPDIVO kabozantinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında , Tablo 6'da bulunan tedavi modifikasyonları OPDIVO için de geçerlidir. Ayrıca, kabozantinib ile kombinasyon halinde OPDIVO ile tedavi edilmekte olan RHK hastalarında, karaciğer enzim yükselmeleri için:
• Eşzamanlı olarak total bilirubinde normalin üst sınırının 2 katı veya daha fazla yükselme olmaksızın ALT veya AST normalin üst sınırının 3 katından yüksek ama 10 katı veya daha düşük ise bu advers reaksiyonlar Derece 0 - Derece 1'e düşene dek hem OPDIVO hem de kabozantinibe ara verilir. Kortikosteroid tedavisi değerlendirilebilir. İyileşme sonrasında tek bir ilaç veya her iki ilaç ile tedaviye yeniden başlanması düşünülebilir. Kabozantinib ile tedaviye yeniden başlanacak ise kabozantinib KÜB'üne bakınız.
• ALT veya AST normalin üst sınırının 10 katından fazla ise veya total bilirubinde normalin üst sınırının 2 katı veya daha fazla yükselme ile birlikte normalin üst sınırının 3 katından fazla ise hem OPDIVO hem de kabozantinib kalıcı olarak kesilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
OPDIVO'nun 18 yaşından küçük çocuklarda güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Veri mevcut değildir.

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

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

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

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

Uygulama şekli:

OPDIVO sadece intravenöz yolla uygulamaya yöneliktir. Tercih edilen doza bağlı olarak 30 veya 60 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanır. İpilimumab ile OPDIVO kombinasyonun uygulama bilgisi için Tablo 1, 2, 4 ve 5'e bakınız. İnfüzyon, steril, pirojenik olmayan, 0,2 - 1,2 mikrometre por boyutuna ve düşük protein bağlama oranına sahip bir in-line filtre ile uygulanmalıdır.

OPDIVO intravenöz "push" veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

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

OPDIVO, ipilimumab ile veya ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, aynı gün içerisinde, önce OPDIVO ardından ipilimumab ve sonrasında kemoterapi verilmelidir. Her bir infüzyon için ayrı infüzyon torbaları ve filtreleri kullanınız.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

OPDIVO 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PD-L1 durumunun değerlendirilmesi
Tümörün PD-L1 durumunu değerlendirirken, iyi valide edilmiş ve güçlü bir metodolojinin kullanılması önemlidir.

MSI/MMR durumunun değerlendirilmesi
Tümörün MSI-H ve dMMR durumunu değerlendirirken, iyi valide edilmiş ve güçlü bir metodolojinin kullanılması önemlidir.

Immün ilişkili advers reaksiyonlar
Nivolumab kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin başlangıcından önce diğer kombinasyon tedavisi bileşenlerinin Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız. İmmün ilişkili advers reaksiyonlar, monoterapi olarak nivolumaba kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile daha fazla meydana gelmiştir. OPDIVO kabozantinib ile kombinasyon halinde uygulandığında immün ilişkili advers reaksiyonlar nivolumab monoterapisi ile benzer sıklıklarda oluşmuştur. Bu yüzden, immün advers reaksiyonlara ilişkin aşağıdaki kılavuz, spesifik olarak belirtilen durumlar hariç, kombinasyonun OPDIVO bileşeni için de geçerlidir. İmmün ilişkili advers reaksiyonların birçoğu kortikosteroid tedavisinin başlatılması ve tedavi değişiklikleri dahil olmak üzere uygun yönetim adımları ile iyileşmiş ya da çözülmüştür (bkz. Bölüm 4.2).

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

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

Nivolumab, immün ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

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

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

Daha önce otoimmün hastalığı (AID) bulunan hastalarda, gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, immün-kontrol noktası inhibitörü tedavisinin ardından immün ilişkili advers reaksiyon riskinin, önceden AID olmayan hastalardaki riske kıyasla artabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, altta yatan AID alevlenmeleri sıktı, ancak çoğunluğu hafif ve yönetilebilirdir.

Hasta, immünosupresif kortikosteroid dozlarını ya da diğer immünosüpresif tedavileri alırken nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılmamalıdır. İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için profilaktif antibiyotikler kullanılmalıdır.

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

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

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

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

dozu 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

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

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

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

Derece 2 diyare ya da kolit için, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir. Persistan diyare veya kolit için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid tedavisinin kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse kortikosteroid dozu 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğerine yükseltilmeli ve nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

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

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

Derece 2 transaminaz veya toplam bilirubin artışı durumunda, nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisine ara verilmelidir. Bu laboratuvar değerlerinde persistan artış için, 0,5 ila 1 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben gerekirse nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<u>İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları</u>
İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisi ile ve daha seyrek olarak nivolumab monoterapisi ile immün ilişkili olabilen şiddetli döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Derece 3 döküntü görülürse OPDIVO dozuna ara verilmeli, Derece 4 döküntüde nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kesilmelidir. Şiddetli döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır.

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

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

<u>Diğer immün ilişkili advers reaksiyonlar</u>
Aşağıdaki immün ilişkili advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda nivolumab monoterapisi veya ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında bildirilmiştir: pankreatit, üveit, demiyelinasyon, otoimmün nöropati (fasiyal ve abdusens sinir parezisi dahil), Guillain-Barré sendromu, miyastenia gravis, Miyokardit-Miyozit-Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu, miyastenik sendrom, aseptik menenjit, ensefalit, gastrit, sarkoidoz, duodenit, miyozit, miyokardit ve

rabdomiyoliz. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, hipoparatiroidizm ve infektif olmayan sistit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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

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

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

Nivolumab ve nivolumabın diğer terapötik ajanlarla kombinasyonuyla, bazıları ölümcül olan Miyokardit-Miyozit-Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu (iki veya üç durumun da örtüşmesi şeklinde ortaya çıkan) vakaları bildirilmiştir. İlişkili morbidite ve mortalite riskini ele almak için erken teşhis ve agresif tedavi şarttır.

Derece 3 veya 4 Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu durumunda, nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde kullanılan nivolumab ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Klinik olarak endike ise kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır.

Derece 2 Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu durumunda, nivolumab veya ipilimumab ile kombinasyon halinde kullanılan nivolumab tedavisi geçici olarak kesilmeli ve klinik olarak endike ise kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). İyileşme durumunda, kortikosteroid dozunun kademeli olarak azaltılmasının ardından nivolumab tedavisine yeniden başlanması değerlendirilebilir. Kortikosteroid tedavisine rağmen kötüleşme veya iyileşme sağlanamaması durumunda, kortikosteroid dozu klinik olarak endike şekilde ayarlanmalı ve nivolumab veya ipilimumabla kombinasyon halinde kullanılan nivolumab kalıcı olarak kesilmelidir.

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

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

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

Özel popülasyonlar

Melanom

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

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

Hızla ilerleyen hastalığı bulunan melanom hastalarında nivolumab kullanımı
Hızla ilerleyen hastalığı bulunan hastalarda tedaviye başlamadan önce doktorlar nivolumab etkisinin gecikmeli başlangıcını dikkate almalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Melanomun adjuvan tedavisi
Daha önce otoimmün hastalık ve kortikosteroidlerle (≥ 10 mg günlük prednizon veya eşdeğeri) veya diğer immünosüpresif ilaçlarla sistemik tedavi gerektiren herhangi bir hastalık görülen hastalar ve yanı sıra daha önce melanom için tedavi görmüş olan hastalar (randomizasyondan ≥ 6 ay önce tamamlanmış olması koşuluyla daha önce adjuvan interferon, cerrahi, merkezi sinir sistemi lezyonlarının nörocerrahiyle rezeksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmış olan hastalar hariç), anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab veya spesifik olarak T-hücre kostimulasyonu veya kontrol noktası mekanizmalarını hedef alan başka herhangi bir antikor veya ilaç dahil) ile daha önce tedavi uygulanmış hastalar ve 18 yaşın altındaki gönüllüler adjuvan melanom tedavisine ilişkin pivot çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

<u>Hızlı ilerleyen hastalığın görüldüğü melanom hastalarında OPDIVO kullanımı</u>
Doktorlar hastalığın hızlı şekilde ilerlediği hastalarda tedavi başlamadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

<u>Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri</u>
KHDAK'nin birinci basamak tedavisi
Aktif otoimmün hastalığı, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi koşulları, aktif (tedavi edilmemiş) beyin metastazı olan, ilerlemiş hastalık için daha önce sistemik tedavi görmüş veya EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları olan hastalar, KHDAK'nin birinci basamak tedavisini araştıran kılavuz çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş) sınırlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalarda, ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab, kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

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

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

KHDAK'nin neoadjuvan tedavisi
Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif otoimmün hastalığı, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı, sistemik immünsupresyon gerektiren tıbbi durumları, rezeke edilemeyen veya metastatik hastalığı olan, rezeke edilebilir hastalık için önceden kanser tedavisi görmüş veya bilinen EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları olan hastalar rezeke edilebilir

KHDAK'nin neoadjuvan tedavisindeki pivot çalışmanın dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Veri mevcut olmadığından, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel fayda/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin neoadjuvan ve adjuvan tedavisi

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, 2. Derece veya üzeri periferik nöropati, aktif otoimmün hastalığı, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı, sistemik immünsupresyon gerektiren tıbbi durumları, rezeke edilemeyen veya metastatik hastalığı olan, rezeke edilebilir hastalık için önceden kanser tedavisi görmüş, EGFR mutasyonları veya bilinen ALK translokasyonları olan ya da beyin metastazı olan hastalar KHDAK'nin neoadjuvan ve adjuvan tedavisindeki pivot çalışmanın dışında bırakılmıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel fayda/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Malign plevral mezotelyoma

Primitif peritoneal, perikardiyal, testis veya tunika vajinalis mezotelyoması, interstisyel akciğer hastalığı, aktif otoimmün hastalığı, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi koşulları ve beyin metastazı olan hastalar (cerrahi olarak rezeke edilmedikçe veya stereotaksik radyoterapi ile tedavi edilmedikçe ve tedaviye dahil edilmeden önceki 3 ay içinde herhangi bir gelişme olmadıkça) MPM'nin birinci basamak tedavisini araştıran kılavuz çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığından, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Renal Hücreli Karsinom

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

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab

Herhangi bir aktif beyin metastazı, otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar kabozantinib ile kombinasyon halinde uygulanan nivolumab klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Verilerin olmadığı durumlarda kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab bu popülasyonlarda her hasta için potansiyel risk yararın değerlendirmesinden sonra dikkatle kullanılmalıdır.

İlerlemiş RHK bulunan hastalarda, nivolumab kabozantib ile birlikte verildiğinde Derece 3 ve Derece 4 ALT ve AST yükselmeleri nivolumab monoterapisine kıyasla daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer enzimleri tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince periyodik olarak izlenmelidir. Her iki ilaç için tıbbi tedavi kılavuzları takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve kabozantinib KÜB).

Klasik Hodgkin Lenfoma

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

Klasik Hodgkin Lenfomada allojenik Hematopoietik Kök Hücre Naklinin (HKHN) Komplikasyonları
Nivolumaba maruz kalımın ardından allojenik HKHN uygulanan hastaların izleminden elde edilen ön bulgular, akut greft-versus-host hastalığı (aGVHD) ve transplantla ilişkili mortalite (TRM) vakalarının sayısının beklenenin üzerinde olduğunu göstermiştir. İlave veri elde edilene kadar HKHN'nin potansiyel faydaları ve transplantla ilişkili komplikasyonlarda artış ortaya çıkması potansyeli üzerinde vaka bazında dikkatli bir şekilde durulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Allojenik HKHN sonrası nivolumab ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde bazıları ölümle sonuçlanmış olan hızlı başlangıçlı ve ciddi GVHD bildirilmiştir. Nivolumab ile tedavi, özellikle daha önce GVHD öyküsü olanlar olmak üzere önceden allojenik HKHN geçirmiş olan hastalarda ciddi GVHD ve ölüm riskini artırabilir. Bu hastalarda nivolumab ile tedavinin yararına karşılık muhtemel riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

Ürotelyal Karsinom

İlerlemiş ürotelyal karsinomun tedavisi
Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazı veya leptomeninjel metastazlara sahip olan, aktif otoimmün hastalık, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi sorunlar görülen hastalar ürotelyal karsinom klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Ürotelyal karsinomun adjuvan tedavisi
Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan (başlangıç performans skoru 2 olan ve sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi almamış ve sisplatin adjuvan kemoterapisi için uygun olmadığı düşünülen hastalar hariç), cerrahi sonrası hastalık bulgusu, aktif otoimmün hastalık veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi sorunlar görülen hastalar ürotelyal karsinomun adjuvan tedavisi klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1). Veri mevcut olmadığından nivolumab bu popülasyonlarda kişi bazında potansiyel yarar/risk değerlendirmesi yapılmasının ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

dMMR veya MSI-H Metastatik Kolorektal Kanser
Bazal performans skoru ≥ 2, aktif beyin metastazları, aktif otoimmün hastalığı veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi rahatsızlıkları olan hastalar, dMMR veya MSI-H mKRK için yapılan klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığı durumlarda, nivolumab ve ipilimumab ile kombine halde kullanılan nivolumab bu

popülasyonlarda potansiyel yarar/riskin bireysel olarak dikkatli bir şekilde ele alınmasından sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

Özofagus veya gastroözofageal bileşke kanserinin adjuvan tedavisi
Başlangıç performans skoru ≥ 2 olup, cerrahi öncesinde eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) almamış, IV. evre rezeke edilebilir hastalığı, aktif otoimmün hastalığı ya da sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar özofagus ve gastroözofageal bileşke kanseri için yapılan klinik çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığında, nivolumab bu popülasyonlarda potansiyel fayda-risk oranının bireysel olarak ele alınmasından sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Mide, gastroözofageal bileşke ya da özofagus adenokarsinom
Başlangıç ECOG performans skoru ≥ 2 olup, tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazları olan, aktif, bilinen ya da şüphelenilen otoimmün hastalığı bulunan veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi durumları mevcut hastalar, mide, GBK ya da özofagus adenokarsinomu için yapılan klinik çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Veri bulunmadığında, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab bu popülasyonlarda potansiyel fayda-risk oranının bireysel olarak ele alınmasından sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Çalışma CA209649'da, bilinen HER-2 pozitif durumu olan hastalar hariç tutulmuştur. Belirsiz durumdaki hastaların çalışmaya katılmasına izin verilmiş olup; hastaların %40,3'ünü temsil ediyorlardı (bkz. Bölüm 5.1).

Hepatoselüler Karsinom
Başlangıç ECOG performans skoru ≥ 2 olup, daha önce karaciğer nakli geçirmiş, Child-Pugh C karaciğer hastalığı olan, eş zamanlı beyin metastazı öyküsü bulunan, hepatik ensefalopati öyküsü olan (randomizasyondan sonra 12 ay içerisinde), klinik olarak anlamlı asiti olan, HIV enfeksiyonu olan veya aktif hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) veya HBV ve hepatit D virüsü (HDV) ile aktif ko-enfeksiyonu olan, veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumu olan hastalar Hepatoselüler karsinom (HSK) klinik çalışmasına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Child-Pugh B bulunan hastalarla ilgili veriler sınırlıdır. Veri bulunmadığında, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabı takiben nivolumab kullanımı bu popülasyonlarda potansiyel fayda-risk oranının bireysel olarak ele alınmasından sonra dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

HSK'da, lenvatinib veya sorafenibe kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile ilk 6 ay içerisinde daha yüksek sayıda ölüm gözlenmiştir. Yüksek ölüm riski, kötü prognostik özelliklerle ilişkili olabilir. Hekimler, kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedaviye başlamadan önce bu riski göz önünde bulundurmalıdır.

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

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

İzlenebilirlik
Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık şekilde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Klinik yararları olası risklerinden fazla olmadıkça etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda nivolumab kullanımı önerilmemektedir. Kadınlara nivolumabın son dozunu takip eden en az 5 ay süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda nivolumab kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar embriyofetal toksisite kanıtı göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan IgG4'ünün plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir ve nivolumab bir IgG4 olduğundan; nivolumabın anneden gelişmekte olan fetusa taşınma potansiyeli vardır. Nivolumab, klinik yararları olası risklerinden fazla olmadıkça, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Monoterapi olarak nivolumab (bkz. Bölüm 4.2)

Güvenlilik profilinin özeti

Minimum takip süresinin 2,3 ay ila 28 ay arasında değiştiği tümör tiplerinde (n=4646) nivolumab monoterapisinin birleştirilmiş veri kümelerinde en sık advers reaksiyonlar (≥%10) yorgunluk (%44), kas-iskelet ağrısı (%28), diyare (%26), döküntü (%24), öksürük (%22), bulantı (%22), prürit (%19), iştahsızlık (%17), artraalji (%17), konstipasyon (%16), dispne (%16), karın ağrısı (%15), üst solunum yolu enfeksiyonu (%15), pireksi (%13), baş ağrısı (%13), anemi (%13) ve kusma (%12) idi. Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetliydi (Derece 1 veya 2). Derece 3 ve Derece 5 advers reaksiyonların insidansı, çalışma ilacına bağlı

olan %0,3 ölümcül advers reaksiyonlarla %44 şeklindeydi. KHDAK'de minimum 63 aylık bir izlemle herhangi yeni bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

Yan etkilerin özeti

Nivolumab monoterapisi ile tedavi edilen hastalar için (n = 4646) birleştirilmiş veri setinde bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 7'de listelenmiştir. Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre sunulmuştur. Sıklık terimleri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.

Tablo 7: Nivolumab monoterapisi ile gözlenen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın:	Pnömoni[a], bronşit
Seyrek	Aseptik menenjit
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazma	
Seyrek:	Histositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi lenfadenit)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok Yaygın:	Lenfopeni[b], anemi[b,i], lökopeni[b], nötropeni[a,b], trombositopeni[b]
Yaygın olmayan	Eozinofili
Bilinmiyor:	Hemofagositik lenfohistiyositoz
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın:	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon (sitokin salıverilme sendromu dahil), aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyonu içeren)
Yaygın olmayan:	Sarkoidozis
Bilinmiyor:	Solid organ nakli reddi[f]
Endokrin hastalıkları	
Yaygın:	Hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroidit
Yaygın olmayan:	Adrenal yetmezlik[j], hipopituitarizm, hipofizit, diyabet mellitus
Seyrek	Diyabetik ketoasidoz, hipoparatiroidi[i]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın:	İştah azalması, hiperglisemi[b]
Yaygın:	Dehidratasyon, kilo kaybı, hipoglisemi[b]
Yaygın olmayan:	Metabolik asidoz
Bilinmiyor:	Tümör lizis sendromu[g]
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Periferik nöropati, sersemlik
Yaygın olmayan:	Polinöropati, otoimmün nöropati (fasiyal ve oküler sinir parezisi dahil), Miyokardit-Miyozit-Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu[m]
Seyrek:	Guillain-Barré sendromu, demiyelinizasyon, miyastenik sendrom, ensefalit[a,k], optik nörit
Bilinmiyor:	Miyelit (transvers miyelit dahil)
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Bulanık görme, göz kuruluğu
Yaygın olmayan:	Üveit
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu[f]

Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, atriyal fibrilasyon
Yaygın olmayan:	Miyokardit[a], perikardiyal bozukluklar[h], aritmi (ventriküler aritmi dahil)
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipertansiyon
Seyrek:	Vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Dispne[a], öksürük
Yaygın:	Pnömoni[a], plevral efüzyon
Yaygın olmayan	Akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, kabızlık
Yaygın:	Kolit[a], stomatit, ağız kuruluğu
Yaygın olmayan:	Pankreatit, gastrit
Seyrek:	Duodenal ülser, pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Hepatit, kolestazis
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Döküntü[c], kaşıntı
Yaygın:	Vitiligo, kuru cilt, eritem, alopesi
Yaygın olmayan:	Psoriasis, rosacea (gül hastalığı), eritema multiforme, ürtiker
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz[a,d], Stevens-Johnson sendromu [a]
Bilinmiyor:	Liken sklerozus[g], diğer liken bozuklukları
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Kas iskelet ağrısı [e], artralji
Yaygın:	Artrit
Yaygın olmayan:	Polimyalji romatika
Seyrek:	Sjogren's sendrom, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil)[a], rabdomiyoliz[a,d]
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	Böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı dahil)[a]
Seyrek:	Tubulointerstisyel nefrit, infektif olmayan sistit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, pireksi,
Yaygın	Ağrı, göğüs ağrısı, ödem[l]
Araştırmalar[b]	
Çok yaygın:	AST artışı, hiponatermi, hipoalbuminemi, alkalen fosfataz artışı, kreatinin artışı, ALT artışı, lipaz artışı, hiperkalemi, amilaz artışı, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hiperkalsemi
Yaygın:	Toplam bilirubin artışı, hipernatremi, hipermagnezemi

[a] Tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmalarda fatal olgular bildirilmiştir.

[b] Laboratuvar öğelerinin sıklık dereceleri laboratuvar ölçümlerinde başlangıca kıyasla kötüleşme yaşayan hastaların oranını temsil eder. Aşağıda "Seçilen yan etkilerin açıklaması; laboratuvar anomalileri" bölümüne bakınız.

[c] Döküntü, makülopapüler döküntü, eritematöz döküntü, prürütik döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, morbilliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, eksfoliyatif döküntü, dermatit, akneiform dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, eksfoliyatif dermatit, psöriyaziform dermatit, ilaç erüpsiyonu ve pemfigoidi kapsayan birleşik bir terimdir.

[d] Ayrıca birleştirilmiş veri seti dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklığı, program çapındaki maruziyete dayanır.

[e] Kas iskelet sistemi ağrısı, sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas iskelet sistemi göğüs ağrısı, kas iskelet sistemi rahatsızlığı, miyalji, interkostal miyalji, boyun ağrısı, ekstremitede ağrı ve spinal ağrıyı kapsayan birleşik bir terimdir..

[f] Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

[g] Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda bildirilmiştir.

[h] Perikardiyal bozukluklar, perikardit, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve Dressler sendromunu kapsayan birleşik bir terimdir.
[i] Anemi, diğer nedenlerin yanı sıra hemolitik anemi ve otoimmün anemiyi, hemoglobin azalmasını, demir eksikliği anemisini ve azalan kırmızı kan hücresi sayımını kapsayan birleşik bir terimdir..
[j] Adrenal yetmezlik, akut adrenokortikal yetmezlik ve sekonder adrenokortikal yetmezliği kapsar.
[k] Ensefalit ve limbik ensefaliti kapsar.
[l] Ödem, genel ödem, periferik ödem, periferik şişlik ve şişliği kapsayan birleşik bir terimdir.
[m] Nivolumab ve nivolumabın diğer terapötik ajanlarla kombinasyonu ile, iki veya üç durumun örtüşmesi şeklinde ortaya çıkabilen Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu vakaları (bazıları ölümcül seyirli) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 7'de sunulan advers reaksiyon sıklıkları, tam olarak tek başına nivolumaba bağlanamaz, ancak altta yatan hastalığa katkıda bulunabilir.

Rezeke Edilebilir Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Neoadjuvan Tedavisi

Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO'nun güvenliliği, rezeke edilebilir KHDAK'li hastalarda randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışma olan CheckMate-816 çalışmasında CheckMate-816 değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hastalara 3 kür boyunca her 3 haftada bir platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanan OPDIVO 360 mg, karşı kolda ise 3 kür boyunca her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı ikili kemoterapi verilmiştir.

Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO veya karşı kolda uygulanan platin bazlı ikili kemoterapi alan hastaların medyan yaşı 65 idi (aralık: 34 - 84); hastaların %72'si erkek; %47'si Beyaz ırktan, %50'si Asyalı ve %2'si Siyah/Afro-Amerikalıydı.

Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO ile tedavi edilen hastaların %30'unda ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. Hastaların >%2'sinde ciddi advers reaksiyonlar pnömoni ve kusmayı içermiştir. Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO alan hastalarda ölümcül advers reaksiyon meydana gelmemiştir.

Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO ile çalışma tedavisi, hastaların %10'unda advers reaksiyonlar nedeniyle kalıcı olarak kesilirken hastaların %30'unda bir advers reaksiyon nedeniyle tedaviye en az bir kez ara verilmiştir. Platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO'nun kalıcı olarak kesilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyonlar (≥ %1), anafilaktik reaksiyon (%1,7), akut böbrek hasarı (%1,1), döküntü (%1,1) ve yorgunluk (%1,1) olmuştur.

En yaygın (> %20) advers reaksiyonlar bulantı, kabızlık, yorgunluk, iştah azalması ve döküntüyü içermiştir. En yaygın Derece 3 veya Derece 4 laboratuvar anormallikleri (≥ %2) nötropeni, hiperglisemi, lökopeni, lenfopeni, amilaz artışı, anemi, trombositopeni ve hiponatremi olmuştur.

Tablo 8 ve 9'da sırasıyla CheckMate-816 çalışmasındaki seçili advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri özetlenmektedir.

Tablo 8: CheckMate-816 Çalışmasında Neoadjuvan OPDIVO ve Platin Bazlı İkili Kemoterapi Alan Erken Evre KHDAK'li Hastaların >%10'unda Meydana Gelen Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyon	OPDIVO ve Platin Bazı İkili Kemoterapi (n = 176)		Platin Bazı İkili Kemoterapi (n = 176)	
	Tüm Dereceler (%)	Derece 3 veya 4 (%)	Tüm Dereceler (%)	Derece 3 veya 4 (%)
Gastrointestinal				
Bulantı	38	0,6	45	1,1
Kabızlık	34	0	32	1,1
Kusma	11	1,1	13	0,6
Genel				
Yorgunluk[a]	26	2,3	23	1,1
Kırıklık	15	0,6	14	0,6
Metabolizma ve Beslenme				
İştah kaybı	20	1,1	23	2,3
Deri ve Deri Altı Doku				
Döküntü[b]	20	2,3	7	0
Alopesi	11	0	15	0
Sinir Sistemi				
Periferik nöropati[c]	13	0	6	0

Toksisite, NCI CTCAE v4 uyarınca derecelendirilmiştir.

[a] Yorgunluk ve asteniyi içerir

[b] Döküntü, dermatit, akneiform dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, ilaç döküntüsü, makülopapüler döküntü ve kaşıntılı döküntüyü içerir.

[c] Periferik nöropati, dizestezi, hipoestezi, periferik motor nöropati, periferik duyusal nöropatiyi içerir.

Tablo 9: CheckMate-816 Çalışmasında Neoadjuvan OPDIVO ve Platin Bazı İkili Kemoterapi Alan Erken Evre KHDAK'li Hastaların >%20'sinda Meydana Gelen Başlangıçtan İtibaren[a] Görülen Seçili Laboratuvar Anormallikleri

Laboratuvar Anormalliği	OPDIVO ve Platin Bazı İkili Kemoterapi[a]		Platin Bazı İkili Kemoterapi[a]	
	Tüm Dereceler (%)	Derece 3 veya 4 (%)	Tüm Dereceler (%)	Derece 3 veya 4 (%)
Hematoloji				
Anemi	63	3,5	70	6
Nötropeni	58	22	58	27
Lökopeni	53	5	51	11
Lenfopeni	38	4,7	31	1,8
Trombositopeni	24	2,9	22	3
Laboratuvar				
Hiperglisemi	37	6	35	2,9
Hipomagnezemi	25	1,2	29	1,2
Hiponatremi	25	2,4	28	1,8
Amilaz artışı	23	3,6	13	1,8
ALT artışı	23	0	20	1,2

[a] Her test insidansı, hem başlangıçtaki hem de çalışma sırasında en az bir laboratuvar ölçümü mevcut olan hasta sayısına dayanmaktadır: OPDIVO ve platin bazlı ikili kemoterapi grubu (aralık: 73 ila 171 hasta) ve platin bazlı ikili kemoterapi grubu (aralık: 68 ila 171 hasta).

Diğer terapötik ajanlar ile kombinasyon halinde nivolumab (bkz. Bölüm 4.2)

Güvenlilik profilinin özeti

Nivolumab kombinasyon halinde uygulandığında, tedaviye başlamadan önce güvenlilik profili hakkında daha fazla bilgi için diğer terapötik ajanların KÜB'üne bakınız.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)
Tümör tiplerinde (n = 2626) ipilimumab ile kombinasyon halinde (kemoterapi ile veya kemoterapisiz) uygulanan nivolumabın birleştirilmiş veri setinde, 6 ila 47 ay arasında değişen minimum takip süresinde en sık görülen advers reaksiyonlar (≥ %10) arasında yorgunluk (%47), döküntü (%37), diyare (%35), bulantı (%27), prürit (%29), kas-iskelet ağrısı (%26), pireksi (%23), iştah kaybı (%22), öksürük (%21), karın ağrısı (%18), kusma (%18), konstipasyon (%18), artralji (%18), dispne (%17), , hipotiroidizm (%16), baş ağrısı (%15), üst solunum yolu enfeksiyonu (%13), ödem (%13) ve baş dönmesi (%10) bulunuyordu. İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) için Derece 3 ve Derece 5 advers reaksiyonların insidansı % 66 olup; çalışma ilacına bağlanan ölümcül advers reaksiyon insidansı %1 idi. İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında yorgunluk (%62), döküntü (%57), diyare (%52), bulantı (%42), prürit (%40), pireksi (%36) ve baş ağrısı (%26), ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabın (kemoterapi ile veya kemoterapisiz) birleştirilmiş veri setinde bildirilen oranlardan ≥ %10 daha yüksek bir insidans oranında bildirilmiştir. İpilimumab 1 mg/kg ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab 360 mg ile tedavi edilen hastalar arasında anemi (%32) ve nötropeni (%15), ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabın (kemoterapi ile veya kemoterapisiz) birleştirilmiş veri setinde bildirilen oranlardan ≥ %10 daha yüksek bir insidans oranında bildirilmiştir.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab
Mide, GEJ ya da özofagus adenokarsinomu,ya da ÖSHK'de, tümör türleri arasında kemoterapi ile kombinasyon halinde 2 haftada bir 240 mg veya 3 haftada bir 360 mg nivolumabın (n =1800) birleştirilmiş veri kümesinde 7,4 ile 23,6 arasında değişen minimum takip süresinde ya da rezeke edilebilir KHDAK için 3 kür tedavi sonrasında en sık görülen (≥ %10) advers reaksiyonlar bulantı (%48), yorgunluk (%40), periferik nöropati (%33), iştah kaybı (%31), konstipasyon (%31), diyare (%28), kusma (%24), döküntü (%19), karın ağrısı (%18), stomatit (%18), kas iskelet ağrısı (%18), pireksi (%16), öksürük (%13), ödem (periferik ödemi dahil) (%12) ve prürit (%11) idi. Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab için Derece 3 ve Derece 5 advers reaksiyonların insidansları kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumaba bağlı %1,2'lik ölümcül advers reaksiyonlarla %69 şeklindeydi. Medyan tedavi süresi kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab için 6,14 ay (%95 GA: 5,78, 6,60) şeklindeydi. Rezeke edilebilir KHDAK için hastaların yüzde doksan üçüne (%93) kemoterapi ile kombinasyon halinde 3 kür nivolumab verilmiştir.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab
RHK tedavisinde günde bir kez 40 mg kabozantinib ile kombinasyon halinde 2 haftada bir uygulanan 240 mg nivolumab veri setinde (n=320), en az 16 aylık takip ile en sık advers reaksiyonlar (≥%10) diyare (%64,7), yorgunluk (%51,3), palmar-plantar eritodisestezi sendromu (%40), stomatit (%38,8), kas-iskelet ağrısı (%37,5), hipertansiyon (%37,2), döküntü (%36,3),hipotiroidi (%35,6), iştahsızlık (%30,3), bulantı (%28,8), karın ağrısı (%25), disguzi (%23,8), üst solunum yolu enfeksiyonu (%20,6), öksürük (%20,6), kaşıntı (%20,6), eklem ağrısı (%19,4), kusma (%18,4), disfoni (%17,8), baş ağrısı (%16,3), dispepsi (%15,9), sersemlik (%14,1), kabızlık (%14,1), ateş (%14,1), ödem (%13,4), kas spazmı (%12,2), dispne (%11,6), proteinüri (%10,9) ve hipertiroidi (%10) idi. Derece 3-5 advers reaksiyonların

görülme sıklığı %78 olup ölümcül advers reaksiyonların %0,3'ü çalışma ilacı kaynaklı bulunmuştur.

Advers reaksiyonların özeti

Tablo 10'da ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın) (n=2626), kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab (n=1800) ve kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab (n=320) ile tedavi edilen hastaların birleştirilmiş veri kümesinde bildirilen advers reaksiyonlar özetlenmiştir. Bu yan etkiler sistem organ sınıfı ve sıklık ile sunulmuştur. Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10), seyrek (> 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (mevcut satış sonrası verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers olaylar her bir sıklık kategorisine göre ve azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 10: Diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halindeki nivolumab ile görülen advers olaylar

	İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	**Kemoterapi ile kombinasyon**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Çok yaygın	üst solunum yolu enfeksiyonu		üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	pnömoni, bronşit, konjunktivit	üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni[a]	pnömoni
Seyrek	aseptik menenjit		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	anemi[b,j], trombositopeni[b], lökopeni[b], lenfopeni[b], nötropeni[b]	nötropeni[b], anemi[b,j], lökopeni[b], lenfopeni[b], trombositopeni[b]	anemi[b], trombositopeni[b], lökopeni[b], lenfopeni[b], nötropeni[b]
Yaygın	eozinofili	febril nötropeni[a]	eozinofili
Yaygın olmayan	febril nötropeni	eozinofili	
Bilinmiyor	hemofagositik lenfohistiyositoz		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Yaygın	infüzyonla ilişkili reaksiyon (sitokin salıverilme sendromu dahil), aşırı duyarlılık	aşırı duyarlılık, infüzyonla ilişkili reaksiyon (sitokin salıverilme sendromu dahil)	aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon dahil)
Yaygın olmayan			infüzyon ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu
Seyrek	sarkoidoz		
Bilinmiyor	solid organ nakli reddi[f]		
Endokrin hastalıkları			

	İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	**Kemoterapi ile kombinasyon**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde**
Çok yaygın	hipotiroidizm		hipotiroidizm, hipertiroidizm
Yaygın	hipertiroidizm, tiroidit, adrenal yetmezlik, hipofizit, hipopitüitarizm, diabetes mellitus	hipotiroidizm, hipertiroidizm, diabetes mellitus	adrenal yetmezlik
Yaygın olmayan	diyabetik ketoasidoz	adrenal yetmezlik, tiroidit, hipopitüitarizm, , hipofizit	hipofizit, tiroidit
Seyrek	hipoparatiroidizm		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Çok yaygın	iştah kaybı, hiperglisemi[b], hipoglisemi[b]	iştah kaybı, hiperglisemi [b], hipoglisemi [b]	iştah kaybı, hipoglisemi[b], hiperglisemi[b], kilo kaybı
Yaygın	dehidrasyon, hipoalbuminemi, hipofosfatemi, kilo kaybı	hipofosfatemi, hipoalbuminemi,	dehidrasyon
Yaygın olmayan	metabolik asidoz		
Seyrek		tümör lizis sendromu	
Bilinmiyor	tümör lizis sendromu[h]		
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	baş ağrısı	periferik nöropati	disguzi, baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın	baş dönmesi, periferik nöropati	parestezi, baş dönmesi, baş ağrısı	periferik nöropati
Yaygın olmayan	polinöropati, peroneal sinir paralizisi, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduktor sinir felci dahil), ensefalit, miyastenia gravis, Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu[l]	Guillain-Barré sendromu	otoimmün ensefalit, Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom
Seyrek	Guillain-Barré sendromu, nörit, miyelit (transvers miyelit dahil), optik nörit	ensefalit, Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu[l]	
Bilinmiyor		miyelit (transvers miyelit dahil), optik nörit	Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu[l]
Kulak ve labirent bozuklukları			

	İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	**Kemoterapi ile kombinasyon**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde**
Yaygın			kulak çınlaması
Göz hastalıkları			
Yaygın	bulanık görme, göz kuruluğu	göz kuruluğu, bulanık görme	göz kuruluğu, bulanık görme
Yaygın olmayan	üveit, episklerit	üveit	üveit
Seyrek	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu		
Kardiyak hastalıkları			
Yaygın	taşikardi, atriyal fibrilasyon	taşikardi, atriyal fibrilasyon	atriyal fibrilasyon, taşikardi
Yaygın olmayan	miyokardit[a], aritmi (ventriküler aritmi dahil)[a], bradikardi	miyokardit	miyokardit
Bilinmiyor	perikardiyal bozukluklar[i]		
Vasküler hastalıklar			
Çok yaygın			hipertansiyon
Yaygın	hipertansiyon	tromboz[a, k], hipertansiyon, vaskülit	Tromboz[k]
Solunum bozuklukları, torasik göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Çok yaygın	öksürük, dispne	öksürük	disfoni, dispne, öksürük
Yaygın	pnömonit[a], pulmoner embolizm[a], plevral efüzyon	pnömonit[a], dispne	pnömonit, pulmoner embolizm, plevral effüzyon, burun kanaması
Gastrointestinal hastalıklar			

	İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	**Kemoterapi ile kombinasyon**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde**
Çok yaygın	diyare, kusma, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon	diyare[a], stomatit, kusma, bulantı, karın ağrısı, konstipasyon	diyare, kusma, bulantı, konstipasyon, stomatit, karın ağrısı, dispepsi
Yaygın	kolit[a], pankreatit, stomatit, gastrit, ağız kuruluğu	kolit, ağız kuruluğu	kolit, gastrit, ağızda ağrı, ağız kuruluğu, hemoroid
Yaygın olmayan	duodenit	pankreatit	pankreatit, ince bağırsak perforasyonu[a], glosodini
Seyrek	intestinal perforasyon[a] , pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı		
Bilinmiyor		pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı	pankreas ekzokrin yetmezliği, çölyak hastalığı
Hepatobiliyer hastalıkları			
Yaygın	hepatit		hepatit
Yaygın olmayan		hepatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Çok yaygın	döküntü[c], prürit	döküntü[c] , prürit	palmar-plantar eritrodizestezi sendromu[c], prürit, döküntü
Yaygın	alopesi, vitiligo, ürtiker, cilt kuruluğu, eritem,	palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri hiperpigmentasyonu, alopesi, cilt kuruluğu, eritem	alopesi, cilt kuruluğu, eritem, saç renginde değişiklik
Yaygın olmayan	Stevens-Johnson sendromu, eritem multiform, psoriasis, diğer liken bozuklukları[d]		psoriasis, ürtiker
Seyrek	toksik epidermal nekroliz[a,e], liken skleroz		
Bilinmiyor			liken sklerozis, diğer liken bozuklukları
Kas- iskelet bozukluklar, bağ doku hastalıkları			

	İpilimumab ile kombinasyon (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz)	**Kemoterapi ile kombinasyon**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde**
Çok yaygın	kas iskelet ağrısı[f], artralji	kas iskelet ağrısı[f]	kas-iskelet ağrısı[f], artralji, kas spazmı
Yaygın	kas spazmları, kas güçsüzlüğü, artrit	artralji, kas güçsüzlüğü	arthritis
Yaygın olmayan	romatizmal polimiyalji, miyopati, miyozit (polimiyozit dahil)[a]		miyopati, çenede osteonekroz, fistül
Seyrek	spondiloartropati, Sjogren sendromu, rabdomiyoliz[a]		
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Çok yaygın			proteinüri
Yaygın	böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı dahil)[a]	böbrek yetmezliği[a]	böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı
Yaygın olmayan	tübülointerstisyel nefrit, nefrit	bulaşıcı olmayan sistit, nefrit	nefrit
Seyrek	bulaşıcı olmayan sistit		bulaşıcı olmayan sistit[h]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Çok yaygın	yorgunluk, pireksi, ödem (periferik ödem dahil)	yorgunluk, pireksi, ödem (periferik ödem dahil)	yorgunluk, pireksi, ödem
Yaygın	göğüs ağrısı, ağrı, titremeler	halsizlik	ağrı, göğüs ağrısı
Araştırmalar			
Çok yaygın	alkalin fosfataz artışı[b], AST artışı[b], ALT artışı[b], toplam bilirubin artışı[b], kreatinin artışı[b], amilaz artışı[b], lipaz artışı[b], hiponatremi[b], hiperkalemi[b], hipokalemi[b], hiperkalsemi[b], hipokalsemi[b], hipomagnezemi[b]	hipokalsemi[b], AST artışı[b], ALT artışı[b], hiponatremi[b], amilaz artışı[b], hipomagnezemi[b], alkalin fosfataz artışı[b], hipokalemi[b], kreatinin artışı[b], lipaz artışı[b], hiperkalemi[b], toplam bilirubin artışı[b]	alkalin fosfataz artışı[b] ALT artışı[b], AST artışı[b] toplam bilirubin artışı[b], kreatinin artışı[b], amilaz artışı[b], lipaz artışı[b], hipokalemi[b],hipomagnezemi[b], hiponatremi[b], hipokalsemi[b], hiperkalsemi[b], hipofosfatemi[b], hiperkalemi[b], hipermagnezemi[b], hipernatremi[b]
Yaygın	hipernatremi[b], hipermagnezemi[b], tiroid uyarıcı hormonda artış, gama-glutamiltransferazda artış	hipernatremi[b], hiperkalsemi[b], hipermagnezemi[b]	kan kolesterol artışı hipertrigliseridemi

[a] Tamamlanmış ya da devam eden klinik çalışmalarda yaşamı tehdit eden vakalar bildirilmiştir.

[b] Laboratuvar terimlerinin sıklıkları, laboratuvar ölçümlerinde başlangıca göre kötüleşme yaşayan hastaların oranını yansıtır. Aşağıda "Seçilen advers reaksiyonların tanımı; laboratuvar anomalileri" bölümüne bakınız.
[c] Döküntü, makülopapüler döküntü, eritematöz döküntü, prürütik döküntü, foliküler döküntü, maküler döküntü, morbilliform döküntü, papüler döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü, eksfoliyatif döküntü, dermatit, akneiform dermatit, alerjik dermatit, atopik dermatit, büllöz dermatit, eksfoliyatif dermatit, psöriyaziform dermatit, ilaç erüpsiyonu, nodüler döküntü ve pemfigoidi kapsayan birleşik bir terimdir.
[d] Liken bozuklukları liken keratozis ve liken planusu kapsayan birleşik bir terimdir.
[e] Ayrıca birleştirilmiş veri seti dışındaki çalışmalarda bildirilmiştir. Sıklığı, program genelindeki maruziyete dayanır.
[f] Kas iskelet sistemi ağrısı, sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas iskelet sistemi göğüs ağrısı, kas iskelet sistemi rahatsızlığı, miyalji, interkostal miyalji, boyun ağrısı, ekstremitede ağrı ve spinal ağrıyı kapsayan birleşik bir terimdir.
[g] Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).
[h] Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası ortamda bildirilmiştir.
[i] Perikardiyal bozukluklar, perikardit, perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad ve Dressler sendromunu kapsayan birleşik bir terimdir.
[j] Diğer nedenlerin yanı sıra hemolitik anemi ve otoimmün anemiyi, hemoglobin azalmasını, demir eksikliği anemisini ve azalan kırmızı kan hücresi sayımını kapsayan birleşik bir terimdir.
[k] Tromboz, portal ven trombozu, pulmoner ven trombozu, pulmoner tromboz, aortik tromboz, arteryel tromboz, derin ven trombozu, pelvik ven trombozu, vena kava trombozu, venöz tromboz, uzuv venöz trombozunu kapsayan birleşik bir terimdir.
[l] Nivolumab ve nivolumabın diğer terapötik ajanlarla kombinasyonu ile, iki veya üç durumun örtüşmesi şeklinde ortaya çıkabilen Miyokardit–Miyozit–Miyastenia Gravis Örtüşme Sendromu vakaları (bazıları ölümcül seyirli) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 10'da sunulan advers reaksiyon sıklıkları, tam olarak tek başına ya da diğer terapötik ajanarla kombinasyon halindeki nivolumaba bağlanamaz, ancak altta yatan hastalık veya kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünlerin etkisi söz konusu olabilir.

Seçilen yan etkilerin açıklaması
Nivolumab veya diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halindeki nivolumab immün ilişkili advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. İmmün ilişkili advers reaksiyonlar çoğu vakada uygun tıbbi tedaviyle çözülmüştür. Nivolumab monoterapisi alanlara kıyasla diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halindeki nivolumab alan hastaların daha yüksek bölümünde genellikle tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir. Tablo 11'de doz rejimine göre tedavinin kalıcı olarak kesildiği immün ilişkili advers reaksiyonların yüzdesi sunulmaktadır. Ek olarak, olay deneyimleyen hastalar için, Tablo 11'de, doz rejimine göre yüksek dozda kortikosteroid gereken (en az 40 mg günlük prednizon eşdeğeri) hasta yüzdesi sunulmaktadır. Advers reaksiyonların yönetimine ilişkin kılavuzlar Bölüm 4.4'te tanımlanmaktadır.

Tablo 11: Tedavinin kalıcı olarak kesilmesine yol açan veya doz rejimine göre yüksek doz kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar (nivolumab monoterapisi, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile veya kemoterapi olmadan), kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab, veya kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab)

	Nivolumab monoterapisi %	**İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) %**	**Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab %**	**Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab**
Tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar				
Pnömonit	1,4	2,1	2	2,5
Kolit	1,2	6	1,8	2,5

Hepatit	1,1	5	0,7	4,1
Nefrit ve renal disfonksiyon	0,3	1,1	3,1	0,6
Endokrinopatiler	0,5	2,2	0,6	1,3
Deri	0,8	1	0,9	2,2
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	0,1	0,3	1,7	0
Yüksek dozda kortikosteroid gerektiren immün ilişkili advers reaksiyonlar[a,b]				
Pnömonit	65	59	59	56
Kolit	14	32	9	8
Hepatit	21	39	7	23
Nefrit ve renal disfonksiyon	22	27	9	9
Endokrinopatiler	5	18	4,3	4,2
Deri	3,3	8	6	8
Aşırı duyarlılık/İnfüzyon reaksiyonu	18	18	22	0

[a] en az 40 mg günlük prednizon eşdeğerleri
[b] sıklık, immün ilişkili advers reaksiyon yaşayan hasta sayısına dayanmaktadır.

İmmün ilişkili pnömonit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infiltrasyonu dahil pnömonit insidansı %3,3 idi (155/4646). Vakaların çoğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2 olup sırasıyla hastaların %0,9 (42/4646) ve %1,7 'inde (77 /4646) bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 vakalar sırasıyla hastaların %0,7 (33/4646) ve <%0,1'inde (1/4646) bildirilmiştir. Altı hastada (%0,1) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 15,1 haftaydı (aralık: 0,7 - 85,1). 107 hastada (%69) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,7 hafta (aralık: $0,1^{+}$ - $109,1^{+}$) olduğu belirlenmiştir; $^{+}$ gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı insidansı %6 idi (157/2626). Hastaların sırasıyla %3 (78/2626), %1 (27/2626) ve %0,3'ünde (8/2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Dört hastada (%0,2) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,7 aydı (aralık: 0,1 - 56,8). 129 hastada (%82,2) iyileşmeye kadar geçen 6,1 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: $0,1^{+}$ - $149,3^{+}$).

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı dahil olmak üzere pnömoni insidansı %4,4'tü (80/1800). Hastaların sırasıyla %2,2 (40/1800), %0,9 (17/1800) ve %0,2'sinde (3/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Üç hastada (%0,2) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 24,6 haftaydı (aralık: 0,6 - 96,9). 58 hastada (%72,5) iyileşmeye kadar geçen 10,4 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: $0,3^{+}$ - $171,4^{+}$).

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda interstisyel akciğer hastalığı dahil pnömonit görülme sıklığı %5,6 (18/320) idi. Derece 2 ve Derece 3 olgular sırasıya hastaların %1,9 (6/320) ve %1,6'sında (5/320) bildirilmişti. Pnömonit başlangıcına dek geçen medyan süre 26,9 hafta (aralık 12,3-74,3 hafta) idi. İyileşmeye dek geçen medyan süre 7,5 hafta (aralık: 2,1-$60,7^{+}$ hafta) olmak üzere 14 hastada (%77,8) pnömonit iyileşmişti.

İmmün ilişkili kolit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda diyare, kolit ya da sık bağırsak hareketlerinin insidansı %15,4 (716/4646) olmuştur. Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %9,9 (462/4646) ve %4'u (186/4646) tarafından bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %1,4 (67/4646) ve <%0,1'inde (1/4646) Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 8,3 hafta idi (aralık: 0,1 – 115,6). 639 hastada (%90,3) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 2,9 hafta (aralık: 0,1 - 124,4^{+}) olduğu belirlenmiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda diyare ya da kolit insidansı %26'ydı (682/2626). Hastaların sırasıyla %8,1 (212/2626), %6,4 (167/2626) ve %0,2'sinde (4/2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. İki hastada (<%0,1) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,4 aydı (aralık: 0 - 48,9). 618 hastada (%91) iyileşmeye kadar geçen 2,9 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1- 170^{+}). İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında diyare ya da kolit insidansı Derece 2 (%13,6), Derece 3 (%15,8) ve Derece 4 (%0,4) dahil olmak üzere %46,7'ydi.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda diyare ya da kolit insidansı %22,5'ti (405/1800). Hastaların sırasıyla %7,2 (130/1800), %3,1 (56/1800) ve %0,3'ünde (6/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Bir hastada (<%0,1) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 4,4 hafta idi (aralık: 0,1 - 93,6). 357 hastada (%88,6) iyileşmeye kadar geçen 1,6 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 - 212,3^{+}).

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda diyare, kolit, sık bağırsak hareketi veya enterit görülme sıklığı %59,1 (189/320) idi. Derece 2 ve Derece 3 olgular sırasıya hastaların %25,6 (82/320) ve %6,3'ünde (20/320) bildirilmişti. Derece 4 %0,6'sında (2/320) bildirilmişti Pnömonit başlangıcına dek geçen medyan süre 12,9 hafta (aralık 0,3-110,9 hafta) idi. İyileşmeye dek geçen medyan süre 12,9 hafta (aralık: 0,1-139,7^{+} hafta) olmak üzere 143 hastada (%76,1) iyileşmişti.

İmmün ilişkili hepatit

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin insidansı %8 idi (371/4646). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup, sırasıyla hastaların %4,3 (200/4646) ve %1,8'i (82/4646) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %1,6 (74/4646) ve %0,3'ünde (15/4646) sırasıyla Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 10,6 haftaydı (aralık: 0,1 - 132). 298 hastada (%81,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,1 hafta (aralık: 0,1 – 126,4^{+}) olduğu belirlenmiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda karaciğer işlev testi anomalilerinin insidansı %21,2'ydi (556/2626). Hastaların sırasıyla %5 (132/2626), %8,3 (218/2626) ve %1,3'ünde (34/2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Yedi hastada (%0,3) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 1,5 aydı (aralık: 0 - 36,6). 482 hastada (%87) iyileşmeye kadar geçen 5,9 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 - 175,9^{+}). İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında karaciğer işlev testi anomalilerinin insidansı Derece 2 (%6,9), Derece 3 (%15,8) ve Derece 4 (%1,8) olmak üzere %30,1'di. HSK için 3 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında karaciğer işlev testi anomalilerinin insidansı Derece 2 (%8,4), Derece 3 (%14,2) ve Derece 4 (%2,7) dahil olmak üzere %34,3'dü.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda karaciğer işlev testi anomalilerinin insidansı %18'di (322/1800). Hastaların sırasıyla %5,1 (92/1800), %2,6 (47/1800) ve <%0,1'inde (1/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 7 haftaydı (aralık: 0,1 – 99). 258 hastada (%81,1) iyileşmeye kadar geçen 7,4 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,4 – 240^{+}).

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testi anormallikleri görülme sıklığı %41.6 (133/320) idi. Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 olgular sırasıya hastaların %14,7 (47/320), %10,3 (33/320) ve %0,6'sında (2/320) bildirilmişti. Başlangıca dek geçen medyan süre 8,3 hafta (aralık 0,1 - 107,9 hafta) idi. İyileşmeye dek geçen medyan süre 9,6 hafta (aralık: 0,1 - $89,3^{+}$ hafta) olmak üzere 101 hastada (%75,9) iyileşmişti.

İmmün ilişkili nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda nefrit veya renal fonskiyon bozukluğu insidansı %2,6 idi (121/4646). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %1,5 (69/4646) ve %0,7'si (32/4646) tarafından bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %0,4'si (18/4646) ve <%0,1'inde (2/4646) Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 12,1 haftaydı (aralık: 0,1 – 79,1). 80 hastada (%69) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 8 hafta (aralık: 0,3 - $79,1^{+}$) olduğu belirlenmiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda nefrit ya da böbrek fonksiyon bozukluğu insidansı %5,4 idi (141/2626). Hastaların sırasıyla %2 (52/2626), %0,8 (21/2626) ve %0,4'ünde (11/2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. İki hastada (<%0,1) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,6 aydı (aralık: 0 - 34,8). 110 hastada (%78) iyileşmeye kadar geçen 5,9 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 - $172,1^{+}$).

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda nefrit ya da böbrek fonksiyon bozukluğu insidansı %10,9'du (196/1800). Hastaların sırasıyla %3,7 (66/1800), %1,4 (25/1800) ve %0,2'sinde (3/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. İki hastada (%0,1) sonuç ölümcüldü. Başlangıca kadar geçen medyan süre 6,7 haftaydı (aralık: 0,1 - 60,7). 133 hastada (%67,9) iyileşmeye kadar geçen 9,1 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 - 226^{+}).

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda nefrit, immün ilişkili nefrit, böbrek yetmezliği, akut böbrek hasarı, kan kreatinin yüksekliği veya kan üre yüksekliği görülme sıklığı %10 (32/320) idi. Derece 2 ve Derece 3 olgular sırasıyla hastaların %3,4 (11/320) ve %1,3'ünde (4/320) bildirilmişti. Başlangıca dek geçen medyan süre 14,2 hafta (aralık 2,1 - 87,1 hafta) idi. İyileşmeye dek geçen medyan süre 10,1 hafta (aralık: 0,6 - $90,9^{+}$ hafta) olmak üzere 18 hastada (%58.1) iyileşmişti.

İmmün ilişkili endokrinopatiler

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda hipotiroidizm veya hipertiroidizm dahil tiroid bozukluklarının insidansı %13'tür (603/4646). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %6,6 (305/4646) ve %6,2'si (290/4646) tarafından bildirilmiştir. Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların %0,2'si (8/4646) tarafından bildirilmiştir. Hipofizit (3 Derece 1, 7 Derece 2, 9 Derece 3, 1 Derece 4), hipopitüitarizm (6 Derece 2 ve 1 Derece 3), adrenal yetmezlik (ikincil adrenokortikal yetmezlik, akut adrenokortikal yetmezlik and blood corticotrophin decreased dahil) (2 Derece 1; 23 Derece 2 ve 11 Derece 3), diabetes mellitus

(Tip 1 diabetes mellitus, and diabetic ketoacidosis dahil) (1 Derece 1, 3 Derece 2, 8 Derece 3 ve 2 Derece 4) bildirilmiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 11,1 haftadır. (aralık: 0,1 – 126,7). 323 hastada iyileşme meydana gelmiştir (%48,7). İyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan süre 48,6 hafta olduğu belirlenmiştir (aralık: 0,4 - 204,4^{+}).

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda tiorid bozuklukları insidansı %23,2 idi (608/2626). Hastaların sırasıyla %12,7 (333/2626) ve %1'inde (27/2626) Derece 2 ve Derece 3 tiorid bozuklukları bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %1,9 (49/2626) ve %1,5'inde (40/2626) Derece 2 ve Derece 3 hipofizit (lenfositik hipofizit) meydana gelmiştir. Hastaların sırasıyla %0,6 (16/ 2626) ve %0,5'inde (13/2626) Derece 2 ve Derece 3 hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Hastaların sırasıyla %2,7 (72/2626), %1,6 (43/2626) ve %0,2'sinde (4/ 2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik (sekonder ve adrenokortikal yetmezlik) meydana gelmiştir. Hastaların < %0,1'inde (1/ 2626), %0,3'ünde (8/2626), %0,3'ünde (7/2626) ve 0,2'sinde (6/2626) sırasıyla Derece 1, Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 diabetes mellitus (Tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz dahil) meydana gelmiştir. Endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,1 aydı (aralık: 0 - 28,1). 297 hastada (%40) iyileşme meydana gelmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,3 ila 257,1^{+} hafta arasında değişiyordu.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda tiroid bozukluklarının insidansı %12,8 idi (230/1800). Hastaların sırasıyla %6,3'ünde (114/1800) ve %0,1'inde (2/1800) Derece 2 ve Derece 3 tiorid bozukluğu bildirilmiştir. Hastaların %0,1'inde (2/1800) Derece 3 hipofizit meydana gelmiştir. Hastaların %0,2'sinde (4/1800) Derece 2 ve Derece 3 hipopitüitarizm meydana gelmiştir. Hastaların sırasıyla %0,6 (11/1800), %0,2 (3/1800) ve <%0,1'inde (1/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 adrenal yetmezlik meydana gelmiştir. Bir hastada (%<0,1) adrenal yetmezliğe bağlı ölüm meydana gelmiştir. Tip 1 diabetes mellitus ve ani gelişen Tip 1 diabetes mellitus (4 Derece 2, 2 Derece 3 ve 1 Derece 4) dahil olmak üzere diabetes mellitus ile diyabetik ketoasidoz (1 Derece 2 ve 1 Derece 4) bildirilmiştir. Endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 15,3 haftaydı (aralık: 1,1 - 124,3). 101 hastada (%40,1) iyileşme meydana gelmiştir. İyileşmeye kadar geçen süre 0,3^{+} ila 233,6^{+} hafta arasında değişiyordu.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda tiroid bozuklukları görülme sıklığı %43,1 (138/320) idi. Derece 2 ve Derece 3 tiroid bozukluğu olguları sırasıya hastaların %23,1 (74/320) ve %0,9'unda (3/320) bildirilmişti. Tümü Derece 2 olmak üzere hastaların %0,6'sında (2/320) hipofizit gelişmişti. Adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil) hastaların %4,7'sinde (15/320) meydana gelmişti. Derece 2 ve Derece 3 adrenal yetmezlik olguları sırasıyla hastaların %2,2 (7/320) ve %1,9'unda (6/320) bildirilmişti. Bu endokrinopatiklerin başlangıcına dek geçen medyan süre 12,3 hafta (aralık 2-89,7 hafta) idi. 50 hastada (%35,2) iyileşmişti. İyileşmeye dek geçen süre 0,9 ila 132^{+} hafta arasında değişiyordu.

İmmün ilişkili deri advers reaksiyonları

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda döküntü insidansı %30 idi (1396/4646). Vakaların çoğu Derece 1 olup, hastaların %22,8'ü (1060/4646) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %5,9'si (274/4646) ve %1,3'ünde (62/4646) sırasıyla, Derece 2 ve Derece 3 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 6,7 haftaydı (aralık: 0.1 - 121,1). Medyan 20,1 hafta iyileşme süresi ile (aralık: 0,1 – 192,7^{+}) 896 hasta (%64,6) iyileşmiştir.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda döküntü insidansı %46,1 idi (1210/2626). Hastaların sırasıyla %14,3 (375/2626), %4,6 (120/2626) ve 0,1'inde (3/2626) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar

bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 0,7 aydı (aralık: 0 - 33,8). 843 hastada (%70) iyileşmeye kadar geçen 12,1 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 - 268,7^{+}). İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında döküntü insidansı Derece 2 (%20,3) ve Derece 3 (%7,8) dahil olmak üzere %65,2 şeklindeydi.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda döküntü insidansı %25,4'tü (457/1800). Hastaların sırasıyla %6,2 (111/1800) ve %2,3'ünde (42/1800) Derece 2 ve Derece 3 vakalar bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 6,4 haftaydı (aralık: 0,1 - 97,4). 320 hastada (%70,2) iyileşmeye kadar geçen 12,1 haftalık medyan süre ile iyileşme meydana gelmiştir (aralık: 0,1 – 258,7^{+}).

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda döküntü görülme sıklığı %62,8 (201/320) idi. Derece 2 ve Derece 3 olgular sırasıyla hastaların %23,1 (74/320) ve %10,6'sında (34/320) bildirilmişti. Başlangıca dek geçen medyan süre 6,14 hafta (aralık 0,1-104,4 hafta) idi. İyileşmeye dek geçen medyan süre 18,1 hafta (aralık: 0,1 - 130,61^{+} hafta) olmak üzere 137 hasta (%68,2) iyileşmişti. Bazıları ölümcül olabilen SJS ve TEN vakaları nadiren gözlemlenmiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)

İnfüzyon reaksiyonları
Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı, 9 hastadaki Derece 3 ve 3 hastadaki Derece 4 vaka dahil %4 idi (188/4646).

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları insidansı %4,5 idi (118/2626). Hastaların sırasıyla %1,9 (49/2626), %2,4 (62/2626), %0,2 (6/2626) ve < 0,1'inde (1/2626) Derece 1, Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 mg/kg nivolumab ile tedavi edilen MPM hastaları arasında aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları insidansı %12'ydi.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonları insidansı %8,2'ydi (148/1800). Hastaların sırasıyla %4,6 (83/1800), %1,1 (20/1800) ve %0,2'sinde (3/1800) Derece 2, Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının görülme sıklığı %2,5 (8/320) idi. 8 hastanın tamamı Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde idi. Derece 2 olgular hastaların %0,3'ünde (1/320) bildirilmişti.

Klasik Hodgkin Lenfomada allojenik HKHN komplikasyonları
Nivolumab kullanımı ile allojenik HKHN öncesi ve sonrası hızlı başlangıçlı GVHD bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İki cHL çalışmasında değerlendirilmiş 62 hastada, nivolumab monoterapisini bıraktıktan sonra allojenik HKHN uygulanmış 17/62 hastada (%27,4) Derece 3 veya 4 akut GVHD bildirilmiştir. Kök hücre infüzyonunu takip eden 14 gün içinde ortaya çıkan akut GVHD şeklinde tanımlanan hiperakut GVHD dört hastada (%6) bildirilmiştir. Nakilden sonraki ilk 6 hafta içinde altı hastada (%12) steroid gerektiren ve tanımlanmış bir enfeksiyöz nedeni olmayan febril sendrom bildirilmiştir. Dört hastada steroidler kullanılmış ve üç hasta steroidlere yanıt vermiştir. Bir hastada hepatik veno-oklüzif hastalık ortaya çıkmıştır ve bunlardan biri GVHD ve çoklu organ yetmezliği sonucu ölmüştür. 62 hastanın ondokuzu (%30,6) nivolumab sonrası allojenik HKHN

komplikasyonları nedeniyle ölmüştür. Bu 62 hastada takip eden allojenik HKHN'nin ardından medyan takip süresi 38,5 ay olmuştur (aralık: 0-68 ay).

RHK'de nivolumabın kabozantinib ile kombine edildiğinde karaciğer enzimlerinde yükselme
Daha önce tedavi almamış olup kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab alan RHK hastaları ile yapılan klinik çalışmada, ilerlemiş RHK bulunan hastalarda nivolumab monoterapisine kıyasla Derece 3 ve Derece 4 ALT yüksekliği (%10,1) ve AST yüksekliği (%8,2) görülme sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmişti. Derece ≥2 ALT veya AST yüksekliği bulunan hastalarda (n=85): başlangıca dek geçen süre 10,1 hafta (aralık 2 ila 106,6 hafa) idi, %26'sı medyan 1,4 hafta (aralık 0,9 ila 75,3 hafta) kortikosteroid almıştı, ve iyileşmeye dek geçen medyan süre 2,3 hafta (aralık: 0,4 ila 108,1^{+} hafta) olmak üzere %91'inde Derece 0 - Derece 1'e iyileşme meydana gelmişti. Derece ≥2 ALT veya AST yüksekliği bulunan ve tek başına nivolumab (n=10) veya kabozantinib (n=10) veya her ikisinin (n=25) yeniden başlandığı 45 hastadan OPDIVO alan 3 hastada, kabozantinib alan 4 hastada ve hem OPDIVO hem de kabozantinib alan 8 hastada Derece ≥2 ALT veya AST yüksekliği nüks etmişti.

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

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ile (kemoterapi ile ya da kemoterapisiz) tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya Derece 4 laboratuvar anomaliliğine doğru kötüleşen hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi için %4,8, trombositopeni için %1,8, lökopeni için %2,2, lenfopeni için %6,9, nötropeni için %3,3, alkalin fosfataz artışı için %2,7, AST artışı için %9,8, ALT artışı için %9,3, toplam bilirubin artışı için %2,3, kreatinin artışı için %1,8, hipoalbüminemi için %1,4, hiperglisemi için %7,1, hipoglisemi için %0,7, amilaz artışı için %7,8 lipaz artışı için %16,3, hipokalsemi için %0,8, hipernatremi için %0,2, hiperkalsemi için %0,8, hiperkalemi için %2, hipermagnezemi için %0,8, hipomagnezemi için %0,4, hipokalemi için %3, hiponatremi için %8,7.

İpilimumab 3 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg ile tedavi edilen hastalar arasında hastaların büyük bir bölümünde başlangıçtan Derece 3 veya Derece 4 ALT'ye (%15,3) kadar kötüleşme görülmüştür.

Kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya Derece 4 laboratuvar anomalliğine doğru kötüleşen hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi için %14,7, trombositopeni için %6,2, lökopeni için %11,7, lenfopeni için %13,6, nötropeni için %26,3, alkalin fosfataz artışı için %2, AST artışı için %3,3, ALT artışı için %2,6, bilirubin artışı için %1,9, kreatinin artışı için %1,3, amilaz artışı için %4,5, lipaz artışı için %5,2, hipernatremi için %0,4, hiponatremi için %8,1, hiperkalemi için %1,8, hipokalemi için %5,1, hiperkalsemi için %0,7, hipokalsemi için %1,8, hipermagnezemi için %1,5, hipomagnezemi için %2,9, hiperglisemi için %3,7 ve hipoglisemi için %0,6.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıçtan Derece 3 veya Derece 4 laboratuvar anormalliğine doğru kötüleşme yaşayan hastaların oranı

aşağıdaki gibidir: anemi için %3,5 (tümü Derece 3), trombositopeni için %0,3, lökopeni için %0,3, lenfopeni için %7,5, nötropeni için %3,5, alkalen fosfataz artışı için %3,2, AST artışı için %8,2, ALT artışı için %10,1, total bilirubin artışı için %1,3, kreatinin artışı için %1,3, amilaz artışı için %11,9, lipaz artışı için %15,6, hiperglisemi için %3,5, hipoglisemi için %0,8, hipokalsemi için %2,2, hiperkalsemi için %0,3, hiperkalemi için %5,4, hipermagnezemi için %4,2, hipomagnezemi için %1.9, hipokalemi için %3,2, hiponatremi için %12,3 ve hipofosfatemi için %21,2.

İmmünojenisite
2 haftada bir uygulanan 3 mg/kg ya da 240 mg nivolumab monoterapisi ile tedavi gören ve anti-ürün antikorlar açısından değerlendirilebilir olan 3529 hastanın 328'inde (%9,3) tedaviyle birlikte ortaya çıkan anti-ürün antikorlara yönelik testte pozitif sonuç elde edilmiştir, 21 hasta ise (%0,6) nötralize edici antikorlar açısından pozitif sonuç vermiştir.

Kemoterapi ile birlikte uygulanması nivolumab immünojenisitesini etkilememiştir. Her 2 haftada bir 240 mg ya da her 3 haftada bir kemoterapi ile kombinasyon halinde 360 mg nivolumabla tedavi edilen ve anti-ürün-antikorları açısından değerlendirmeye uygun 1407 hastadan %7,2'si ortaya çıkan anti-ürün-antikorları açısından pozitif bulunurken %0,5'i nötralize edici antikorlar açısından pozitif bulunmuştur.

İpilimumab ile kombinasyonda nivolumab ile tedavi edilen ve anti-nivolumab antikorları varlığı açısından incelenebilir olan hastalarda anti-nivolumab antikor görülme sıklığı 3 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %26, 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %24,9 ve 3 haftada bir 1 mg/kg nivolumab ve 3 mg/kg ipilumumab alan hastalarda %37,8 idi. Nivolumab karşı nötralizan antikor görülme sıklığı 3 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %0,8, 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumab ve 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab alanlarda %1,5 ve 3 haftada bir 1 mg/kg nivolumab ve 3 mg/kg ipilimumab alan hastalarda %4,6 idi. Anti-ipililumab antikor varlığının incelenebilir olduğu hastalarda anti-ipilimumab antikor görülme sıklığı %6,3 ile %13,7 arasında değişiyordu ve ipilimumaba karşı nötralizan antikorların görülme sıklığı %0 ila %0,4 idi.

İpilimumab ve kemoterapi ile kombinasyonda nivolumab ile tedavi edilen ve anti-nivolumab antikorları veya nivolumaba karşı nötralizan antikorların varlığı açısından incelenebilir olan hastalarda anti-nivolumab antikorlarının görülme sıklığı %33,8 ve nötralizan antikorların görülme sıklığı %2,6 idi. İpilimumab ve kemoterapi ile kombinasyonda nivolumab ile tedavi edilen ve anti-ipilimumab antikorları veya ipilimumaba karşı nötralizan antikorların varlığı açısından incelenebilir olan hastalarda anti-ipilimumab antikorlarının görülme sıklığı %7,5 ve nötralizan antikorların görülme sıklığı %1,6 idi.

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

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

75 yaş ve üzeri KHDAK, SHBBK ve adjuvan melanom hastalarından elde edilen veriler bu popülasyonda sonuç çıkarmak açısından çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). 65 yaş ve üzeri cHL

hastalarından elde edilmiş olan veriler bu popülasyonla ilgili bir çıkarımda bulunmak için yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.1).

MPM hastalarında, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab alan tüm hastalara (sırasıyla %54 ve %28) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda (sırasıyla %68 ve %35) ciddi advers reaksiyonların ve advers reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi bırakan hastaların oranı daha yüksekti. Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalar için 75 yaş ve üzeri RHK hastalarından elde edilen veriler bu popülasyonla ilgili çıkarımda bulunmak için çok sınırlıdır. HSK hastalarında, 75 yaş ve üzeri olanlarda ciddi advers reaksiyonlarıve advers reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi bırakan hastaların oranı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab alan tüm hastalara (sırasıyla %53 ve %27) kıyasla (sırasıyla %67 ve %35) daha yüksekti. dMMR veya MSI-H mKRK hastalarından elde edilen veriler 75 yaş ve üzeri ile sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1)

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

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

4.9 Doz aşımı

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar ve immünomodüle edici ajanlar, antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları, PD-1/PD-L1 (Programlı hücre ölümü proteini 1/ölüm ligandı 1) inhibitörleri
ATC kodu: L01FF01.

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

PD-1 reseptörü, T-hücre immün yanıtlarının kontrolüne katıldığı gösterilmiş olan, T-hücre aktivitesinin negatif bir düzenleyicisidir. PD-1'in, antijen sunucu hücreler tarafından ve belki de tümör veya tümör mikroçevresindeki diğer hücreler tarafından da eksprese edilebilen PD-L1 ve PD-L2 ligandlarıyla bağlanması, T-hücre proliferasyonunun ve sitokin salımının inhibisyonu ile sonuçlanır. Nivolumab, PD-1'in PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasını

bloke ederek, anti-tümör yanıtlar dahil, T-hücresi yanıtlarını arttırır. Genetik olarak özdeş fare modellerinde, bloke edici PD-1 aktivitesi, tümör büyümesinin azalması ile sonuçlanmıştır.

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

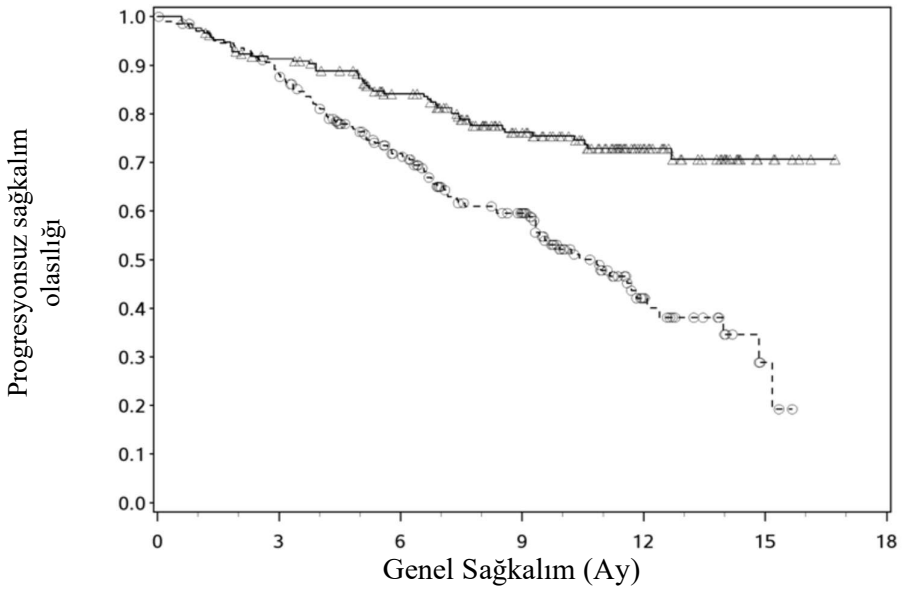
Melanom
İlerlemiş melanom tedavisi
Dakarbazin karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209066)
Nivolumab 3 mg/kg'ın ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, çift kör çalışmada (CA209066) değerlendirilmiştir. Çalışmaya doğrulanmış,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

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

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

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

Şekil 1. Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209066)



Riskli gönüllülerin sayısı

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

─Δ─── Nivolumab (olaylar: 50/210), medyan ve %95 GA: geçerli değil.
- - -❍- - - Dakarbazin (olaylar: 96/208), medyan ve %95 GA: 10,84 (9,33 - 12,09)

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

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

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

Yanıt oranları, yanıta kadar geçen süre ve yanıt süreleri Tablo 12 'de gösterilmektedir.

Tablo 12: Etkililik Sonuçları (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	**dakarbazin (n = 208)**
Genel sağkalım		
Olaylar	50 (%23,8)	96 (%46,2)
Risk oranı	0,42	
%99,79 GA	(0,25 - 0,73)	
%95 GA	(0,3 - 0,6)	
p-değeri	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	Erişilmedi	10,8 (9,33 - 12,09)
Oran (%95 GA)		

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

"+" gizlenen bir gözlemi gösterir.

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

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

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

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

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

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

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

Bu nihai ORR analizi döneminde, en az 6 ay takip edilen nivolumab alan 120 hastadan ve kemoterapi alan 47 hastadan alınan sonuçlar analiz edilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13: En iyi genel yanıt, zaman ve yanıt süresi (CA209037)

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

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

Güncellenmiş analiz (24 aylık izlem)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Açık etiketli faz 1 doz yükseltme çalışması (MDX1106-03)
Nivolumabın güvenliliği ve etkililiği, malign melanom dahil çeşitli tümör tiplerinde yapılan bir faz 1, açık etiketli, doz yükseltme çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan daha önceden tedavi görmüş 306 hastanın 107'si melanom idi ve en fazla 2 yıl süreyle 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda nivolumab almışlardır. Bu hasta popülasyonunda, medyan 22,9 aylık yanıt süresi ile (%95 GA:17, NR) %9 (%95 GA: 2,6 - 22,1) 33 hastada (%31) objektif yanıt bildirilmiştir. Medyan PFS süresi 3,7 aydı (%95 GA: 1,9 - 9,3). Medyan OS 17,3 ay (%95 GA: 12,5 – 37,8), tahmini OS oranları ise 3 yılda %42 (%95 GA: 32 - 51), 4 yılda %35 (%95 GA: 26 - 44), 5 yılda ise %34 (%95 GA: 25 - 43) olarak hesaplanmıştır (minimum izlem 45 ay).

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

İpilimumab 3 mg/kg monoterapisine karşı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab 1 mg/kg veya nivolumab 3 mg/kg monoterapisinin ileri evre (rezeke edilemeyen ya da metastatik) melanom tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, çift-kör bir çalışmada değerlendirilmiştir (CA209067). Nivolumab içeren iki grup arasındaki farklar tanımlayıcı bir

biçimde değerlendirilmiştir. Çalışma, rezeke edilemeyen doğrulanmış Evre III veya Evre IV melanomu olan yetişkin hastaları içermiştir. Hastaların ECOG performans durumu puanının 0 veya 1 olması gerekmiştir. Rezeke edilemeyen veya metastatik melanom için daha önce sistemik kanser tedavisi görmemiş olan hastalar çalışmaya kaydedilmiştir. Randomizasyondan en az 6 hafta önce tamamlandıysa, önceki adjuvan veya neoadjuvan tedaviye izin verilmiştir. Aktif otoimmün hastalığı, oküler/üveal melanom veya aktif beyin veya leptomeningeal metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

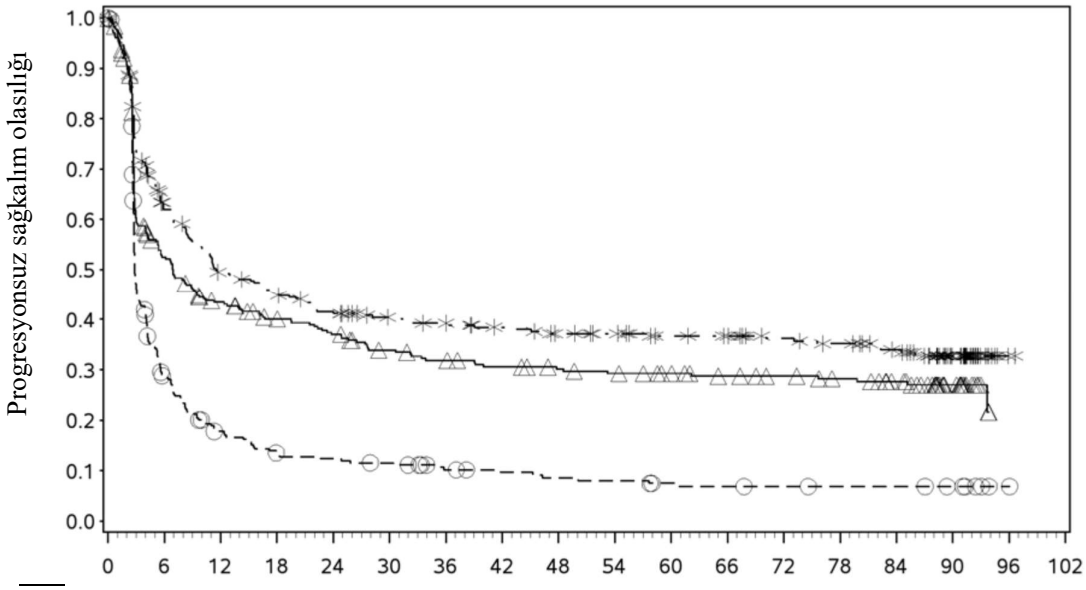
Toplam 945 hasta; ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (n=314), nivolumab monoterapisi (n=316) ya da ipilimumab monoterapisi (n=315) almak üzere randomize edilmiştir. Kombinasyon kolundaki hastalara ilk 4 doz boyunca her 3 haftada bir 60 dakika süreyle nivolumab 1 mg/kg ve 90 dakika süreyle ipilimumab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

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

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

PFS sonuçları (minimum 90 aylık takip süresi ile) olarak Şekil 2'de (randomize edilmiş tüm popülasyon), Şekil 3'te (tümör PD-L1 %5 eşik değerinde) ve Şekil 4'te (tümör PD-L1 %1 eşik değerinde) gösterilmektedir.

Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım (CA209067)



Progresyonsuz sağkalım (aylar)

Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab	314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab	316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab	315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 189/314), medyan ve %95 GA: 11,50 (8,90, 20,04).
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %49 (44, 55), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %36 (32, 42), 90 ayda PFS oranı % 95 GA: %33 (27,39)

——Δ—— Nivolumab (olaylar: 208/316), medyan ve %95 GA: 6,93 (5,13; 10,18)
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %42 (36, 47), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %29 (24, 35), 90 ayda PFS oranı % 95 GA: %27 (22,33)

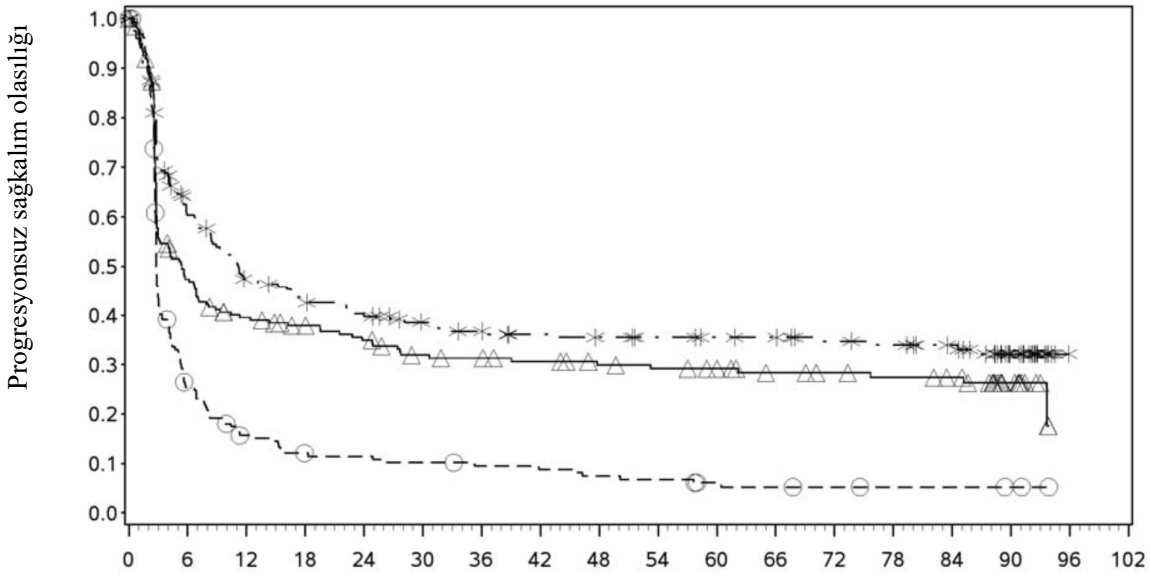
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 261/315), medyan ve %95 GA: 2,86 (2,79, 3,09).
12 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %18 (14, 23), 60 ayda PFS oranı ve % 95 GA: %8 (5, 12), 90 ayda PFS oranı ve %95 GA CI: %7 (4,11)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab -tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,35, 0,51)
İpilimumab karşısında nivolumab -tehlike oranı ve %95 GA: 0,53 (0,44, 0,64)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,79 (0,65, 0,97)

İpilimumaba (primer analiz) karşı Nivolumab+İpilimumab - HR (%99,5 GA): 0,42 (0,32-0,56); p-değeri: < 0,0001
İpilimumaba karşı Nivolumab (primer analiz) - HR (%99,5 GA): 0,55 (0,42-0,73); p-değeri: < 0,0001
Nivolumaba karşı Nivolumab+İpilimumab (tanımlayıcı analiz) - HR (%95 GA): 0,76 (0,62-0,95)

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

PD L1 ekspresyonu < %5



Progresyonsuz sağkalım (aylar)

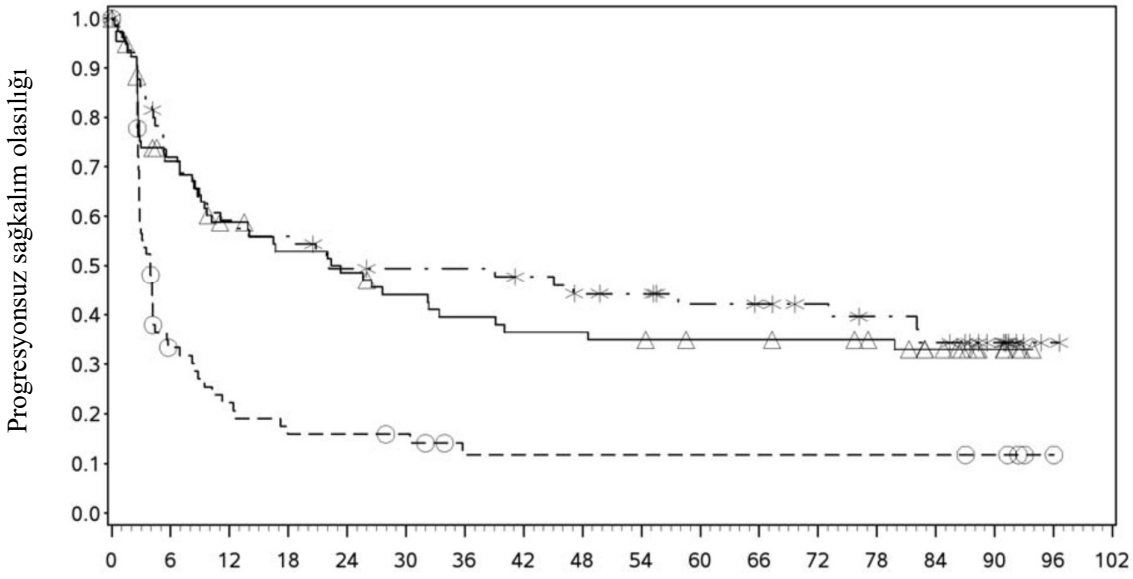
Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab	210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab	208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab	202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 127/210), medyan ve %95 GA: 11,17 (7,98, 17,51)
──Δ─── Nivolumab (olaylar: 139/208), medyan ve %95 GA: 5,39 (2,96, 7,13)
- - -❍- - - İpilimumab (olaylar: 171/202),), medyan ve %95 GA: 2,79 (2,76, 3,02)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,33, 0,53)
İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,54 (0,43, 0,68)
Nivolumab karşısında nivolumab +ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,77 (0,61, 0,98)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı - - -*-
Nivolumab + ipilimumab - - -

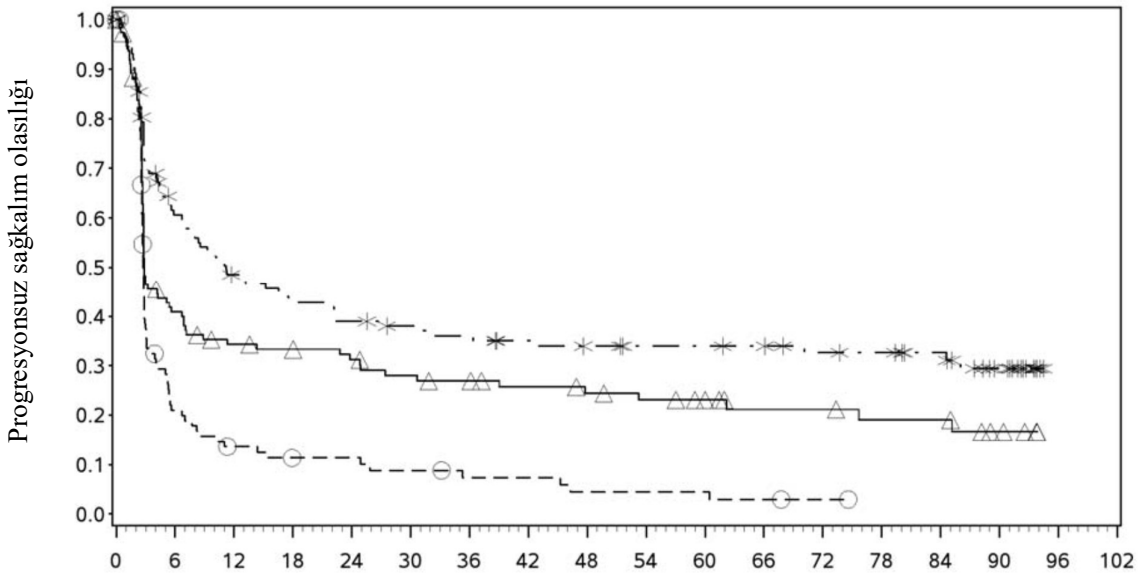
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 36/68), medyan ve %95 GA: 22,11 (9,72, 82,07)
──Δ── Nivolumab (olaylar: 48/80), medyan ve %95 GA: 22,34 (9,46, 39,13)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 60/75), medyan ve %95 GA: 3,94 (2,79, 4,21)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,38 (0,25, 0,58)
İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,43 (0,29, 0,64)
Nivolumab karşısında nivolumab +ipilimumab tehlike oranı ve %95 GA: 0,89 (0,58, 1,35)

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

PD-L1 ekspresyonu < %1



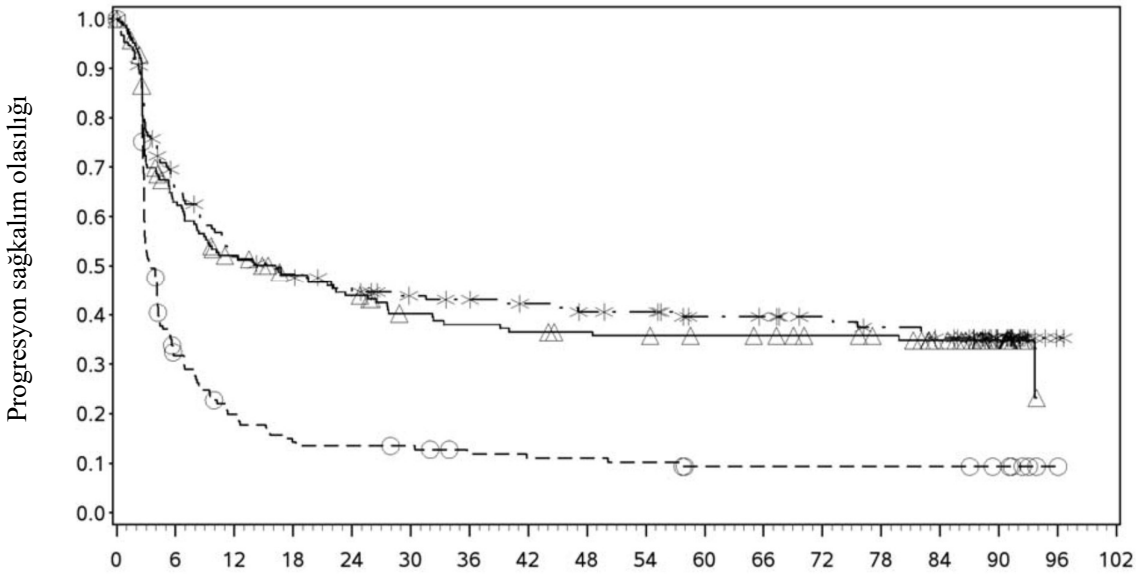
Risk altındaki gönüllülerin sayısı

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

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 76/123), medyan ve %95 GA: 11,17 (6,93, 22,18)
——Δ—— Nivolumab (olaylar: 85/117), medyan ve %95 GA: 2,83 (2,76, 5,62)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 94/113), medyan ve %95 GA: 2,73 (2,66, 2,83)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,39 (0,28, 0,53)
İpilimumab karşısında nivolumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,59 (0.44, 0,79)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,66 (0,48, 0,90)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %1



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab	155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab	171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab	164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

- - -*- - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 90/155), medyan ve %95 GA: 16,13 (8,90, 45,08)
——Δ—— Nivolumab (olaylar: 102/171), medyan ve %95 GA: 16,20 (8,11, 27,60)
- - -O- - - Ipilimumab (olaylar: 137/164), medyan ve %95 GA: 3,48 (2,83, 4,17)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab – tehlike oranı ve %95 GA: 0,42 (0,32, 0,55)
İpilimumab karşısında nivolumab- tehlike oranı ve %95 GA: 0,45 (0,35, 0,59)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - tehlike oranı ve %95 GA: 0,92 (0,69, 1,22)

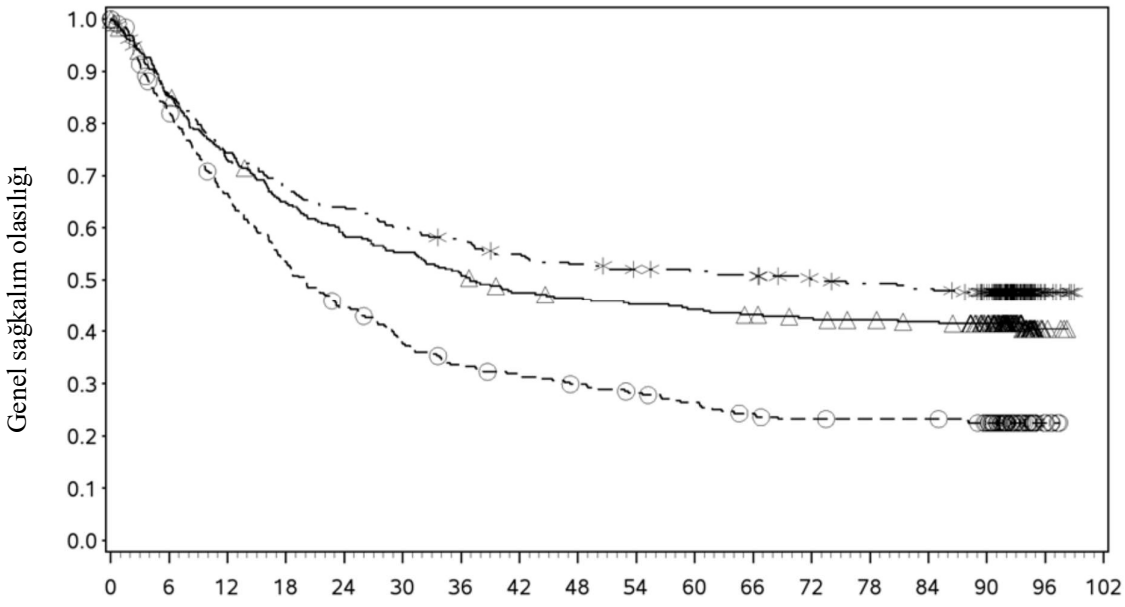
Nihai (birincil) OS analizi, tüm hastaların minimum 28 aylık takip süresi olduğunda gerçekleşmiştir. 28 ayda, ipilimumab grubundaki 19,98 aya (HR=0,63, %98 GA: 0,48, 0,81; p-değeri: < 0,0001) kıyasla nivolumab grubunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır. İpilimumab grubuyla (HR=0,55; %98 GA: 0,42; p-değeri: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

Minimum 90 aylık takipte gerçekleştirilen ek bir tanımlayıcı analizdeki OS sonuçları, orijinal birincil analizle tutarlı sonuçları göstermektedir. Bu takip analizinden elde edilen OS sonuçları, Şekil 5'te (tümü randomize), Şekil 6 ve 7'de (tümör PD L1'de %5 ve %1 kesmede) gösterilmektedir.

OS analizi, alınan sonraki tedavileri hesaba katacak şekilde ayarlanmamıştır. Takip eden sistemik tedavi oranları kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve ipilimumab kollarındaki hastalarda sırasıyla %36, %49,1 ve %66,3 olmuştur. Takip eden immünoterapi (anti-PD1

tedavisi, anti-CTLA-4 antikoru veya diğer immünoterapi dahil), kombinasyon, nivolumab monoterapisi ve ipilimumab kollarındaki hastaların sırasıyla %19,1, %34,2 ve %48,3'üne uygulanmıştır.

Şekil 5: Genel sağkalım (CA209067) - Minimum 90 aylık takip



Risk altındaki gönüllülerin sayısı
Nivolumab+ipilimumab

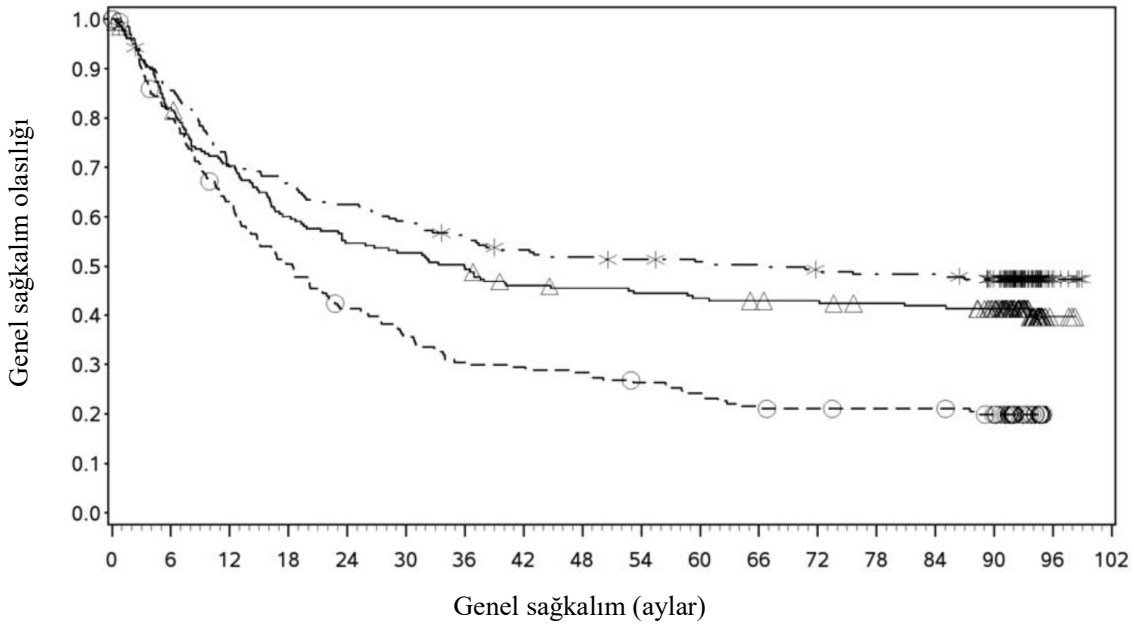
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab																		
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																		
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 162/314), medyan ve %95 GA: 72,08 (38,18, N.A.)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %73 (68, 78), 24 ayda: %64 (59, 69), 36 ayda: 58% (52, 63), 60 ayda: %52 (46, 57) ve 90 ayda: %48 (42,53)
——Δ—— Nivolumab (olaylar: 182/316), medyan ve %95 GA: 36,93 ay (28,25, 58,71)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %74 (69, 79), 24 ayda: %59 (53, 64), 36 ayda: %52 (46, 57), 60 ayda: %44 (39, 50) ve 90 ayda: % 42 (36.47)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 230/315), medyan ve %95 GA: 19,94 ay (16,85, 24,61)
12 ayda OS oranı ve %95 GA: %67 (61, 72), 24 ayda: %45 (39, 50), 36 ayda: %34 (29, 39), 60 ayda: %26 (22, 31) ve 90 ayda: % 22 (18,27)

İpilumumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,53 (0,44, 0,65)
İpilumumab karşısında nivolumab- HR (%95 GA): 0,63 (0,52, 0,77)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,84 (0,68, 1,04)

Şekil 6: PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım: %5 eşik değeri (CA209067) – 90 aylık minimum takip

PD-L1 ekspresyonu < %5



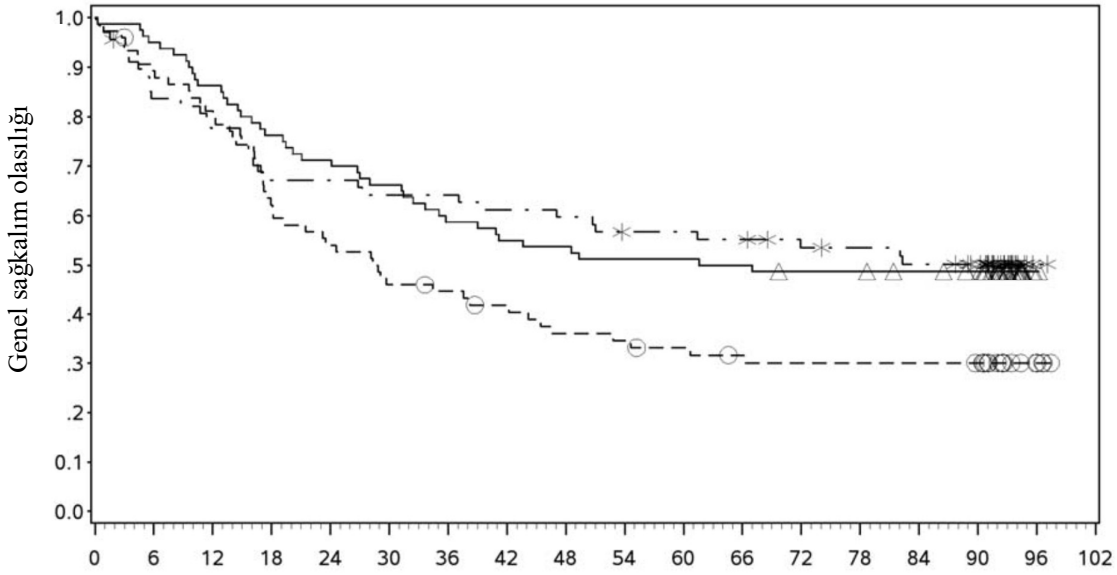
Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab	210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab	208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab	202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

- - -*- - - -Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 109/210), medyan ve %95 GA: 65,94 (32,72, N.A.)
──Δ─── Nivolumab (olaylar: 121/208), medyan ve %95 GA: 35,94 ay (23,06, 60,91.)
- - -❍- - - İpilimumab (olaylar: 157/202), medyan ve %95 GA: 18,40 ay (13,70, 22,51)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,51 (0,40, 0,66)
İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,62 (0,49, 0,79)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR ((%95 GA): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %5



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

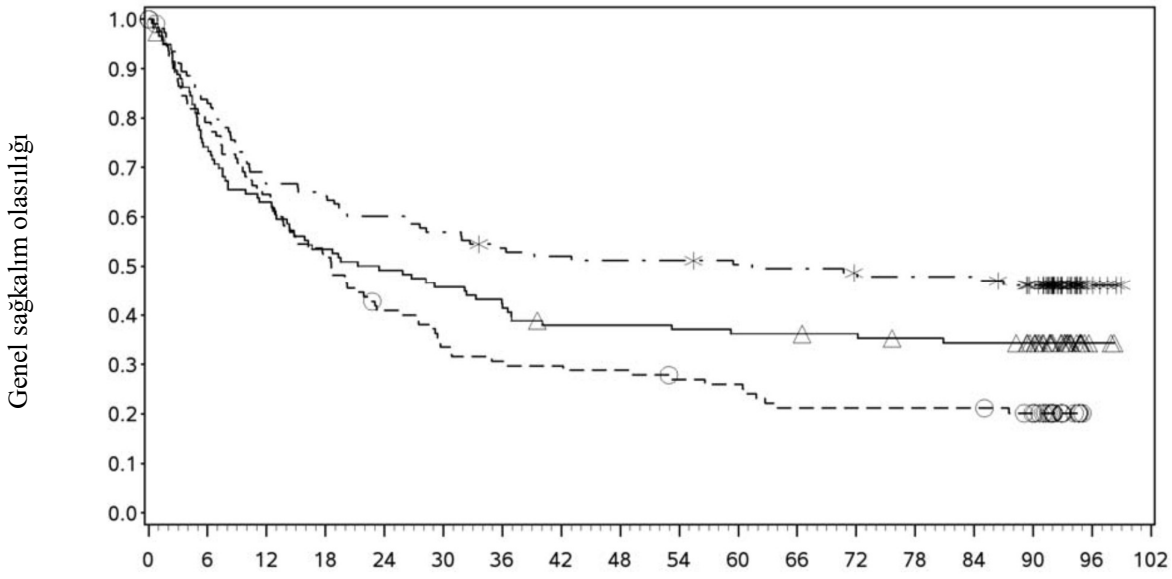
Nivolumab+ipilimumab	68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab	80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab	75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 33/68), medyan ve %95 GA: NA (39,06, N.A.)
——Δ—— Nivolumab (olaylar: 41/80), medyan ve %95 GA: 64,28 ay (33,64, NA)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 50/75), medyan ve %95 GA: 28,88 ay (18,10, 44,16)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,61 (0,39, 0,94)
İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,61 (0,41, 0,93)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,99 (0,63, 1,57)

Şekil 7: PD-L1 ekspresyonu ile genel sağkalım: %1 eşik değeri (CA209067) – 90 aylık minimum takip

PD-L1 ekspresyonu < %1



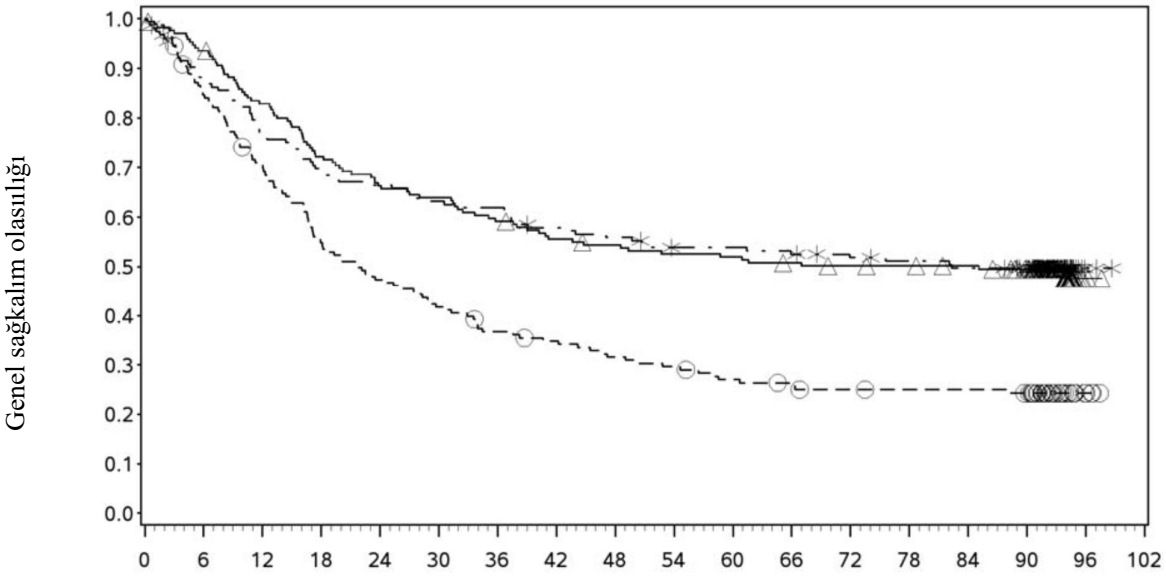
Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab+ipilimumab	123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab	117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab	113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

- - -*- - - - Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 66/123), medyan ve %95 GA: 61,44 (26,45, NA)
——Δ—— Nivolumab (olaylar: 76/117), medyan ve %95 GA: 23,46 ay (13,01, 36,53)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 87/113), medyan ve %95 GA: 18,56 ay (13,67, 23,20)

İpilimumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%95 GA): 0,55 (0,40, 0,76)
İpilimumab karşısında nivolumab - HR (%95 GA): 0,77 (0,57, 1,05)
Nivolumab karşısında nivolumab+ipilimumab - HR (%9 GA): 0,71 (0,51, 0,99)

PD-L1 ekspresyonu ≥ %1



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

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

Nivolumab+ipilimumab (olaylar: 76/155), medyan ve %95 GA: 82,30 (39,06, NA)
—Δ— Nivolumab (olaylar: 86/171), medyan ve %95 GA: 85,09. (39, NA)
- - -O- - - İpilimumab (olaylar: 121/164), medyan ve %95 GA: 21,49 ay (16,85, 29,08)

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

ORR analizine ilişkin minimum takip süresi 90 aydı. Yanıtlar Tablo 14'te özetlenmektedir.

Tablo 14: Objektif yanıt (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n=314)	**nivolumab (n=316)**	**ipilimumab (n=315)**
Objektif yanıt	183 (%58)	142 (%45)	60 (%19)
(%95 GA)	(52,6 - 63,8)	(39,4- 50,6)	(14,9 - 23,8)
Risk oranı (ipilimumaba karşı)	6,35	3,54	
(%99,5 GA)	(4,38 - 9,22)	(2,49 - 5,16)	
Tam yanıt (CR)	71 (%23)	59 (%19)	19 (%6)
Kısmi yanıt (PR)	112 (%36)	83 (%26)	41 (%13)
Stabil hastalık (SD)	38 (%12)	29 (%9)	69 (%22)

Yanıt süresi			
Medyan (aralık), ay	N.A (69,1– N.A.)	90,8 (45,7 – N.A.)	19,3 (8,8 – 47,4)
≥12 ay olanların oranı	%68	%73	%44
≥24 ay olanların oranı	%58	%63	%30
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR (%95 GA)			
<%5	%56 (48,7- 62,5) n=210	%43 (36- 49,8) n=208	%18 (12,8-23,8) n=202
≥%5	%72 (59,9-82,3) n=68	%59 (47,2- 69,6) n=80	%21 (12,7- 32,3) n=75
<%1	%54 (44,4- 62,7) n=123	%36 (27,2 - 45,3) n=117	%18 (11,2- 26) n=113
≥%1	%65 (56,4-72) n=155	%55 (47,2- 62,6) n=171	%20 (13,7- 26,4) n=164

"+"gizlenmiş gözlemi gösterir.

Her iki nivolumab içeren kol, tek başına ipilimumab ile karşılaştırıldığında anlamlı bir PFS ve OS yararı ve daha yüksek ORR göstermiştir. 18 aylık takipte gözlenen PFS ve 28 aylık takipte gözlenen ORR ve OS sonuçları, başlangıç ECOG performans durumu, BRAF durumu, M evresi, yaş, beyin metastaz öyküsü ve başlangıç LDH düzeyi dahil hasta alt grupları arasında tutarlılık göstermiştir. Bu gözlem en az 90 aylık takipteki OS sonuçları için de geçerli olmuştur.

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

Her iki nivolumab içeren kol, PD-L1 ekspresyon seviyelerine bakılmaksızın ipilimumabdan daha yüksek objektif yanıt oranları göstermiştir. ORR değerleri, 90 aylık takipten sonra tümör PD-L1 ekspresyon düzeylerinde (Tablo 14) nivolumab monoterapisine kıyasla nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu için daha yüksek olmuştur ve en iyi genel tam yanıt, iyileşmiş sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur

90 aylık takip sonrasında, tümör PD-L1 ekspresyonu düzeyi ≥%5 olan hastalar için medyan yanıt sürelerine (aralık: 18,07 - N.A.) kombinasyon kolunda 78,19 ay, nivolumab monoterapi kolunda 77,21 ay (aralık: 26,25 – NA) ve ipilimumab kolunda 31,28 ay (aralık: 6,8 - NA) olmuştur. Tümör PD-L1 ekspresyonu <%5 düzeyinde, medyan yanıt sürelerine (aralık: 61,93 - NA) kombinasyon kolunda ulaşılmamış, nivolumab monoterapi kolunda 90,84 ay (aralık: 50,43 - N.A.) ve ipilimumab monoterapi kolunda 19,25 ay (aralık: 5,32 - 47,44) olmuştur.

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

BRAF durumuna göre etkililik:
90 aylık takip süresinden sonra, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab koluna randomize edilen BRAF [V600] mutasyon durumu pozitif ve BRAF mutasyon durumu negatif tip hastalar için medyan PFS 16,76 ay (%95 GA: 8,28-32) ve 11,7 ay (%95 GA: 7-19,32) iken,

nivolumab monoterapi kolundaki hastalar için medyan PFS sırasıyla 5,62 ay (%95 GA: 2,79-9,46) ve 8,18 ay (% 95 GA: 5,13-19,55) olarak belirlenmiştir. İpilimumab monoterapisine randomize edilen BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF yabanıl tip hastalarda medyan PFS sırasıyla 3,09 ay (%95 GA: 2,79; 5,19) ve 2,83 aydı (%95 GA: 2,76; 3,06).

90 aylık takip süresinden sonra, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab grubuna randomize edilmiş BRAF [V600] mutasyonu pozitif ve BRAF mutasyon durumu negatif hastalarda ORR %67 (%95 GA: 57-75,9; n = 103) ve %54 (%95 GA: 47,1- 60,9; n = 211) olurken nivolumab monoterapi kolundaki hastalarda sırasıyla % 37,87 (%95 GA: 28,2- 48,1; n = 98) ve %48,2 (%95 GA: 41,4-55; n = 218) olmuştur. İpilimumab monoterapisine randomize edilen BRAF[V600] mutasyonu pozitif ve BRAF yabanıl tip hastalarda ORR %23 (%95 GA: 15,2, 32,5; n = 100) ve %17,2 idi (%95 GA: 12,4, 22,9; n = 215).

90 aylık takip sonrasında, BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda, kombinasyon kolunda medyan OS'ye ulaşılmamıştı ve nivolumab monoterapisi kolunda 45,5 aydı. İpilimumab tedavi kolundaki BRAF[V600] mutasyonu pozitif hastalarda medyan OS 24,6 aydı. BRAF yabanıl tip hastalarda medyan OS kombinasyon kolunda 39,06 ay, nivolumab monoterapisi kolunda 34,37 ay ve ipilimumab monoterapisi kolunda 18,5 aydı. Nivolumab monoterapisine karşı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için OS HR değerleri, BRAF [V600] mutasyon pozitif hastalar için 0,66 (%95 GA: 0,44- 0,98) ve BRAF mutasyon durumu negatif hastalar için 0,95 (%95 GA: 0,74- 1,22) olarak belirlenmiştir.

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

Adjuvan melanom tedavisi
Nivolumab 3mg/kg ile ipilimumab 10 mg/kg'nin karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA209238)
Tamamen rezeke edilmiş melanom hastalarının tedavisi için tek ajan olarak kullanılan 3 mg/kg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, çift kör bir çalışmada (CA209238) değerlendirilmiştir. ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan, cerrahi yolla tamamen rezeke edilmiş histolojik olarak doğrulanmış Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC), 7. basım Evre IIIB/C veya Evre IV melanom görülen yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. AJCC 8. basıma göre bu, lenf düğümü tutulumu veya metastazların görüldüğü hastalara karşılık gelmektedir. Hastalar tümör PD-L1 durumundan bağımsız şekilde çalışmaya kaydedilmiştir. Daha önce otoimmün hastalık ve kortikosteroidlerle (≥ 10 mg günlük prednizon veya eşdeğeri) veya diğer immünosüpresif ilaçlarla sistemik tedavi gerektiren herhangi bir hastalık görülen hastalar ve yanı sıra daha önce melanom için tedavi görmüş olan hastalar (randomizasyondan ≥ 6 ay önce tamamlanmış olması koşuluyla daha önce adjuvan interferon, cerrahi, merkezi sinir sistemi lezyonlarının nörocerrahiyle rezeksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmış olan hastalar hariç), anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoru (ipilimumab veya spesifik olarak T-hücre kostimulasyonu veya kontrol noktası

mekanizmalarını hedef alan başka herhangi bir antikor veya ilaç dahil) daha önce tedavi uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

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

Başlangıç özelliklerinin iki grupta genel olarak dengeli olduğu gözlenmiştir. Medyan yaşın 55 (aralık: 18-86), hastaların %58'inin erkek ve %95'inin beyaz olduğu belirlenmiştir. Başlangıçtaki ECOG performans durumu skoru 0 (%90) veya 1'dir (%10). Hastaların çoğunda AJCC Evre III hastalık (%81), %19'unda ise Evre IV hastalık tespit edilmiştir. Hastaların %48'inde makroskobik lenf düğümleri tespit edilmiştir, %32'sinde ise tümör ülserasyonu gözlenmiştir. Hastaların yüzde 42'sinin BRAF V600 mutasyonu pozitif olduğu belirlenmiştir, %45'inde ise yabanıl tip BRAF gözlenmiştir; hastaların %13'ünün BRAF durumu bilinmemektedir, %34'ünün ise tümör PDL1 ekspresyonunun ≥ %5 ve %62'sinde < %5 klinik çalışma tayini ile belirlendiği üzere ≥ tespit edilmiştir. Ölçülebilir tümör PDL1 ekspresyonu gözlenen hastalar tedavi grupları arasında dengeli bir dağılım sergilemiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

Önceden belirlenmiş bir birincil ara analizde (minimum 18 aylık takip), ipilimumab ile karşılaştırıldığında nivolumab ile RFS'de 0,65 HR (%97,56 GA: 0,51, 0,83; basamaklı logrank p<0,0001) ile istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Güncellenmiş bir tanımlayıcı RFS analizinde, minimum 24 aylık takip ile RFS iyileşmesi 0,66 HR (%95 Cl: 0,54, 0,81; p<0,0001) ile doğrulandı ve OS olmamıştır. 36 aylık (RFS önceden belirlenmiş son analiz) ve 48 aylık (OS önceden belirlenmiş son analiz) minimum takipli etkinlik sonuçları Tablo 15 ve Şekil 8 ve 9'da (tümü randomize popülasyon) gösterilmektedir.

Tablo 15: Etkililik sonuçları (CA209238)

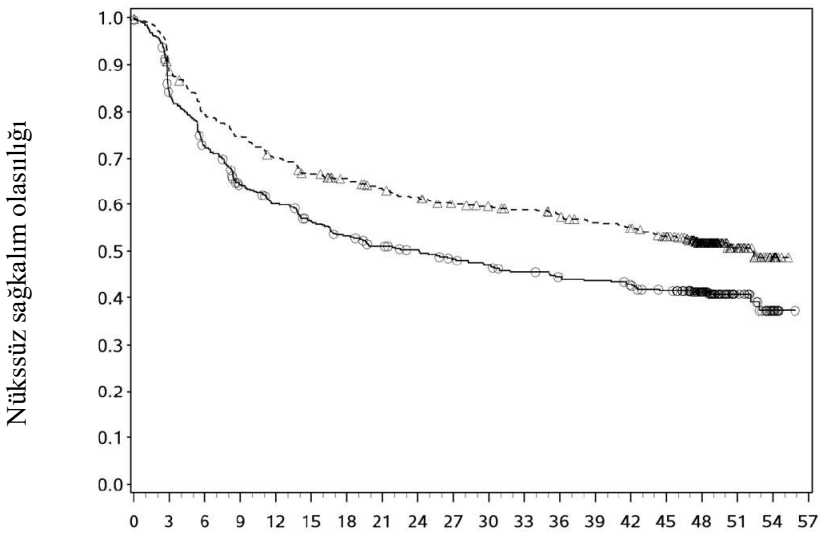
	nivolumab (n = 453)	**ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)**
	Önceden tanımlı nihai analiz Minimum 36 aylık takiple nükssüz sağkalım	
Olaylar	188 (%41,5)	239 (%52,8)
Risk oranı[a]	0,68	
%95 GA	(0,56 - 0,82)	
p-değeri	p<0,0001	
Medyan (%95 GA) ay	Ulaşılmadı (38,67, Ulaşılmadı)	24,87 (16,62 - 35,12)
	Minimum 48 aylık takiple nükssüz sağkalım	
Olaylar	212 (%46,8)	253 (%55,8)
Risk oranı[a]	0,71	
%95 GA	(0,60 - 0,86)	
Medyan (%95 GA) ay	52,37 (42,51, Ulaşılmadı)	24,08 (16,56 – 35,09)
12. aydaki (%95 GA) oran	70,4 (65,9 - 74,4)	60 (55,2 - 64,5)
18. aydaki (%95 GA) oran	65,8 (61,2 - 70)	53 (48,1 - 57,6)

24. aydaki (%95 GA) oran	62,6 (57,9 - 67)	50,2 (45,3 - 54,8)
36. aydaki (%95 GA) oran	57,6 (52,8 – 62,1)	44,4 (39,6 - 49,1)
48. aydaki (%95 GA) oran	51,7 (46,3 – 56,3)	41,2 (36,4 - 45,9)
	Önceden tanımlı nihai analiz Minimum 48 aylık takiple genel sağkalım	
Olaylar	100 (%22,1)	111 (%24,5)
Risk oranı[a]	0,87	
%95,03 GA	(0,66- 1,14)	
p-değeri	0,3148	
Medyan (%95 GA) ay	Ulaşılmadı	Ulaşılmadı
12. aydaki (%95 GA) oran	96,2 (93,9 - 97,6)	95,3 (92,8 - 96,9)
18. aydaki (%95 GA) oran	91,9 (88,9 – 94,1)	91,8 (88,8 - 94)
24. aydaki (%95 GA) oran	88 (84,6 – 90,7)	87,8 (84,4 - 90,6)
36. aydaki (%95 GA) oran	81,7 (77,8 – 85,1)	81,6 (77,6 - 85)
48. aydaki (%95 GA) oran	77,9 (73,7 – 81,5)	76,6 (72,2 - 80,3)

[a] Basamaklandırılmış orantısal risk modelinden elde edilmiştir.

En az 36 aylık takip ile çalışma, nivolumab koluna randomize edilen hastalar için RFS'de, ipilimumab 10 mg/kg koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Alt gruplar arasındaki RFS yararı, tümör PD-L1 ekspresyonu, BRAF durumu ve hastalığın evresi de dahil olmak üzere, tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. En az 48 aylık takip ile Şekil 8'de gösterilen çalışma ipilimumab koluna kıyasla nivolumab kolunda RFS'de iyileşme göstermeye devam etmiştir. RFS yararı tüm alt gruplarda sürdürülmüştür.

Şekil 8: Nükssüz sağkalım (CA209238)

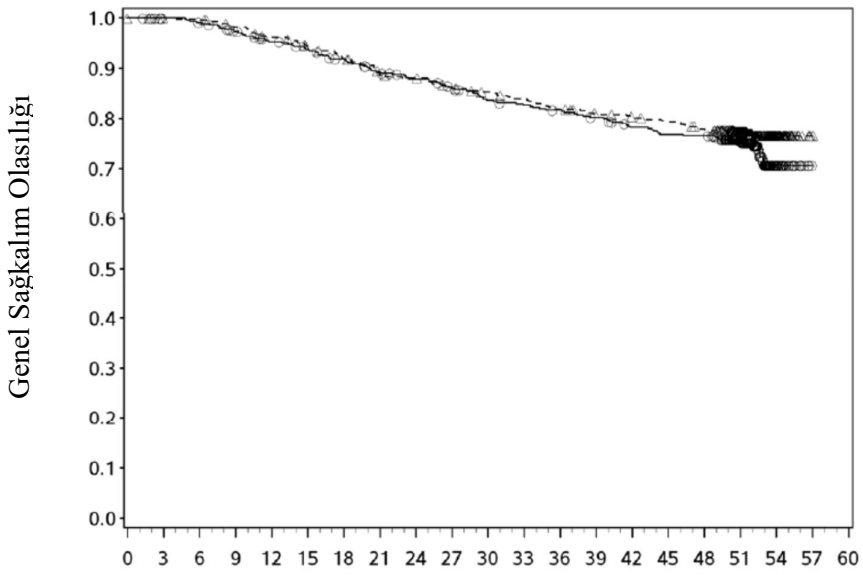


Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı
Nivolumab

453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0
Ipilimumab
453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

- - - Δ- - - Nivolumab ──□── Ipilimumab

Şekil 9: Genel sağkalım (CA209238)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

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

- - - Δ- - - Nivolumab ──□── Ipilimumab

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

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

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK'nin neoadjuvan ve adjuvan tedavisi

Platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde neoadjuvan nivolumabın platin bazlı kemoterapi ve adjuvan nivolumab monoterapisinin plaseboya karşı randomize, çift kör, faz 3 çalışması (CA20977T)

4 kür boyunca platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ardından nivolumab monoterapisinin güvenliliği ve etkililiği, randomize, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir (CA20977T). Çalışmaya, tümörleri rezeke edilebilir, şüpheli veya histolojik olarak doğrulanmış Evre IIA (>4 cm) ila IIIB (T3-T4 N2) KHDAK (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) Evreleme Kılavuzu 8. baskısına göre) olup, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumlarına bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir.

Aşağıdaki seçim kriterleri, terapötik endikasyona dahil olan ve 8. baskı AJCC/UICC evreleme kriterlerine göre hastalık evresi IIA-IIIB olan hasta popülasyonunu temsil eden rekürrens riski yüksek hastaları tanımlamaktadır: tümör boyutu > 4 cm olan hastalar; N1 veya N2 hastalığı olan hastalar (primer tümör boyutundan bağımsız olarak); aynı lobda veya farklı ipsilateral loblarda birden fazla tümör nodülü olan hastalar; torasik yapılara invazif tümörleri olan hastalar (doğrudan viseral plevra, parietal plevra, göğüs duvarı, diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra, parietal perikard, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebral cisim, karinaya yayılan); veya ana bronşu tutan tümörler ya da hiler bölgeye uzanan veya tüm akciğeri tutan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile ilişkili tümörler.

Rezeke edilemeyen veya metastatik KHDAK hastaları, EGFR mutasyonları veya bilinen ALK translokasyonları (ALK translokasyonları için testler çalışmaya girişte zorunlu değildi), beyin metastazı, 2. derece veya daha büyük periferik nöropati, interstisyel akciğer hastalığı veya aktif, enfeksiyöz olmayan pnömoni (semptomatik ve/veya tedavi gerektiren), aktif otoimmün hastalık veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Toplam 461 hasta, platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ve ardından nivolumab monoterapisi (n=229) ya da platin bazlı kemoterapi ve ardından plasebo (n=232) alacak şekilde randomize edilmiştir. Neoadjuvan fazda, hastalar ya 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan 360 mg nivolumab ve her 3 haftada bir uygulanan ikili platin kemoterapisi ya da hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 3 haftada bir uygulanan plasebo ve ikili platin kemoterapisini en fazla 4 kür almıştır. Her iki tedavi kolundaki hastalara standart bakım olarak ameliyat sonrası radyasyon tedavisi (PORT) uygulanabilmiştir. Adjuvan fazda, ameliyattan sonraki 90 gün içinde hastalara 4 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak 480 mg nivolumab veya hastalık progresyonuna, rekürrense veya kabul edilemez toksisiteye kadar 13 kür boyunca her 4 haftada bir plasebo uygulanmıştır. Platin bazlı kemoterapi, paklitaksel 175 mg/m^2 veya 200 mg/m^2 ve karboplatin EAA 5 veya EAA 6 (herhangi bir histoloji); pemetrekset 500 mg/m^2 ve sisplatin 75 mg/m^2 veya karboplatin EAA 5 veya EAA 6 (skuamöz olmayan histoloji); veya sisplatin 75 mg/m^2 ve dosetaksel 75 mg/m^2'den (skuamöz histoloji) oluşuyordu.

Randomizasyon için katmanlandırma faktörleri, tümör PD-L1 ekspresyon seviyesi (≥%1 ve <%1 ve belirsiz/değerlendirilemez), hastalık evresi (Evre III'e karşı Evre II) ve tümör histolojisi (skuamöz olmayana karşı skuamöz) idi. Tümör PD-L1 ekspresyon seviyeleri PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testi kullanılarak belirlenmiştir. Tümör değerlendirmeleri başlangıçta, neoadjuvan tedavinin son dozundan sonraki 14 gün içinde ve ameliyattan önce, ameliyattan sonra adjuvan tedavinin başlamasından önceki 7 gün içinde, adjuvan tedavinin ilk dozundan sonra 2 yıl boyunca her 12 haftada bir, daha sonra hastalık rekürrensi veya progresyonu BICR ile doğrulanana kadar en fazla 5 yıl boyunca 24 haftada bir yapılmıştır.

CA20977T'deki 442 hastanın 256'sında (%58) PD-L1 ekspresyonu IHC 28-8 pharmDx testine göre ≥ %1'di. Medyan yaş 66 olup (aralık: 35 ila 86) hastaların %55'i ≥ 65 yaşında, %7'si ≥ 75 yaşındaydı, %69'u Beyaz, %28'i Asyalı, %2'si Siyah ve %75'i erkekti. Başlangıç ECOG

performans durumu 0 (%59) veya 1 (%41) idi; %36'sında evre II ve %63'ünde evre III hastalık vardı; %24'ü N1 ve %39'u N2 idi; %25'i tek istasyonlu ve %14'ü çok istasyonlu idi; %61'inde skuamöz histolojiye sahip tümörler ve %39'unda skuamöz olmayan histolojiye sahip tümörler bulunuyordu ve %91'i eskiden/halihazırda sigara içiyordu.

Neoadjuvan nivolumab ile ikili platin kemoterapisi ve ardından adjuvan nivolumab kolundaki hastaların %78'ine karşın neoadjuvan plasebo ve ikili platin kemoterapisi ve ardından plasebo kolundaki hastaların %77'sinde definitif cerrahi uygulanmıştır. Her tedavi kolundaki hastaların yaklaşık %5'i PORT almıştır.

Birincil etkililik sonucu ölçütü BICR değerlendirmesine göre olaysız sağkalımdı (EFS). Ek etkililik sonucu ölçütleri arasında körlenmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) ile değerlendirildiği gibi genel sağkalım (OS), patolojik tam yanıt (pCR) ve majör patolojik yanıt yer alıyordu.

Medyan takip süresi 25,4 ay (aralık: 15,7 - 44,2 ay) olan tüm randomize hastalarda önceden tanımlanan ara analizde, çalışma istatistiksel açıdan anlamlı EFS iyileşmesini kanıtlamıştır. Kemoterapi/nivolumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda medyan EFS'ye ulaşılmamış (%95 GA: 28,94, NE) olup kemoterapi/plasebo ile birlikte plasebo kolunda 18,43 aydı (%95 GA: 13,63, 28,06) (HR=0,58, %97,36 GA: 0,42, 0,81; katmanlandırılmış log-sıra p değeri 0,00025). Medyan takip süresi 41 ay (aralık: 31,3 - 59,8 ay) olan tüm randomize hastalarda önceden tanımlanan ara analizde, kemoterapi/nivolumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda ve kemoterapi/plasebo ile birlikte plasebo kolunda medyan OS'ye ulaşılmamıştır (HR = 0,85, %97,63 GA: 0,58, 1,25).

Tümör PD L1 ekspresyonuna göre keşifsel alt grup analizi

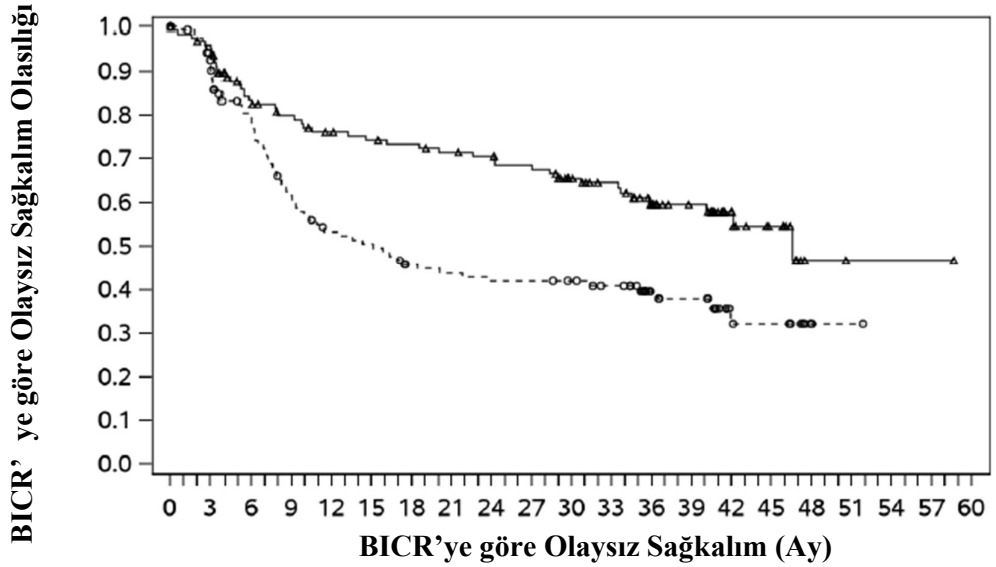
Medyan takip süresi 41 ay (aralık: 31,3 - 59,8 ay) ile tümör PD L1 ekspresyonu ≥ %1 olan hasta alt grubu için EFS Tablo 16 ile Şekil 10'da sunulmaktadır.

Tablo 16: Tümör PD-L1 ≥ %1 olan hastalarda etkililik bulguları (CA20977T)

	kemoterapi/nivolumabla birlikte nivolumab (n=128)	kemoterapi/plasebo ile birlikte nivolumab (n=128)
BICR'e göre Olaysız Sağkalım (EFS)		
Olaylar (%)	47 (%37)	70 (%55)
Medyan (ay)[a] (%95 GA)	46,55 (35,81, NE)	15,08 (9,33, 31,41)
Risk Oranı[b] (%95 GA)	0,53 (0,36, 0,76)	

NE = hesaplanamaz.
EFS için minimum takip süresi 31,3 aydı; veri kesim tarihi: 11 Kasım 2024.
[a] Kaplan-Meier tahmini
[b] Katmanlandırılmamış Cox orantısal risk modeline dayanarak

Şekil 10: Tümör PD-L1 ≥ 1% olan hastalarda Kaplan-Meier EFS eğrileri (CA20977T)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

Nivolumab + kemoterapi/Nivolumab

128 119 95 89 83 80 78 75 73 70 61 55 44 35 17 11 2 1 1 1 0

Placebo + kemoterapi/Placebo

128 110 87 68 57 54 46 44 42 42 40 36 23 20 9 8 2 1 0 0 0

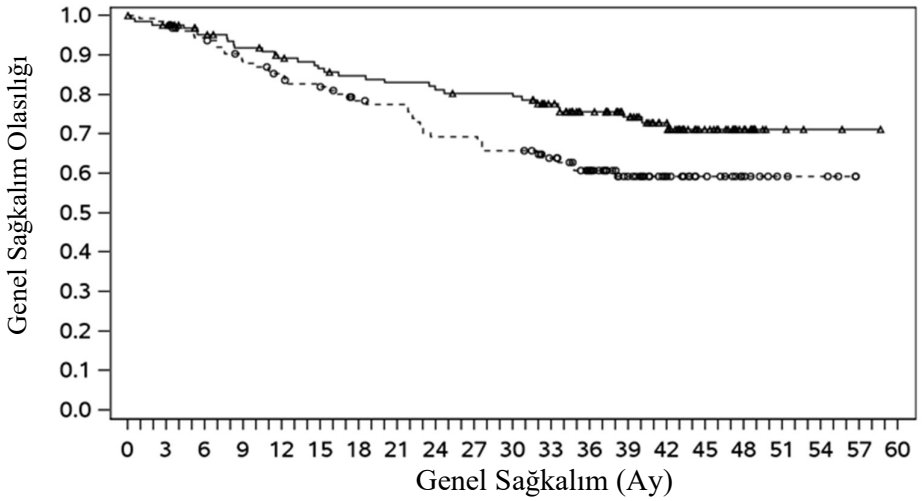
—△——Nivolumab + kemoterapi/Nivolumab (olaylar: 47/128), medyan ve %95 GA: 46,55 (35,81, NE)

- - -○- - -Plasebo + Kemoterapi/Plasebo (olaylar: 70/128), medyan ve %95 GA: 15,08 (9,33, 31,41)

11 Kasım 2024 tarihli veri kesim tarihine dayanarak minimum takip süresi 31,3 ay

Güncellenen EFS analizi sırasında OS için ara analiz gerçekleştirilmiştir (minimum takip süresi 31,3 ay). Kemoterapi/plasebo ile birlikte plasebo koluna karşı kemoterapi/nivolumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolu için tümör PD L1 ekspresyonu ≥ %1 olan hastalarda OS için keşifsel, tanımlayıcı HR 0,61 idi (%95 GA: 0,39, 0,97). Tümör PD L1 ekspresyonu ≥ %1 olan hasta alt grubu için Kaplan-Meier OS eğrileri Şekil 11'de gösterilmiştir.

Şekil 11: Tümör PD-L1 ≥ 1% olan hastalarda Kaplan-Meier OS eğrileri (CA20977T)



Risk Taşıyan Gönüllü Sayısı

Nivolumab + kemoterapi/Nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Plasebo + kemoterapi/Plasebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△——Nivolumab + kemoterapi/Nivolumab (olaylar: 31/128), medyan ve %95 GA: NR

- - -❍- - -Plasebo + Kemoterapi/Plasebo (olaylar: 46/128), medyan ve %95 GA: NR (38,08 NE)

11 Kasım 2024 tarihli veri kesim tarihine dayanarak minimum takip süresi 31,3 ay

KHDAK'nin birinci basamak tedavisi

4 kür platin bazlı kemoterapiye karşı nivolumabın ipilimumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonun araştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA2099LA)

Her 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ve 2 kür platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 360 mg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği, bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA2099LA) değerlendirilmiştir. Çalışmaya histolojik olarak teyit edilmiş skuamöz olmayan veya skuamöz Evre IV veya rekürren KHDAK (7. Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışmaları Derneğinin sınıflandırmasına göre), ECOG performans durumu 0 veya 1 olan ve daha önce hiçbir kanser tedavisi görmemiş (EGFR ve ALK inhibitörleri dahil) hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumlarına bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir.

EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları, aktif (tedavi edilmemiş) beyin metastazları, karsinomatöz menenjit, aktif otoimmün hastalık veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi koşullara sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedavi edilen beyin metastazları olan hastalar, kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik olarak başlangıç seviyesine dönmüşlerse ve kortikosteroidleri kesmişlerse veya günde < 10 mg prednizon eşdeğeri olan stabil veya azalan bir doz alıyorsa çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon, histolojiye (skuamöze karşı skuamöz olmayan), tümör PD-L1 ekspresyon düzeyine (≥ %1'e karşı < %1) ve cinsiyete (erkek ve kadın) göre basamaklandırılmıştır.

Toplam 719 hasta, ipilimumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon nivolumab (n= 361) veya platin bazlı kemoterapi (n= 358) alacak şekilde randomize edilmiştir. İpilimumab ve platin

bazlı kemoterapi ile kombinasyon nivolumab kolundaki hastalar, 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ve 2 kür için her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg nivolumab almıştır. Kemoterapi kolundaki hastalara 4 kür boyunca her 3 haftada bir platin bazlı kemoterapi uygulanmıştır; skuamöz olmayan hastaların isteğe bağlı pemetrekset idame tedavisi almasına izin verilmiştir.

Platin bazlı kemoterapi skuamöz olmayan KHDAK için karboplatin (EAA 5 ya da 6) ve pemetrekset 500 mg/m^2 ya da sisplatin 75 mg/m^2 ve pemetrekset 500 mg/mm^2 veya KHDAK için karboplatin (EAA 6) ve paklitaksel 200 mg/m^2 ajanlarını içermiştir.

Tedavi, hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar devam etmiştir. Hasta klinik olarak stabilse ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağladığı kabul edilirse, hastalığın ilerlemesinden sonra devam eden tedaviye izin verilmiştir. İpilimumab'a atfedilen bir advers olay nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan hastaların nivolumab monoterapisine devam etmelerine izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, çalışma tedavisinin ilk dozundan sonra ilk 12 ay boyunca 6 haftada bir, daha sonra hastalık progresyonuna veya çalışma tedavisi kesilene kadar her 12 haftada bir yapılmıştır.

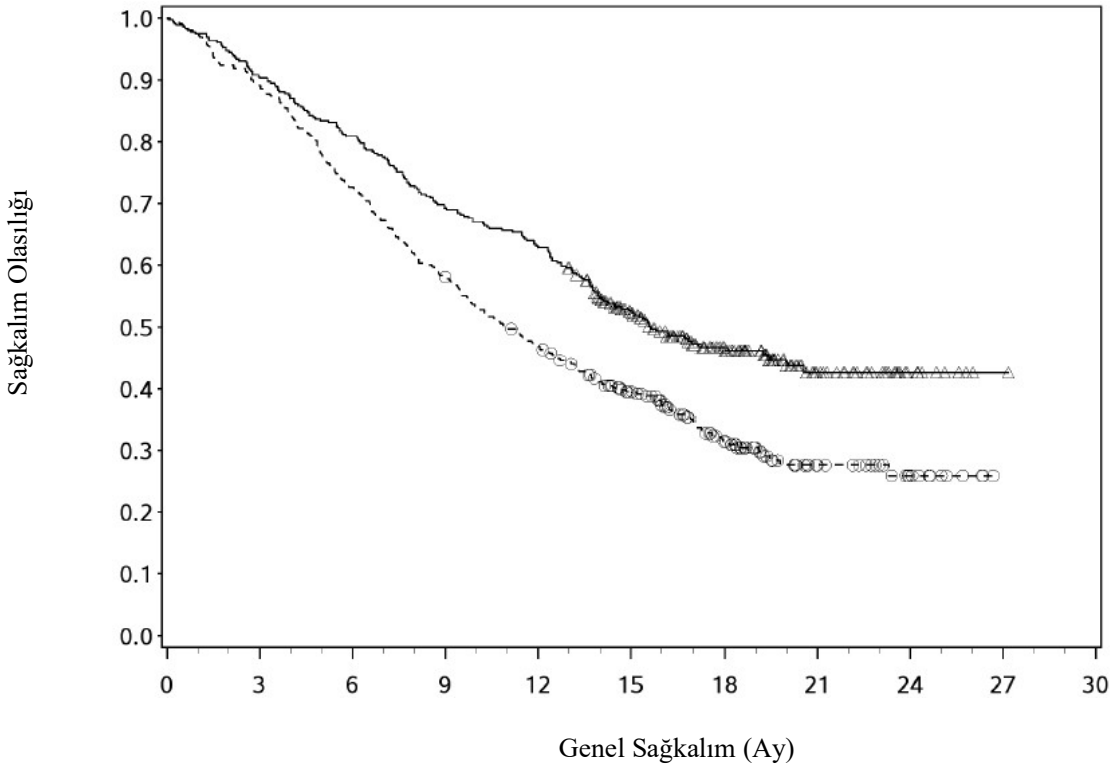
CA2099LA başlangıç özellikleri genel olarak tüm tedavi gruplarında dengelenmişti. Medyan yaş 65 (aralık: 26-86) olup, %51'i ≥ 65 yaşında ve %10'u ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%89) ve erkekti (%70). Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%31) veya 1 (%68) iken hastaların %57'sinde PD-L1≥ %1 ve %37'sinde PD-L1 < %1 idi, % 31'inde skuamöz ve %69'unda skuamöz olmayan histoloji vardı, %17'sinde beyin metastazı vardı ve %86'sı daha önce/halen sigara içiyordu. Hiçbir hasta daha önce immünoterapi almamıştır.

CA2099LA çalışmasının primer etkililik sonuç ölçüm OS idi. İlave etkililik sonlanım noktaları, BICR ile belirlenen ORR, PFS ve yanıt süresi idi.

Çalışma, 351 olay gözlemlendiğinde önceden belirlenmiş ara analizde tek başına platin bazlı kemoterapiye kıyasla ipilimumab ve platin bazlı kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab koluna randomize edilen hastalarda OS, PFS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı bir yarar olduğunu göstermiştir (son analiz için planlanan olay sayısının bunların %87'si). OS için minimum takip süresi 8,1 aydı.

Etkililik sonuçları Şekil 12'de (minimum 12,7 aylık takip ile güncellenmiş OS analizi) ve Tablo 17'de (minimum 8.1 aylık takip ile birincil analiz) gösterilmektedir. Tüm hastalar en az 12,7 ay takip edildikten sonra güncellenmiş bir etkililik analizi yapılmıştır (Bkz. Şekil 10). Bu analiz sırasında, OS için risk oranı 0,66 (%95 GA: 0,55-0,80) ve PFS için risk oranı 0,68 (%95 GA: 0,57-0,82) idi.

Şekil 12: OS'nin Kaplan-Meier grafiği (CA2099LA)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Kemoterapi										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

Nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (olaylar: 190/361), medyan ve %95 GA: 15,64 (13,93-19,98)
Kemoterapi (olaylar: 242/358), medyan ve %95 GA: 10,91 (9,46 – 12,55)

Tablo 17: Etkililik sonuçları (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (n = 361)	**kemoterapi (n = 358)**
Genel sağkalım		
Olaylar	156 (%43,2)	195 (%54,5)
Risk oranı (%96.71 GA)[a]	0,69 (0,55-0,87)	
Basamaklandırılmış log-sıralı p- değeri[b]	0,0006	
Medyan (ay) (%95 GA)	14,1 (13,24-16,16)	10,7 (9,46-12,45)
6 ayda oran (%95 GA)	80,9 (76,4-84,6)	72,3 (67,4-76,7)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	232 (%64,3)	249 (%69,6)
Risk oranı (%97,48 GA)[a]	0,70 (0,57-0,86)	

Tablo 17: Etkililik sonuçları (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi (n = 361)	**kemoterapi (n = 358)**
Basamaklandırılmış log-sıralı p-değeri[c]	0,0001	
Medyan (ay)[d] (%95 GA)	6,83 (5,55-7,66)	4,96 (4,27-5,55)
6 ayda oran (%95 GA)	51,7 (46,2-56,8)	35,9 (30,5-41,3)
Genel yanıt oranı[e]	136 (%37,7)	90 (%25,1)
(%95 GA)	(32,7-42,9)	(20,7-30)
Basamaklandırılmış CMH testi p-değeri[f]	0,0003	
Tam yanıt (CR)	7 (%1,9)	3 (%0,8)
Kısmi yanıt (PR)	129 (%35,7)	87 (%24,3)
Yanıt süresi		
Medyan (ay) (%95 GA) [d]	10,02 (8,21-3,01)	5,09 (4,34-7)
≥ 6 ay süre ile %[g]	74	41

[a] Basamaklandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanır.
[b] Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,0329 ile karşılaştırılmıştır.
[c] Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,0252 ile karşılaştırılmıştır.
[d] Kaplan-Meier tahmini.
[e] Tam veya kısmi yanıt verenlerin oranı, GA Clopper ve Pearson Yöntemine dayalıdır.
[f] Bu ara analiz için p değeri tahsis edilen alfa 0,025 ile karşılaştırılmıştır.
[g] Kaplan-Meier yanıt süresi tahminlerine dayalıdır.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %28,8'i ve %41,1'i daha sonra sistemik tedavi almıştır. Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %3,9 ve %27,9'u daha sonra immünoterapi (anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti-CTLA4 dahil) almıştır.

CA2099LA çalışmasında, kemoterapiye göre bir tanımlayıcı alt grup analizinde, ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab ile tedavi edilen skuamöz histolojiye sahip hastalarda (HR [%95 GA] 0,65 [0,46-0,93], n = 227) ve skuamöz olmayan histolojiye sahip hastalarda (HR [%95 GA] 0,72 [0,55-0,93], n = 492) OS yararı gösterilmiştir.

Tablo 18'de, önceden tanımlanmış alt grup analizlerinde tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 18: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapi	**kemoterapi**	**nivolumab + ipilimumab + kemoterapi**	**kemoterapi**	**nivolumab + ipilimumab + kemoterapi**	**kemoterapi**	**nivolumab + ipilimumab + kemoterapi**	**kemoterapi**
	PD-L1 < %1 (n = 264)		**PD-L1 ≥ %1 (n = 406)**		**PD-L1 ≥ %1 ile %49 (n = 233)**		**PD-L1 ≥ %50 (n = 173)**	
OS risk oranı (%95 GA)[a]	0,65 (0,46-0,92)		0,67 (0,51-0,89)		0,69 (0,48-0,98)		0,64 (0,41-1,02)	
PFS risk oranı (%95 GA)[a]	0,77 (0,57-1,03)		0,67 (0,53-0,85)		0,71 (0,52-0,97)		0,59 (0,40-0,86)	
% ORR	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

CA2099LA çalışmasına ≥ 75 yaşında toplam 70 KHDAK hastası dahil edilmiştir (ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab kolundaki 37 hasta ve kemoterapi kolundaki 33 hasta). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye kıyasla ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab için OS'de 1,36 HR (%95 GA: 0,74-2,52) ve PFS'de 1,12 HR (%95 GA: 0,64-1,96) gözlenmiştir. ORR, ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda % 27 ve kemoterapi kolunda %15,2 idi. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastaların %43'ü, ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab tedavisini bırakmıştır. Bu hasta popülasyonunda ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumabın etkililik ve güvenlilik verileri sınırlıdır.

Bir alt grup analizinde, daha önce hiç sigara içmemiş olan hastalarda kemoterapiye kıyasla ipilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon nivolumab alan hastalarda halinde bir azalan sağkalım yararı gözlenmiştir. Ancak düşük hasta sayısından dolayı bu verilerden kesin bir sonuç çıkarılamaz.

Önceki kemoterapiden sonra KHDAK tedavisi

Skuamöz KHDAK

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

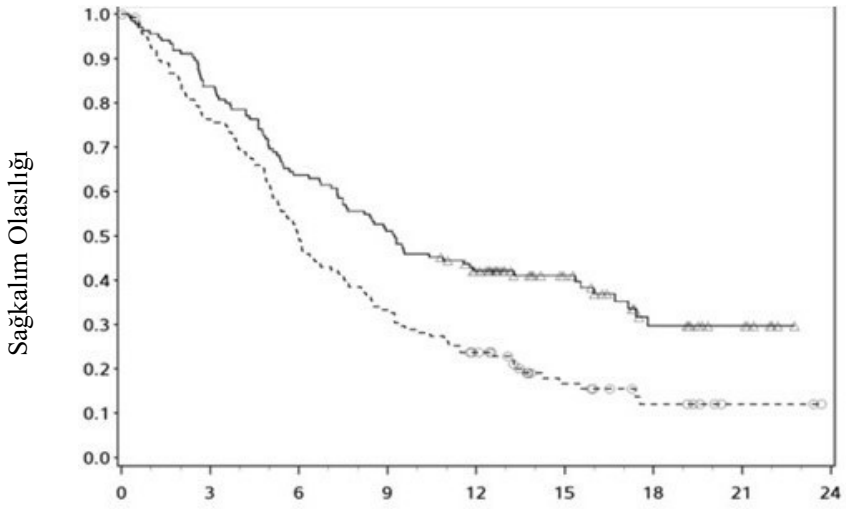
Aktif otoimmün hastalığa, semptomatik interstisyal akciğer hastalığına veya aktif beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılımdan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıç noktasına dönmüş oldukları takdirde tedavi edilmiş beyin metastazlarına sahip olan ve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

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

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

OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 13'te sunulmaktadır.

Şekil 13: OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209017)



Risk altında olan Hasta Sayısı

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

——Δ—— Nivolumab 3 mg/kg (olay: 86/135), medyan ve %95 GA: 9,23 (7,3 – 13,27)
- - -□- - - Dosetaksel (olay: 113/137), medyan ve %95 GA: 6,01 (5,13 – 7,33)

Gözlenen OS faydası hasta alt gruplarında tutarlı şekilde ortaya konmuştur. Sağkalım faydası hastaların PD-L1 negatif veya PD- L1 pozitif (tümör membranı ekspresyonu eşik değeri %1, %5 veya %10) olarak tanımlanmış tümörlere sahip olup olmamasından bağımsız şekilde gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu biyobelirtecin (tümör PD-L1 ekspresyonu) rolü tam olarak

açıklığa kavuşturulmamıştır. Minimum 62,6 aylık bir izlemle, OS faydası alt gruplarda tutarlı şekilde ortaya konmaya devam etmektedir.

Çalışma CA209017'ye ≥ 75 yaşında sınırlı sayıda hasta dahil edilmiştir (11'i nivolumab grubuna, 18'i ise dosetaksel grubuna). Nivolumab OS (HR 1,85; %95 GA : 0,76 – 4,51), PFS (HR=1,76; %95 GA: 0,77 – 4,05) ve ORR (%9,1'e karşılık %16,7) üzerinde sayısal olarak daha az etki ortaya çıkarmıştır. Örneklem grubunun küçük olması nedeniyle bu verilerden net sonuçlar elde etmek mümkün değildir. Etkililik sonuçları Tablo 19'da sunulmaktadır.

Tablo 19: Etkililik sonuçları (CA209017)

	nivolumab (n = 135)		**dosetaksel (n = 137)**
Primer analiz Minimum izlem: 10,6 ay			
Genel sağkalım(OS)			
Olaylar	86 (%63,7)		113 (%82,5)
Tehlike oranı	0,59		
%96,85 GA	(0,43 - 0,81)		
p-değeri	0,0002		
Medyan (%95 GA) ay	9,23 (7,33 - 13,27)		6,01 (5,13 - 7,33)
12 aylık oran (%95 GA)	42,1 (33,7 - 50,3)		23,7 (16,9 - 31,1)
Doğrulanmış objektif yanıt	27 (%20)		12 (%8,8)
(%95 GA)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Olasılık oranı (%95 GA)	2,64 (1,27 - 5,49)		
p-değeri	0,0083		
Tam yanıt (CR)	1 (%0,7)		0
Kısmi yanıt (PR)	26 (%19,3)		12 (%8,8)
Stabil hastalık (SD)	39 (%28,9)		47 (%34,3)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	Erişilmemiştir (2,9 - 20,5^{+})		8,4 (1,4^{+} - 15,2^{+})
Yanıt gözlenene kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,2 (1,6 - 11,8)		2,1(1,8 - 9,5)
Progresyonsuz sağkalım (PFS)			
Olaylar	105 (%77,8)		122 (%89,1)
Tehlike oranı		0,62	
%95 GA		(0,47 - 0,81)	
p-değeri		< 0,0004	
Medyan (%95 GA) (ay)	3,48 (2,14 - 4,86)		2,83 (2,10 - 3,52)
12 aylık oran (%95 GA)	20,8 (14 - 28,4)		6,4 (2,9 - 11,8)

Güncellenmiş analiz Minimum takip: 24,2 ay			
Genel sağkalım[a]			
Olaylar	110 (%81,4)		128 (%93,4)
Tehlike oranı		0,62	
%95 GA		(0,47 - 0,8)	
24 aylık oran (%95 GA)	22,9 (16,2 - 30,3)		8 (4,3 - 13,3)
Doğrulanmış objektif yanıt	%20		%8,8
(%95 GA)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	25,2 (2,9 - 30,4)		8,4 ($1,4^{+}$ - 18^{+})
Progresyonsuz sağkalım			
24 aylık oran (%95 GA)	15,6 (9,7 - 22,7)		Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.
Güncellenmiş Analiz Minimum takip: **62,6 ay**			
Genel Sağkalım			
Olaylar	118 (%87,4)		133 (%97,1)
Tehlike oranı %95 GA	0,62 (0,48 - 0,79)		
60 aylık oran (%95 GA)	12,3 (7,4 - 18,5)		3,6 (1,4 - 7,8)
Doğrulanmış objektif yanıt	%20		%8,8
(%95 CI)	(13,6 - 27,7)		(4,6 - 14,8)
Medyan yanıt süresi			
Ay (aralık)	25,2 (2,9 - 70,6+)		7,5 (0+ - 18+)
Progresyonsuz sağkalım			
60 aylık oran (%95 GA)	9,4 (4,8 - 15,8)		Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.

[a] Dosetaksele randomize edilmiş olan altı hasta (%4) herhangi bir anda nivolumab tedavisi almak üzere çaprazlanmıştır.
"+" Gizlenmiş bir gözlemi gösterir.

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

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

koymuştur. PFS ölçümü, RECIST, versiyon 1.1 ile gerçekleştirilmiştir. Tahmini 1 yıllık sağkalım oranı %41 olarak belirlenmiştir.

Tek kollu faz 2 çalışma (CA209171)
CA209171 çalışması, daha önce tedavi görmüş lokal ileri veya metastatik skuamöz KHDAK'li hastalarda nivolumab monoterapisini değerlendiren tek kollu, açık etiketli bir çalışmaydı.

Güvenlilik birincil sonlanma noktası ve etkililik ikincil sonlanma noktasıydı. Tedavi edilen 811 hastadan 103'ünün (%13) ECOG performans skoru 2 idi, hastaların 686'i (%85) < 75 yaşındaydı ve 125'i (%15) ≥ 75 yaşındaydı. Tedavi edilen tüm hastalarda herhangi bir yeni güvenlilik sinyali tanımlanmazken, nivolumabın genel güvenlik profili alt gruplar arasında benzerdi. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR'ye dayalı etkililik sonuçları aşağıdaki Tablo 20'de sunulmaktadır.

Tablo 20: Değerlendirilebilir yanıta sahip hastalara dayalı ORR– toplam ve alt gruba göre (CA209171)

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

[a] doğrulanmış ve teyit edilmemiş yanıtları içerir, taramalar yalnızca 8/9. hafta ve 52. haftada zorunluydu
[b] CR+PR, Clopper and Pearson yöntemine dayalı güven aralığı

Non-skuamöz KHDAK

Dosetaksel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 çalışma (CA209057)
Nivolumab 3 mg/kg'nin lokal ileri veya metastatik non-skuamöz KHDAK tedavisinde tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209057) değerlendirilmiştir. Çalışmaya idame tedavisini de içerebilen bir kür ikili platin bazlı kemoterapi rejimi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu yaşayan ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan hastalar (18 yaş ve üstü) dahil edilmiştir. Bilinen EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonuna sahip hastalarda bir ilave TKI tedavisi basamağına izin verilmiştir. Hastalar tümör PD-L1 durumundan bağımsız şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Aktif otoimmün hastalık, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı veya aktif beyin metastazları görülen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tedavi uygulanmış ve kortikosteroidleri bırakmış ya da stabil veya azalan günlük ≤ 10 mg prednizon eşdeğeri dozları almakta olan beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıca dönmüş olmaları durumunda uygun kabul edilmiştir.

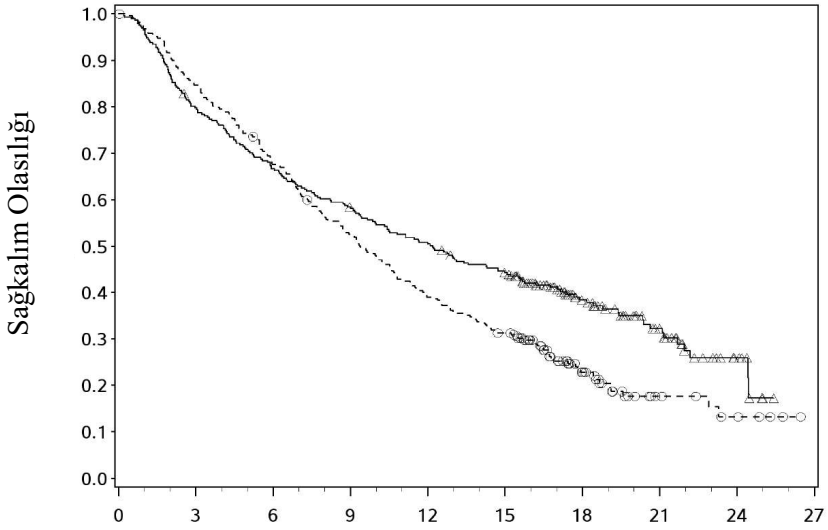
Toplam 582 hasta her 2 haftada bir 60 dakika sürede intravenöz yolla uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n=292) veya her 3 haftada bir 75 mg/m^2 dozunda dosetaksel (n=290) almak üzere randomize edilmiştir. Klinik fayda gözlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir.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

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

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

OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 14'te gösterilmektedir.

Şekil 14: Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209057)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

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

- - -❍ Dosetaksel (olaylar: 223/290), medyan ve %95 GA: 9,36 (8,05 - 10,68)
——Δ—— Nivolumab 3 mg/kg (olaylar:190/292), medyan ve %95 GA: 12,19 (9,66 - 14,98)

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

Etkililik sonuçları Tablo 21'de sunulmaktadır.

Tablo 21: Etkililik sonuçları (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	**dosetaksel (n = 290)**
Önceden belirlenmiş ara analiz Minimum takip: 13,2 ay		
Genel sağkalım		
Olaylar	190 (%65,1)	223 (%76,9)
Tehlike oranı[a]	0,73	
(%95,92 GA)	(0,59 - 0,89)	
p değeri[b]	0,0015	
Medyan (%95 GA) ay	12,19 (9,66 - 14,98)	9,36 (8,05 - 10,68)
12 aylık oran (%95 GA)	50,5 (44,6 - 56,1)	39 (33,3 - 44,6)
Doğrulanmış objektif yanıt	56 (%19,2)	36 (%12,4)
(%95 GA)	(14,8 - 24,2)	(8,8 - 16,8)
Olasılık oranı (%95 GA)	1,68 (1,07 - 2,64)	
p değeri	0,0246	
Tam yanıt (CR)	4 (%1,4)	1 (%0,3)
Kısmi yanıt (PR)	52 (%17,8)	35 (%12,1)
Stabil hastalık (SD)	74 (%25,3)	122 (%42,1)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,15 (1,8 - 22,6^{+})	5,55 (1,2^{+} - 15,2^{+})
Yanıt elde edilene kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,1 (1,2 - 8,6)	2,61 (1,4 - 6,3)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	234 (%80,1)	245 (%84,5)
Tehlike oranı	0,92	
%95 GA	(0,77 - 1,11)	
p değeri	0,3932	
Medyan(%95 GA) (ay)	2,33 (2,17 - 3,32)	4,21 (3,45 - 4,86)
12 aylık oran (%95 GA)	18,5 (14,1 - 23,4)	8,1 (5,1 - 12)
Güncellenmiş analiz Minimum takip: 24,2 ay		
Genel sağkalım[c]		
Olaylar	228 (%78,1)	247 (%85,1)
Tehlike oranı[a]	0,75	
(%95 GA)	(0,63 - 0,91)	
24 aylık oran (%95 GA)	28,7 (23,6 - 34)	15,8 (11,9 - 20,3)
Doğrulanmış objektif yanıt	%19,2	%12,4
(%95 GA)	(14,8 - 24,2)	(8,8 - 16,8)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,2 (1,8 - 33,7^{+})	5,6 (1,2^{+} - 16,8)
Progresyonsuz sağkalım		
24 aylık oran (%95 GA)	11,9 (8,3 - 16,2)	1 (0,2 - 3,3)
Güncellenmiş Analiz Minimum takip: **62,7 ay**		
Genel Sağkalım		
Olaylar	250 (%85,6)	279 (%96,2)
Tehlike oranı	0,70	
%95 GA	(0,58 – 0,83)	

60 aylık oran (%95 GA)	14 (10,2 – 18,3)	2,1 (0,9 – 4,4)
Doğrulanmış objektif yanıt	%19,5	%12,4
(% 95 CI)	(15,1 - 24,5)	(8,8 - 16,8)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	17,2 (1,8 - 70,4+)	5,6 (0+ - 33,4)
Progresyonsuz sağkalım		
60 aylık oran (%95 GA)	7,5 (4,5 – 11,4)	Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.

[a] Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modelinden türetilmiştir.

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

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

"+" Gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

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

Önceden belirlenmiş tüm düzeylerde tümör PD-L1 ekspresyonu sergileyen nivolumab grubu hastaları dosetaksel grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek iyileşmiş sağkalım olasılığı ortaya koymuştur, tümör PD-L1 ekspresyonu düşük olan veya hiç olmayan hastalarda ise sağkalımın dosetaksel ile benzer olduğu görülmüştür. ORR açısından bakıldığında, PD-L1 ekspresyonunun artmasıyla birlikte daha fazla ORR gözlenmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırılabilir şekilde, medyan yanıt süresinin PD-L1 ekspresyonu görülmeyen hastalarda (5,6 aya karşılık 18,3 ay) ve PD-L1 ekspresyonu görülenlerde (5,6 aya karşılık 16 ay) dosetaksele kıyasla nivolumabla artmış olduğu gözlenmiştir. Tablo 22'de tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR ve OS sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 22: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR ve OS (CA209057)

PD-L1 Ekspresyonu	nivolumab	dosetaksel	
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre ORR Minimum takip: 13,2 ay			
			Olasılık Oranı (%95 GA)
< %1	10/108 (%9,3) %95 GA: 4,5 - 16,4	15/101 (%14,9) %95 GA: 8,6 - 23,3	0,59 (0,22 - 1,48)
≥ %1	38/123 (%30,9) %95 GA: 22,9 - 39,9	15/123 (%12,2) %95 GA: 7 - 19,3	3,22 (1,6 - 6,71)
≥ %1 ila < %10[a]	6/37 (%16,2) %95 GA: 6,2 - 32	5/ 44 (%11,4) %95 GA: 3,8 - 24,6	1,51 (0,35 - 6,85)
≥ %10 ila < %50[a]	5/20 (%25) %95 GA: 8,7 - 49,1	7/33 (%21,2) %95 GA: 9 - 38,9	1.24 (0,26 - 5,48)
≥ %50[a]	27/66 (%40,9) %95 GA: 29 - 53,7	3/46 (%6,5) %95 GA: 1,4 - 17,9	9,92 (2,68 - 54,09)
Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre genel sağkalım (OS) Minimum takip: 13,2 ay **Olay sayısı (hasta sayısı)** **Basamaklandırılmamış** **Tehlike Oranı (%95 GA)**			
< %1	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66 - 1,24)
≥ %1	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43 - 0,82)
≥ %1 ila < %10[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79 - 2,24)
≥ %10 ila < %50[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,3 - 1,23)
≥ %50[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,2 - 0,53)
Güncellenmiş analiz Minimum takip: 24,2 ay			
< %1	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67 - 1,22)
≥ %1	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47 - 0,83)
Güncellenmiş analiz Minimum takip: 62,7 ay			
< %1	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66 - 1,16)
≥ %1	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42 - 0,73)

[a] Post-hoc analiz; alt grupların örnek grubu boyutu küçük olduğundan ve analizin yapılmış olduğu tarihte PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini %10 veya %50'lik ekspresyon düzeylerinde analitik olarak valide edilmiş olmadığından, sonuçlar dikkatli şekilde yorumlanmalıdır.

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

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

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

Rezeke Edilebilir Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin (KHDAK) Neoadjuvan Tedavisi

Checkmate-816, rezeke edilebilir KHDAK'li hastalarda yapılan randomize, açık etiketli bir çalışmaydı. Çalışma, rezeke edilebilir, histolojik olarak doğrulanmış Evre IB, Evre II veya Evre IIIA (≥ 4 cm) KHDAK (Amerikan Ortak Kanser Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (AJCC/UICC) evreleme kriterleri 7. Baskıya göre), ECOG performans durumu 0 veya 1 ve ölçülebilir hastalığa (RECIST sürüm 1.1'e göre) sahip hastaları içermiştir. Rezeke edilemeyen veya metastatik KHDAK, bilinen EGFR mutasyonları veya ALK translokasyonları, Derece 2 veya daha yüksek periferik nöropati, aktif otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi koşullara sahip hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur.

Hastalar aşağıdakilerden birini alacak şekilde randomize edilmiştir:

- 3 küre kadar her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 360 mg OPDIVO ve intravenöz olarak uygulanan platin bazlı ikili kemoterapi veya
- Karşı kolda 3 küre kadar her 3 haftada bir uygulanan platin bazlı ikili kemoterapi.

Platin bazlı ikili kemoterapi paklitaksel 175 mg/m^2 veya 200 mg/m^2 ve karboplatin EAA 5 veya EAA 6 (herhangi bir histoloji); pemetrekset 500 mg/m^2 ve sisplatin 75 mg/m^2 (skuamöz olmayan histoloji) veya gemsitabin 1000 mg/m^2 veya 1250 mg/m^2 ve sisplatin 75 mg/m^2 (skuamöz histoloji) seçeneklerini içermiştir. Platin bazlı ikili kemoterapi kolunda, iki ilave tedavi rejimi seçeneği vinorelbin 25 mg/m^2 veya 30 mg/m^2 ve sisplatin 75 mg/m^2 ya da dosetaksel 60 mg/m^2 veya 75 mg/m^2 ve sisplatin 75 mg/m^2 (herhangi bir histoloji) olmuştur.

Randomizasyon için basamaklandırma faktörleri, tümör PD-L1 ekspresyon seviyesi (≥ %1'e karşı < %1 veya ölçülemeyen), hastalık evresi (IB/II'ye karşı IIIA) ve cinsiyetti (erkek ve kadın). Tümör değerlendirmeleri başlangıçta, ameliyattan sonraki 14 gün içinde, ameliyattan sonra 2 yıl boyunca 12 haftada bir, daha sonra 3 yıl boyunca 6 ayda bir ve hastalık nüksüne veya progresyonuna kadar 5 yıl boyunca her yıl gerçekleştirilmiştir. Başlıca etkililik sonuç ölçütleri, BICR değerlendirmesine dayalı olaysız sağkalım (EFS) ve körlenmiş bağımsız patoloji incelemesi (BIPR) ile değerlendirildiği üzere patolojik tam yanıt (pCR) idi. İlave etkililik sonuç ölçütleri OS'yi içermiştir.

Toplam 358 hasta, platin bazlı ikili kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO (n=179) veya platin bazlı ikili kemoterapi (n=179) almak üzere randomize edilmiştir. Medyan yaş 65 yıl olurken (aralık: 34 ila 84) hastaların %51'i ≥ 65 yaş ve %7'si ≥ 75 yaş, %50'si Asyalı, %47'si Beyaz Irk, %2'si Siyahi ve %71'i erkekti. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%67) veya 1 (%33) idi; hastaların %50'sinde PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan tümörler vardı; %35'inde evre IB/II ve %64'ünde evre IIIA hastalık vardı; %51'inde skuamöz histolojili tümörler ve %49'unda skuamöz olmayan histolojili tümörler vardı ve %89'u geçmişte/halen sigara içiyordu.

Platin bazlı ikili kemoterapiyle kombinasyon halinde OPDIVO kolundaki hastaların %83'ü, karşı kolda ise platin bazlı ikili kemoterapi alan hastaların %75'ine kıyasla kesin cerrahi geçirmiştir.

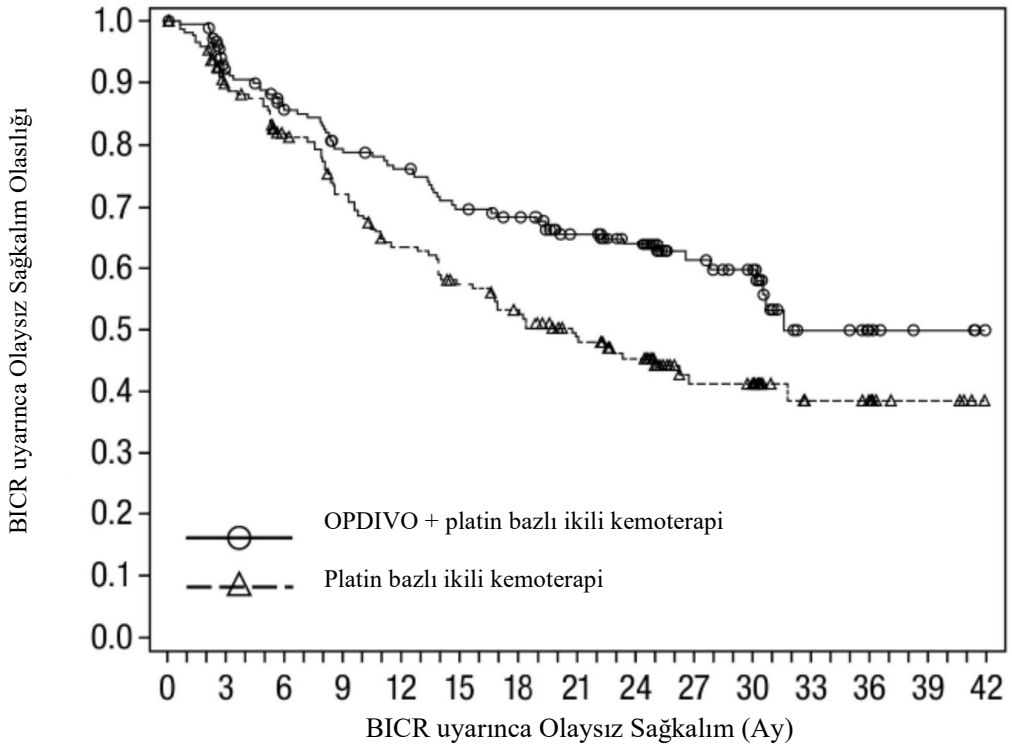
Çalışma, EFS ve pCR'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Etkililik sonuçları Tablo 23 ve Şekil 15'te sunulmaktadır.

Tablo 23: Etkililik Sonuçları – Checkmate-816

	OPDIVO ve Platin Bazı İkili Kemoterapi (n=179)	**Platin Bazı İkili Kemoterapi (n=179)**
BICR uyarınca Olaysız Sağkalım (EFS)		
Olaylar (%)	64 (35,8)	87 (48,6)
Medyan (ay)[a] (%95 GA)	31,6 (30,2 -NR)	20,8 (14 - 26,7)
Tehlike Oranı[b] (%95 GA)	0,63 (0,45 - 0,87)	
Basamaklandırılmış log-sıra p-değeri[c]	0,0052	
BIPR uyarınca Patolojik Tam yanıt (pCR)		
pCR'li hasta sayısı	43	4
pCR Oranı (%), (%95 GA)[d]	24 (18-31)	2,2 (0,5-5,6)
Tahmini tedavi farkı (%95 GA)[e]	21,6 (15,1-28,2)	
p-değeri[f]	< 0,0001	

EFS için minimum takip süresi 21 ay olmuştur.
[a] Kaplan-Meier tahmini.
[b] Basamaklandırılmış Cox orantısal tehlike modeline dayanır.
[c] Basamaklandırılmış log-sıra testine dayanır. İstatistiksel önem sınırı: p-değeri < 0,0262.
[d] Clopper ve Pearson yöntemine dayanır.
[e] Ağırlık için Cochran-Mantel-Haenszel yöntemine dayalı basamağa göre ayarlanmış fark.
[f] Basamaklandırılmış CMH testinden.

Şekil 15: Olaysız Sağkalım– Checkmate-816



Riskli Hasta Sayısı

OPDIVO + platin bazlı ikili kemoterapi
179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Platin bazlı ikili kemoterapi
179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

EFS analizi sırasında, hastaların %26'sı ölmüştür. OS için önceden belirlenmiş bir ara analiz, istatistiksel anlamlılık sınırını geçmeyen 0,57'lik bir HR (%95 GA: 0,38 - 0,87) ile sonuçlanmıştır.

Malign plevral mezotelyoma

Kemoterapiye karşı ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabın araştırıldığı randomize faz 3 çalışma (CA209743)
Her 6 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 2 haftada bir 3 mg/kg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir (CA209743). Çalışma, histolojik olarak teyit edilmiş ve daha önce tedavi edilmemiş epiteloid veya epiteloid olmayan histolojiye sahip malign plevral mezotelyoma bulunan, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan ve ilk çalışma tedavisinden önceki 14 gün içinde palyatif radyoterapi uygulanmamış hastaları (18 yaş veya üzeri) içermiştir. Hastalar, tümör PD-L1 durumlarına bakılmaksızın çalışmaya kaydedilmiştir.

Primitif peritoneal, perikardiyal, testis veya tunika vajinalis mezotelyoması, interstisyel akciğer hastalığı, aktif otoimmün hastalığı, sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi koşullar ve beyin metastazı olan hastalar (cerrahi olarak rezeke edilmedikçe veya stereotaksik radyoterapi ile tedavi edilmedikçe ve çalışmaya dahil edilmeden önceki 3 ay içinde herhangi bir gelişme olmadıkça) çalışmaya dahil edilmemiştir. Randomizasyon, histolojiye (epitelioide karşı sarkomatoid veya karışık histoloji alt tipleri) ve cinsiyete (erkek ve kadın) göre basamaklandırılmıştır.

Toplam 605 hasta, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab (n = 303) veya kemoterapi (n = 302) almak üzere randomize edilmiştir. İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolundaki hastalar, 2 yıla kadar 6 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde her 2 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 3mg/kg nivolumab almıştır. Kemoterapi kolundaki hastalar 6 küre kadar kemoterapi almıştır (her kür 21 gündü). Kemoterapi sisplatin 75 mg/m^2 ve pemetrekset 500 mg/m^2 veya karboplatin 5 EAA ve pemetrekset 500 mg/m^2 terapilerini içermiştir.

Tedavi, hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar devam etmiştir. Hasta klinik olarak stabilse ve araştırmacı tarafından klinik fayda sağladığı kabul edilirse, hastalığın ilerlemesinden sonra tedaviye izin verilmiştir. İpilimumab'a atfedilen bir advers reaksiyon nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan hastaların nivolumab monoterapisine devam etmesine izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri, çalışma tedavisinin ilk dozundan sonra ilk 12 ay boyunca 6 haftada bir, daha sonra hastalık progresyonuna veya çalışma tedavisi kesilene kadar her 12 haftada bir yapılmıştır.

CA209743 başlangıç özellikleri genel olarak tüm tedavi gruplarında dengeliydi. Medyan yaş 69 (aralık: 25-89) olup, hastaların %72'si ≥ 65 ve %26'sı ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu beyaz (%85) ve erkekti (%77). Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%40) veya 1 (%60),

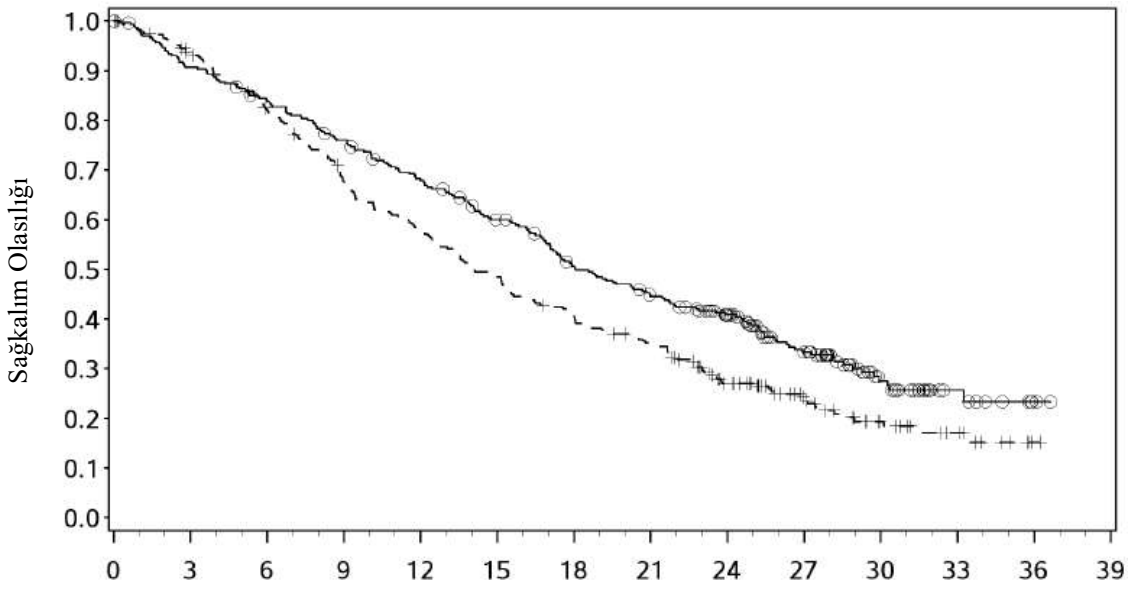
hastaların %80'inde PD-L1 ≥ %1 ve hastaların %20'sinde PD-L1 < %1 idi, % 75'inde epiteloid ve %25'inde epiteloid olmayan histoloji mevcuttu.

CA209743 primer etkililik sonuç ölçümü OS idi. Kilit ikincil etkililik sonlanım noktaları, plevral mezotelyoma için modifiye RECIST kriterleri kullanılarak Körlenmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile belirlenen PFS, ORR ve yanıt süresiydi. Bu ikincil sonlanım noktaları için tanımlayıcı analizler Tablo 24'te sunulmuştur.

Çalışma, 419 olay gözlemlendiğinde (nihai analiz için planlanan olay sayısının %89'u) önceden belirlenmiş ara analizde kemoterapiye kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab koluna randomize edilen hastalarda OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. OS için minimum takip süresi 22 aydı.

Etkililik sonuçları Şekil 16 ve Tablo 24'te gösterilmektedir.

Şekil 16: OS'nin Kaplan-Meier eğrileri (CA209743)



Risk Altındaki Hasta Sayısı

Nivolumab + ipilimumab													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Kemoterapi													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

--○-- Nivolumab + ipilimumab (olaylar: 200/303), medyan ve %95 GA: 18,07 (16,82-21,45)
---+-- Kemoterapi (olaylar: 219/302), medyan ve %95 GA: 14,09 (12,45-16,23)

Tablo 24: Etkililik sonuçları (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	**kemoterapi (n = 302)**
Genel Sağkalım		
	200 (%66)	219 (%73)
Risk oranı (%96,6 GA)[a]	0,74 (0,60-0,91)	
Basamaklandırılmış log-sıralı p- değeri[b]	0,002	
Medyan (ay)[c] (%95 GA)	18,1 (16,8-21,5)	14,1 (12,5-16,2)
24 ayda oran (%95 GA)[c]	%41 (35,1-46,5)	%27 (21,9-32,4)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar	218 (%72)	209 (%69)
Risk oranı (%95 GA) [bir]	1 (0,82-1,21)	
Medyan (ay)[c] (%95GA)	6,8 (5,6-7,4)	7,2 (6,9-8,1)
Genel yanıt oranı	%40	%43
(%95 GA)	(34,1-45,4)	(37,1-48,5)
Tam yanıt (CR)	%1,7	0
Kısmi yanıt (PR)	%38	%43
Yanıt süresi		
Medyan (ay)[c] (%95 GA)	11 (8,1-16,5)	6,7 (5,3-7,1)

[a] Basamaklandırılmış Cox orantılı tehlike modeli.
[b] p değeri, bu ara analiz için tahsis edilen 0,0345 alfa ile karşılaştırılır.
[c] Kaplan-Meier tahmini.

Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %44,2 ve %40,7'si daha sonra sistemik tedavi almıştır. Kombinasyon ve kemoterapi kollarındaki hastaların sırasıyla %3,3 ve %20,2'si daha sonra immünoterapi (anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti - CTLA - 4 dahil) almıştır.

Tablo 25'te, önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde histolojiye göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 25: Histolojiye göre etkililik sonuçları (CA209743)

	Epiteloid (n = 471)		**Epiteloid olmayan (n = 134)**	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	**kemoterapi (n = 235)**	**nivolumab + ipilimumab (n = 67)**	**kemoterapi (n = 67)**
Genel sağkalım				
Olaylar	157	164	43	55
Risk oranı (%95 GA)[a]	0,85 (0,68- 1,06)		0,46 (0,31-0,70)	
Medyan (ay) (%95 GA)	18,73 (17,05-21,72)	16,23 (14,09-19,15)	16,89 (11,83-25,20)	8,80 (7,62-11,76)
24 ayda oran (%95 GA)	41,2 (34,7-47,6)	31,8 (25,7-38,1)	39,5 (27,5-51,2)	9,7 (3,8-18,9)
Progresyonsuz sağkalım				
Risk oranı (%95 GA)[a]	1,14 (0,92- 1,41)		0,58 (0,38-0,90)	

Medyan (ay) (%95 GA)	6,18 (5,49-7,03)	7,66 (7,03-8,31)	8,31 (3,84-11,01)	5,59 (5,13-7,16)
Genel yanıt oranı	%38,6	%47,2	%43,3	%26,9
(%95 GA)[b]	(32,3-45,1)	(40,7-53,8)	(31,2-56)	(16,8-39,1)
Yanıt süresi	8,44	6,83	24,02	4,21
Medyan (ay) (%95 GA)[c]	(7,16-14,59)	(5,59-7,13)	(8,31-NA)	(2,79-7,03)

[a] Basamaklandırılmamış Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı.
[b] Clopper ve Pearson yöntemine dayalı güven aralığı
[c] Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan medyan

Tablo 26'da, önceden belirlenmiş alt grup analizlerinde başlangıç tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS, PFS ve ORR etkililik sonuçları özetlenmektedir.

Tablo 26: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik sonuçları (CA209743)

	PD-L1 < %1 (n = 135)		**PD-L1 ≥ %1 (n = 451)**	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	**kemoterapi (n = 78)**	**nivolumab + ipilimumab (n = 232)**	**kemoterapi (n = 219)**
Genel sağkalım				
Olaylar	40	58	150	157
Risk oranı (%95 GA)[a]	0,94 (0,62-1,40)		0,69 (0,55-0,87)	
Medyan (ay) (%95 GA) [b]	17,3 (10,1-24,3)	16,5 (13,4-20,5)	18 (16,8-21,5)	13,3 (11,6-15,4)
24 ayda oran (%95 GA)	38,7 (25,9-51,3)	24,6 (15,5-35)	40,8 (34,3-47,2)	28,3 (22,1-34,7)
Progresyonsuz sağkalım				
Risk oranı (%95 GA)[a]	1,79 (1,21-2,64)		0,81 (0,64-1,01)	
Medyan (ay) (%95 GA) [b]	4,1 (2,7-5,6)	8,3 (7-11,1)	7 (5,8-8,5)	7,1 (6,2-7,6)
Genel yanıt oranı	%21,1	%38,5	%43,5	%44,3
(%95 GA) [c]	(11,4-33,9)	(27,7-50,2)	(37,1-50,2)	(37,6-51,1)

[a] Basamaklandırılmamış Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı.
[b] Kaplan- Meier yöntemi kullanılarak hesaplanlanan medyan.
[c] Clopper ve Pearson yöntemine dayalı güven aralığı.

CA209743 çalışmasına 75 yaş ve üzeri toplam 157 MPM hastası kaydedilmiştir (ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 78 ve kemoterapi kolunda 79). Bu çalışma alt grubunda kemoterapiye kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda OS'de 1,02'lik risk oranı (% 95 GA: 0,70-1,48) gözlenmiştir. İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab alan tüm hastalara kıyasla 75 yaş ve üstü hastalarda daha yüksek ciddi advers reaksiyon ve advers reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi bırakma oranı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Ancak, bu alt grup analizinin keşifsel doğası nedeniyle, kesin sonuçlara varılamaz.

Renal Hücreli Karsinom

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

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

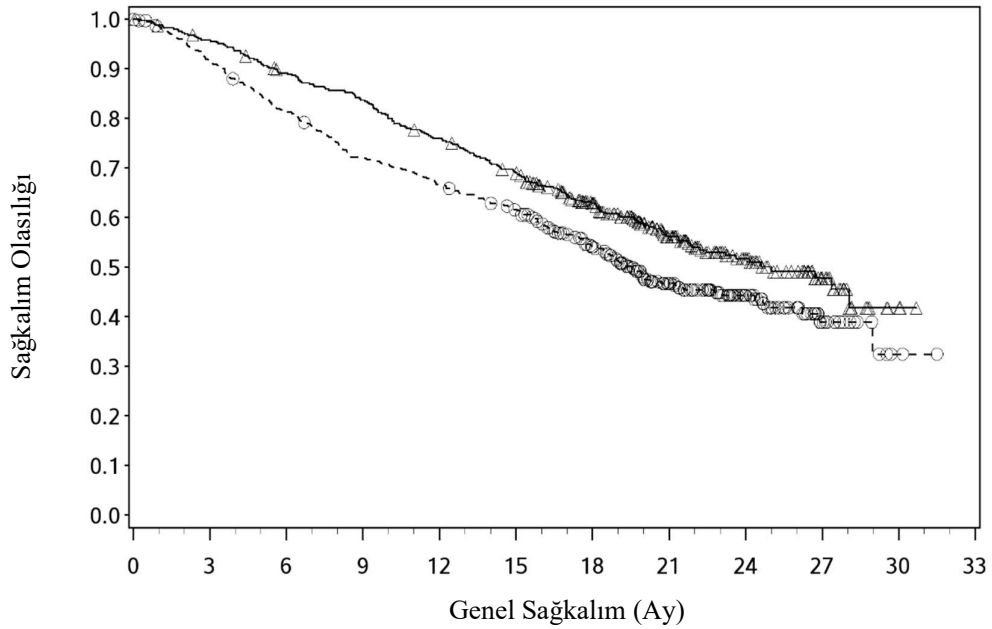
Toplamda 821 hasta, her 2 haftada bir 60 dakikada intravenöz yoldan uygulanan nivolumab 3 mg/kg (n=410) ya da günlük oral yoldan uygulanan everolimus (n=411) 10 mg alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi, klinik yarar gözlendiği sürece veya tedavi hasta tarafından tolere edilemez hale gelene kadar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

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

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

Hastaların %44'ünde progresyon sonrasında nivolumaba devam edilmiştir. OS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 17'de gösterilmiştir.

Şekil 17: Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209025)



Risk altında olan Hasta Sayısı

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

Nivolumab 3 mg/kg (olaylar: 183/410), medyan ve %95 GA: 25 (21,75 - T.E.)

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

Çalışmada, 398 olay gözlendiğinde (final analiz için planlanan olay sayısının %70'i) yapılan ön tanımlı ara analizde everolimusa kıyasla nivolumaba randomize edilen hastalar için istatistiksel olarak anlamlı OS iyileşmesi görülmüştür (Tablo 21 ve Şekil 14). OS yararı, tümör PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak gözlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27: **Etkililik sonuçları (CA209025)**

Genel sağkalım(OS)	**nivolumab (n = 410)**		**everolimus (n = 411)**
Olaylar	183 (%45)		215 (%52)
Risk oranı		0,73	
%98,52 GA		(0,57 - 0,93)	
p-değeri		0,0018	
Medyan (%95 GA)	25 (21,7 - TE)		19,6 (17,6 - 23,1)
Oran (%95 GA)			
(6 ayda)	89,2 (85,7 - 91,8)		81,2 (77 - 84,7)
(12 ayda)	76 (71,5 - 79,9)		66,7 (61,8 - 71)

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

TE = Tahmin edilemeyen
"+" = Gizlenmiş bir gözlemi belirtmektedir.

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

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

Sunitinibe karşı ipilimumabla kombinasyon halinde nivolumabla randomize faz 3 çalışma (CA209214)
İleri evre/metastatik RHK tedavisi için ipilimumab 1 mg/kg ile kombinasyon halinde nivolumab 3 mg/kg'nin güvenliliği ve etkililiği faz 3, randomize, açık etiketli bir çalışmada (CA209214) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önce tedavi edilmemiş, berrak hücreli komponenti olan ileri evre veya metastatik renal hücreli karsinom hastaları dahil edilmiştir (18 yaş ve üzeri). Primer etkililik popülasyonu, Uluslararası Metastatik RHK Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) kriterlerine göre en az 1 veya daha fazla prognostik risk faktörü olan orta/kötü riskli hastaları içermiştir (ilk renal hücreli karsinom teşhisi zamanından randomizasyona kadar bir yıldan az, Karnofsky performans durumu <% 80, normal alt sınırdan daha düşük hemoglobin, 10 mg/dL'den yüksek kalsiyum, normal üst sınırdan yüksek trombosit

sayımı ve normal üst sınırdan yüksek mutlak nötrofil sayımı). Hastalar bu çalışmaya tümör PD-L1 durumlarından bağımsız olarak dahil edilmiştir. Karnofsky performans durumunun <% 70 olduğu ve herhangi bir geçmiş veya mevcut beyin metastazı olan, aktif otoimmün hastalığa sahip veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi koşulları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar IMDC prognostik skoru ve bölgeye göre basamaklandırılmıştır.

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

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

Orta/kötü riskli hastalardan elde edilen etkililik sonuçları Tablo 28'de (minimum 17,5 aylık takip ve minimum 60 aylık takiple primer analiz) ve Şekil 18'de (minimum 60 aylık takip) gösterilmektedir.

Minimum 60 aylık takiple yapılan tanımlayıcı analizden elde edilen OS sonuçları, orijinal primer analizden elde edilen sonuçlarla uyumlu idi.

Tablo 28 : **Orta/kötü riskli hastalarda etkililik sonuçları (CA209214)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	**sunitinib (n = 422)**
Primer analiz* Minimum takip: 17,5 ay		
Genel sağkalım		
Olaylar	140 (%33)	188 (%45)
Risk oranı[a]	0,63	
%99,8 GA	(0,44- 0,89)	
P değeri[b, c]	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)	NE (28,2-NE)	25,9 (22,1- NE)
Oran (%95 GA)		
6. ayda	89,5 (86,1- 92,1)	86,2 (82,4- 89,1)

12. ayda	80,1 (75,9-83,6)		72,1 (67,4-76,2)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	228 (%53,6)		228 (%54)
Risk oranı[a]		0,82	
%99,1 GA		(0,64-1,05)	
P değeri[b,h]		0,0331	
Medyan (%95 GA)	11,6 (8,71-15,51)		8,4 (7,03-10,81)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	177 (%41,6)		112 (%26,5)
(%95 GA)	(36,9-46,5)		(22,4-31)
ORR farkı (%95 GA)[d]		16 (9,8- 22,2)	
P değeri[e,f]		< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	40 (%9,4)		5 (%1,2)
Kısmi yanıt (PR)	137 (%32,2)		107 (%25,4)
Stabil hastalık (SD)	133 (%31,3)		188 (%44,5)
Medyan yanıt süresi[g]			
Ay (aralık)	NE ($1,4^{+}$-$25,5^{+}$)		18,17 ($1,3^{+}$-$23,6^{+}$)
Yanıta kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,8 (0,9-11,3)		3 (0,6-15)
Güncellenmiş analiz* Minimum takip: 60 ay			
Genel sağkalım			
Olaylar	242 (%57)		282 (%67)
Risk oranı[a]		0,68	
%95 GA		(0,58- 0,81)	
Medyan (%95 GA)	46,95 (35,35-57,43)		26,64 (22,08- 33,54)
Oran (%95 GA)			
24. ayda	66,3 (61,5-70,6)		52,4 (47,4-57,1)
36. ayda	54,6 (49,7-59,3)		43,7 (38,7-48,5)
48. ayda	49,9 (44,9-54,6)		35,8 (31,1-40,5)
60. ayda	43 (38,1-47,7)		31,3 (26,8-35,9)
Progresyonsuz sağkalım			
Olaylar	245 (%57,6)		253 (%60)
Risk oranı[a]		0,73	
%95 GA		(0,61-0,87)	
Medyan (%95 GA)	11,6 (8,44-16,63)		8,3 (7,03-10,41)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	179 (%42,1)		113 (%26,8)
(%95 GA)	(37,4-47)		(22,6-31,3)
ORR farkı (%95 GA)[d]		16,2 (10- 22,5)	
Tam yanıt (CR)	48 (%11,3)		9 (%2,1)
Kısmi yanıt (PR)	131 (%30,8)		104 (%24,6)
Stabil hastalık (SD)	131 (%30,8)		187 (%44,3)
Medyan yanıt süresi[g]			
Ay (aralık)	NE (50,89-NE)		19,38 (15,38-25,10)
Yanıta kadar geçen medyan süre			
Ay (aralık)	2,8 (0,9-35)		3,1 (0,6-23,6)

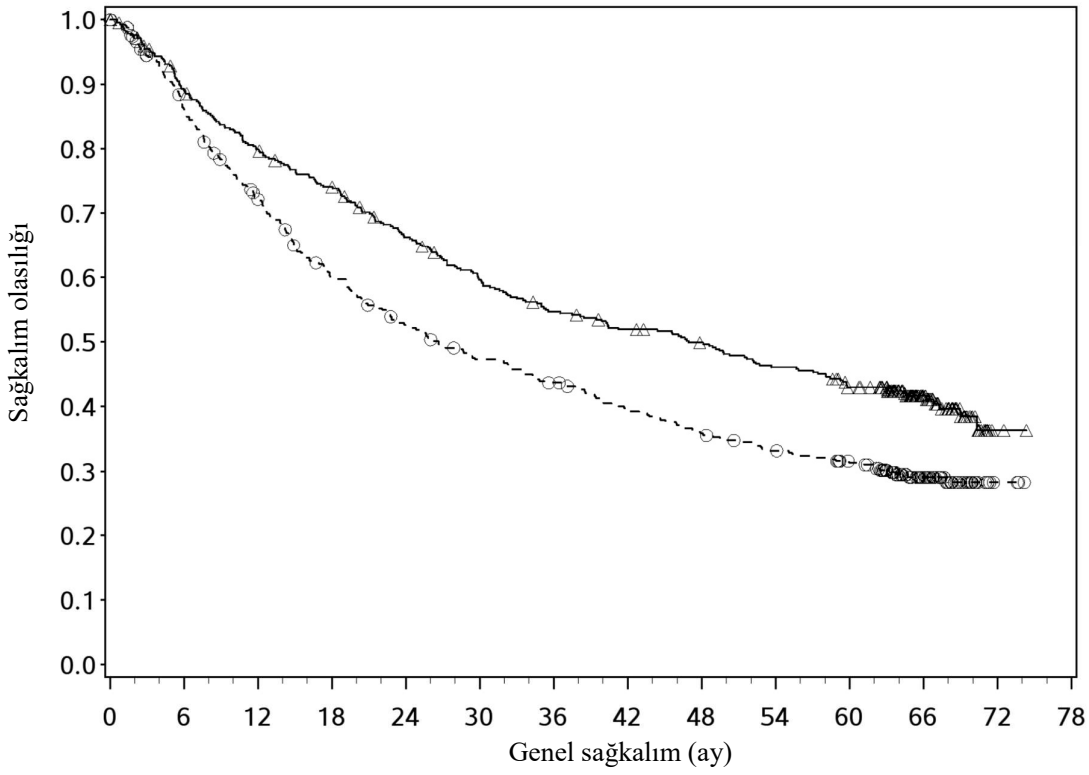
[a] Basamaklandırılmış orantısal tehlike modeline dayanır.

[b] Basamaklandırılmış log-sıra testine dayanır.

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

[d] Basamağa göre ayarlanmış fark.
[e] Basamaklandırılmış DerSimonian-Laird testine dayanır.
[f] İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,001 ile karşılaştırılmıştır.
[g] Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.
[h] İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için p değeri alfa 0,009 ile karşılaştırılmıştır.
"+"gizlenmiş gözlemi ifade eder.
NE = hesaplanamaz
*26 Şubat 2021 veri kesim tarihine dayalı tanımlayıcı analiz

Şekil 18: Orta/kötü riskli hastalarda OS için Kaplan-Meier eğrileri (CA209214) - Minimum 60 aylık takip



Risk altındaki hasta sayısı

Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

Nivolumab + ipilimumab (olaylar: 242/425), medyan ve %95 GA: 46,95 (35,35-57,43)

Sunitinib (olaylar: 282/422), medyan ve %95 GA: 26,64 (22,08-33,54)

Tüm hastalar minimum 24 ay süreyle takip edildiğinde güncellenmiş bir tanımlayıcı OS analizi yapılmıştır. Bu analiz sırasında, kombinasyon kolunda 166/425 olay ve sunitinib kolunda 209/422 olay ile HR 0,66 (%99,8 GA 0,48-0,91) idi. Orta/kötü riskli hastalarda, tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız şekilde sunitinib koluna kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için OS yararı gözlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu ≥%1 olan hastalarda ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için medyan OS'ye erişilmemiş ve sunitinib kolu için 19,61 ay olmuştur (HR=0,52; %95 GA: 0,34-0,78). Tümör PD L1 ekpsresyonu <%1 olan hastalarda, medyan OS ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab için 34,7 ay iken sunitinib kolunda 32,2 ay olmuştur (HR=0,70; %95 GA: 0,54-0,92).

CA209214 çalışmasında ayrıca IMDC kriterlerine göre iyi riskli 249 hasta nivolumab artı ipilimumab (n = 125) veya sunitinib (n = 124) kollarına randomize edilmiştir. Bu hastalar primer etkililik popülasyonunun bir parçası olarak değerlendirilmemiştir. 24 aylık takipte sunitinibe kıyasla nivolumab artı ipilimumab alan iyi riskli hastalarda OS için risk oranı 1,13 (%95 GA: 0,64-1,99; p = 0,6710) idi. 60 aylık takipte OS için HR 0,94 idi (%95 GA: 0,65-1,37).

Birinci basamak RHK'de sadece berrak hücreli olmayan histolojiye sahip hastalarda ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabın kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.
≥75 yaşındaki hastalar CA209214'teki tüm orta/kötü riskli hastaların %8'ini temsil etmiştir ve nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu, minimum 17,5 aylık takiple bu alt grupta toplamda genel popülasyona kıyasla OS sonuçları üzerinde sayısal olarak daha az etki göstermiştir (HR 0,97, %95 GA: 0,48-1,95). Bu alt grubun küçük olmasından dolayı, bu verilerden kesin bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Sunitinibe karşı kabozantinib ile kombinasyon haline nivolumabın randomize faz 3 çalışması (CA2099ER)
İlerlemiş/metastatik RHK'nın birinci basamak tedavisinde 40 mg kabozantinib ile kombinasyon halinde 240 mg nivolumabın güvenlilik ve etkililiği randomize, açık-etiketli, faz 3 çalışmasında (CA2099ER) incelenmişti. Çalışmaya PD-L1 durumu veya IMDC risk grubundan bağımsız olarak berrak hücreli bileşeni bulunan, Karnofsky Performans Durumu (KPS) ≥%70 olan ve RECIST v1.1'e göre ölçülebilir hastalığa sahip, ilerlemiş veya metastatik RHK bulunan hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmişti. Çalışmaya otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren başka bir tıbbi durumu bulunan hastalar, daha önce bir anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoru ile tedavi edilen hastalar, antihipertansif tedaviye rağmen hipertansiyon kontrolü kötü olan hastalar, aktif beyin metastazı veya kontrol altında olmayan adrenal yetersizliği bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar IMDC prognostik skor, PD-L1 tümör ekspresyonu ve bölge ile sınıflanmıştı.

Toplam 651 hasta oral yoldan günde 40 mg kabozantinib ile kombinasyon halinde 2 haftada bir intraveöz yoldan uygulanan nivolumab (n=323) veya 4 hafta süre ile oral yoldan günde 50 mg sunitinib 4 hafta tedavi ardından 2 hafta ara (n=328) tedavisi almak üzere randomize edilmişti. Tedaviye hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar 24 aya varan sürede nivolumab uygulaması ile devam edilmişti. Araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST, versiyon 1.1'de tanımlı ilk progresyondan sonra tedaviye, araştırmacı tarafından belirlenen şekilde hastanın klinik yarar elde etmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda izin verilmiştir. Başlangıçtan sonraki ilk tümör değerlendirmesi randomizasyonu takip eden 12.haftada (±7 gün) gerçekleştirilmişti. Sonraki tümör değerlendirmeleri 60 haftaya kadar 6 haftada (±7 gün) bir ve sonrasında BICR ile doğrulanan radyografik progresyona kadar 12 haftada (±7 gün) bir gerçekleştirilmişti. Birincil etkililik sonuç ölçütü BICR ile belirlenen PFS idi. Diğer etkililik önemli ikincil sonlanım noktaları OS ve ORR idi.

Başlangıç karakteristikleri iki grup arasında genellikle dengeli olmuştur. Medyan yaş 61 (aralık: 28-90) olup, %38,4'ü ≥ 65 yaşında ve %9,5'i ≥ 75 yaşındaydı. Hastaların çoğunluğu erkek (%73,9) ve beyazdı (%81,9) idi. Hastaların %8'i Asyalı idi ve hastaların %23,2 ve %76,5'inde başlangıç KPS değeri sırasıyla %70 ila 80 ve %90 ila 100 idi. IMDC risk kategorilerine göre hastaların %22,6'sı iyi riskli, %57,6'sı orta riskli ve %19,7 kötü riskli idi. Tümör PD-L1 ekspresyonu açısından hastaların %72,5'inde <%1 veya belirsiz PD-L1 ekspresyonu varken %24,9'unda ≥%1 PD-L1 ekspresyonu vardı. Hastaların %11,5'inde sarkomatoid özelliklere sahip tümör mevcuttu. Medyan tedavi süresi kabozantinib ile kombinayon halinde nivolumab ile tedavi edilen hastalarda 14,26 ay (aralık: 0,2-27,3 ay) ve sunitinib ile tedavi edilen hastalarda 9,23 ay (aralık: 0,8-27,6 ay) idi.

Çalışma sunitinibe kıyasla kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumaba randomize edilen hastalarda istatistiksel olarak önemli PFS, OS ve ORR faydası göstermiştir. Primer analizin (minimum takip süresi: 10,6 ay; medyan takip süresi: 18,1 ay) etkililik sonuçları Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29: Etkililik sonuçları (CA2099ER)

nivolumab + kabozantinib (n=323)		**sunitinib (n = 328)**
Progresyonsuz sağ kalım		
Olaylar	144 (%44,6)	191 (%58,2)
Tehlike oranı[a]	0,51	
%95 GA	(0,41, 0,64)	
p değeri[b, c]	< 0,0001	
Medyan (%95 GA)[d]	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
nivolumab + kabozantinib (n = 323)		**sunitinib (n = 328)**
Genel sağ kalım		
Olaylar	67 (%20,7)	99 (%30,2)
Tehlike oranı[a]	0,60	
%98,89 GA	(0,40, 0,89)	
p değeri[b, c,e]	0,0010	
Medyan (%95 GA)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Oran (%95 GA)		
6. Ay	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Doğrulanmış objektif yanıt (BICR)	180 (%55,7)	89 (%27,1)
(%95 GA)[f]	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
ORR farkı (%95 GA)[g]	28,6 (21,7, 35,6)	
p-değeri[h]	< 0,0001	
Tam yanıt	26 (%8)	15 (%4,6)
Kısmi yanıt	154 (%47,7)	74 (%22,6)
Stabil hastalık	104 (%32,2)	138 (%42,1)
Medyan yanıt süresi[d]		
Ay (aralık)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Yanıta dek geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,83 (1-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

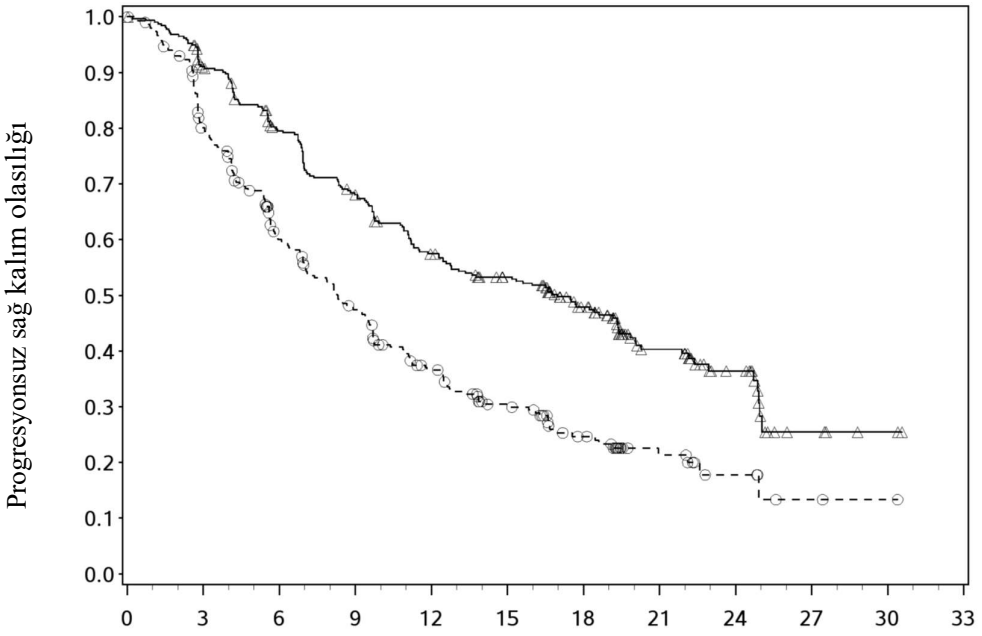
[a] Basamaklandırılmış Cox orantısal tehlike modeli. Tehlike oranı sunutinibe karşı nivolumab+ kabozantinibtir
[b] IMDC prognostik risk skoru (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tümör ekspresyonu (≥ %1'e karşı < %1 veya belirsiz) ve bölgeye (ABD/Kanada, Batı Avrupa/Kuzey Avrupa/Dünyanın Geri Kalanı) göre sınıflanan log-rank test.
[c] Basamaklandırılmış normal log-sıra testinden elde edilen 2-taraflı p değerleri.
[d] Kaplan-Meier hesaplamalarına dayanır.
[e] İstatistiksel anlamlılık sınırları için p değeri <0,0111.
[f] Clopper ve Pearson yöntemine göre GA.
[g] Objektif yanıt oranında (nivolumab+kabozantinib) DerSimonian ve Laird temelinde farka göre düzeltilmiş sınıflama.
[h] CCMH testinden elde edilen 2-taraflı p değeri.
NE = Tahmin edilemeyen

PFS'nin primer analizi yeni anti-kanser tedavinin gizlenmesini içerir (Tablo 29). Yeni anti-kanser tedavinin gizlendiği ve gizlenmediği PFS için sonuçlar uyumludur.

IMDC risk kategorisinden bağımsız olarak sunitinibe kıyasla kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda PFS faydası gözlenmişti. Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda iyi riskli grup için medyan PFS'ye ulaşılamamıştı ve sunitinib kolunda 12,81 ay (H=0,60; %95 GA: 0,37-0,98) idi. Orta riskli grup için medyan PFS kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 17,71 ay ve sunitinib kolunda 8,38 ay idi (HR=0,54; %95 GA: 0,41-0,73). Kötü riskli grup için medyan PFS kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 12,29 ay ve sunitinib kolunda 4,21 ay idi (HR=0,36; %95 GA: 0,23-0,58). Sunitinib koluna kıyasla kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda tümör PD-L1 ekspresyonundan bağımsız PFS faydası gözlenmişti. Tümör PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 için medyan PFS kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 13,08 ay ve sunitinib kolunda 4,67 ay idi (HR=0,45; %95 GA: 0,29-0,68). Tümör PD-L1 ekspresyonu <%1 için medyan PFS kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 19,84 ay ve sunitinib kolunda 9,26 ay idi (HR=0,50; %95 GA: 0,38-0,65).

Tüm hastalar minimum 16 ay takip süresine ve 23,5 ay medyan takip süresine ulaştığında güncellenmiş PFS ve OS analizi gerçekleştirilmişti (bkz. Şekil 19 ve 20). PFS tehlike oranı 0,52 (%95 GA: 0,43-0,64) idi. OS tehlike oranı 0,66 (%95 GA: 0,50-0,87) idi. IMDC risk kategorileri ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri için alt gruplarda güncellenmiş etkililik verileri (PFS ve OS) orijinal sonuçlarını doğrulamıştı. Güncellenmiş analizle birlikte, iyi riskli grup için medyan PFS'ye ulaşılmıştı.

Şekil 19: PFS Kaplan-Meier eğrileri (CA2099ER)

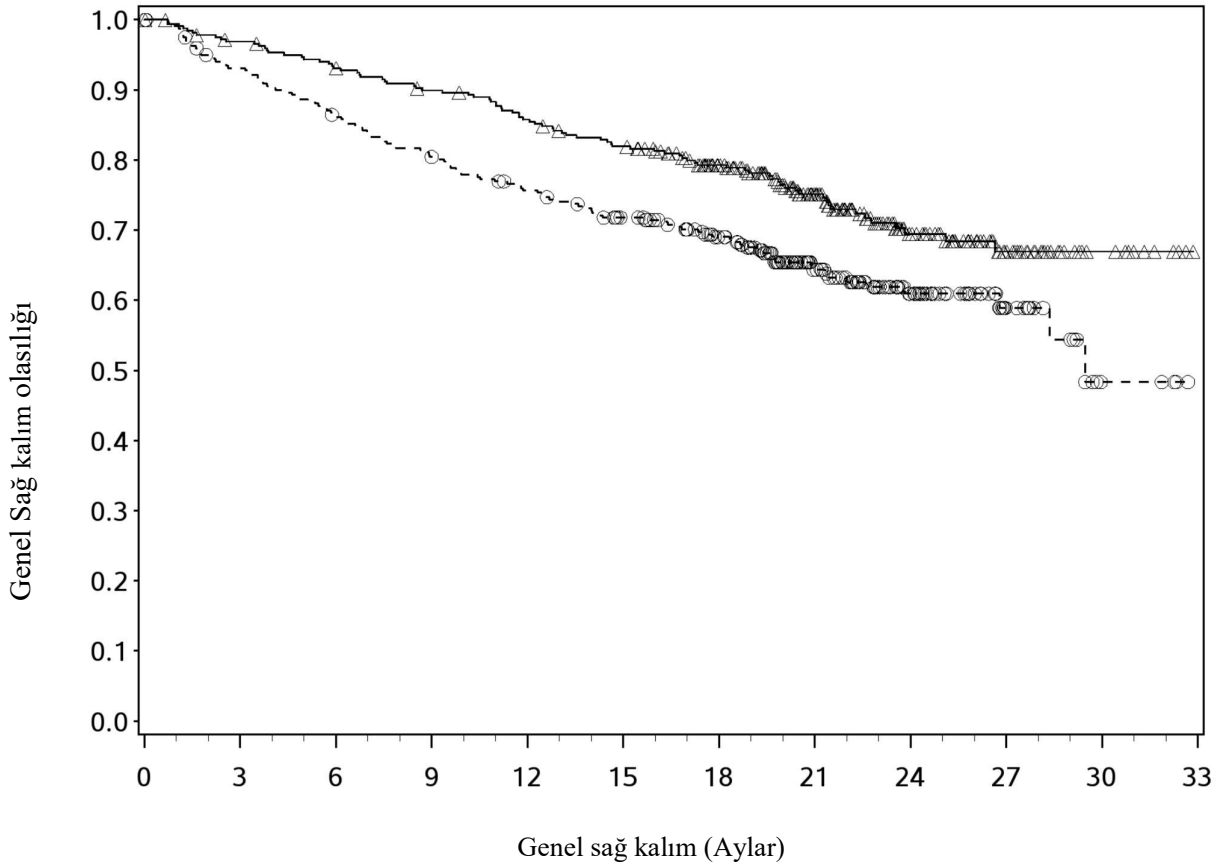


Risk Altındaki Gönüllü Sayısı

Nivolumab + kabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

Nivolumab + kabozantinib (olaylar: 175/323), medyan ve %95 GA: 16,95 (12,58, 19,38)
Sunitinib (olaylar: 206/328), medyan ve %95 GA: 8,31 (6,93, 9,69)

Şekil 20: OS'nin Kaplan-Meier eğrileri (CA2099ER)



Risk Altındaki Gönüllü Sayısı
Nivolumab + kabozantinib

323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0

Sunitinib

328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

Nivolumab + kabozantinib (olaylar: 86/323), medyan ve %95 GA: NE
Sunitinib (olaylar: 116/328), medyan ve %95 GA:29,47 (28,35, NE)

Klasik Hodgkin Lenfoma

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

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

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

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

Daha önce ASCT'nin ardından brentuksimab vedotin tedavisi almış olan CA209205 Kohort B'de yer alan 80 hastadan ve CA209039'da yer alan 15 hastadan elde edilen veriler bir araya getirilmiştir. İki çalışmanın başlangıç özellikleri benzerlik sergilemiştir (aşağıda bulunan Tablo 30'a bakınız).

Tablo 30: CA209205 Kohort B, Kohort C ve CA209039'da başlangıçtaki hasta özellikleri

	CA209205 Kohort B ve CA209039 (n = 95)	**CA209205 Kohort B [a] (n = 80)**	**CA209039 (n = 15)**	**CA209205 Kohort C[b] (n = 100)**
Medyan yaş, yıl (aralık)	37 (18 – 72)	37 (18 – 72)	40 (24 – 54)	32 (19 - 69)
Cinsiyet	61 (%64)E / 34 (%36)K	51 (%64)E / 29 (%36)K	10 (%67)E / 5 (%33)K	56 (%56) E / 44 (%44) K
ECOG durumu				
0	49 (%52)	42 (%52,5)	7 (%47)	50 (%50)
1	46 (%48)	38 (%47,5)	8 (%53)	50 (%50)
Daha önce ≥5 sistemik tedavi basamağı	49 (%52)	39 (%49)	10 (%67)	30 (%30)
Daha önce radyasyon tedavisi	72 (%76)	59 (%74)	13 (%87)	69 (%69)

Daha önce ASCT				
1	87 (%92)	74 (%92,5)	13 (%87)	100 (%100)
≥2	8 (%8)	6 (%7,5)	2 (%13)	0 (%0)
En son nakilden çalışma tedavisinin ilk dozuna kadar geçen süre, yıl, medyan (min-maks)	3,5 (0,2 – 19)	3,4 (0,2 – 19)	5,6 (0,5 – 15)	1,7 (0,2 - 17)

[a] CA209205 Kohort B'deki hastaların 18/80'i (%22,5) başlangıç noktasında B-Semptomlar sergilemiştir.
[b] CA209205 Kohort C'deki hastaların 25/100'ü (%25) başlangıç noktasında B-Semptomlar sergilemiştir.

Her iki çalışmada etkililik aynı IRRC tarafından değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 31'de gösterilmektedir.

Tablo 31: Nüks eden/refrakter klasik Hodgkin lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

	CA209205 Kohort B[a] ve CA209039 (n = 95) (min takip: 12 ay)	**CA209205 Kohort B[a] (n = 80) (min takip: 12 ay)**	**CA209039 (n = 15) (min takip: 12 ay)**
Objektif Yanıt Oranı; (%95 GA)	63 (%66); (56 - 76)	54 (%68); (56 - 78)	9 (%60); (32 - 84)
Tam Remisyon Oranı; (%95 GA)	6 (%6); (2 - 13)	6 (%8); (3 - 16)	0 (%0); (0 - 22)
Kısmi Remisyon Oranı; (%95 GA)	57 (%60); (49 - 70)	48 (%60); (48 - 71)	9 (%60); (32 - 84)
Stabil hastalık, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Medyan Yanıt Süresi (ay)[b] (%95 GA) Min, Maks	13,1 (9,5 - TE) 0^+ - $23,1^+$	13,1 (8,7 - TE) 0^+ - $14,2^+$	12 (1,8 - TE) 1,8 - $23,1^+$
Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre (ay) Min, Maks	2 0,7 - 11,1	2,1 1,6 - 11,1	0,8 0,7 - 4,1
Medyan İzlem Süresi (ay) Aralık (ay)	15,8 1,9 - 27,6	15,4 1,9 - 18,5	21,9 11,2 - 27,6
12 ayda PFS oranı (%95 GA)	57 (45 - 68)	55 (41 - 66)	69 (37 - 88)

[a] Veriler sunulduğunda izlem devam etmekteydi.
[b] Gizleme nedeniyle Kohort B'de yanıt süresi sınırlı olduğundan veriler stabil değildir.
TE = Tahmin edilemeyen
"+" = Gizlenmiş bir gözlemi belirtmektedir.

CA209205 çalışmasındaki Kohort B'ye ait daha uzun takip verileri (en az 20,5 ay) ve Kohort C'ye ait etkililik verileri aşağıda bulunan Tablo 32'de sunulmaktadır.

Tablo 32: CA209205 çalışmasının daha uzun olan takip periyodunda relaps sergileyen/refrakter klasik Hodgkin lenfoma görülen hastalarda güncellenmiş etkililik sonuçları

	CA209205 Kohort B	CA209205 Kohort C
Sayı (n) / minimum takip (ay)	**(n = 80/68,7)**	**(n = 100/61,9)[a]**
Objektif yanıt, n (%); (%95 GA)	57 (%71); (60 - 81)	75 (%75); (65 - 83)
Tam remisyon (CR), n (%); (%95 GA)	11 (%14); (7 - 23)	21 (%21); (14 - 30)
Kısmi remisyon (PR), n (%); (%95 GA)	46 (%58); (46,69)	54 (%54); (44 - 64)
Stabil hastalık, n (%)	14 (%18)	12 (%12)
Tüm yanıt verenlerde yanıt süresi (ay)[b]		
Medyan (%95 GA)	16,6 (9,3 - 25,7)	18,2 (11,6 – 30,9)
Aralık	0^{+} - 71^{+}	(0^{+} - $59,8^{+}$)
CR'de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	30,3 (2,4 - TE)	26, (7,1- TE)
Aralık	$0,7^{+}$ - 50^{+}	(0^{+} - $55,7^{+}$)
PR'de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	10,6 (7,5 - 25,3)	14,7 (9,4 - 30,4)
Aralık	0^{+} - $67,9^{+}$	(0^{+} - $55,9^{+}$)
Yanıta kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,2 (1,6 – 11,1)	2,1 (0,8 – 17,9)
Medyan takip süresi		
Ay (aralık)	58,5 (1,9 – 74,3)	53,5 (1,4 - 70,4)
Progresyonsuz sağkalım		
Medyan (%95 GA)	14,8 (11-19,8)	15,1 (11,1-19,1)
12. aydaki aralık (%95 GA)	52 (39 - 63)	53 (42 - 64)
24. aydaki aralık (%95 GA)	36 (24 - 48)	37 (25 - 48)
60. aydaki aralık (%95 GA)	16 (6 - 29)	15 (6 - 28)
Genel sağkalım		
Medyan	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı
12. aydaki aralık (%95 GA)	95 (87 - 98)	90 (82 - 94)
24. aydaki aralık (%95 GA)	87 (77 - 93)	86 (77 - 91)
60. aydaki aralık (%95 GA	72 (60 - 81)	67 (56 - 75)

"+" Gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

a ASCT'nin yalnızca öncesinde brentuksimab vedotin alan Kohort C'deki (n = 33) hastaların ORR'si %73 (%95 GA: 55 - 87), CR'si %21 (%95 GA: 9 - 39), PR'si %52 (%95 GA: 34 - 69) olarak belirlenmiştir. Medyan yanı süresinin 13,5 ay olduğu tespit edilmiştir (%95 GA: 9,4 – 30,9)

b CR veya PR görülen gönüllüler için belirlenmiştir.

TE = tahmin edilebilir değildir.

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

CA209205 Cohort B'deki 80 hasta üzerinde yürütülen bir post-hoc analizde 37 hastanın önceki brentuksimab vedotin tedavisine yanıt vermemiş olduğu belirlenmiştir. Bu 37 hastada nivolumab tedavisi %62,2'lik (23/37) bir ORR ortaya çıkarmıştır. Önceki brentuksimab vedotin tedavisine yanıt vermemiş olan ve nivolumaba yanıt veren 23 hastada medyan yanıt süresi 25,6 aydır (10,6; 56,5).

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

Etkililik sonuçları Tablo 33'te gösterilmektedir.

Tablo 33: Klasik Hodgkin Lenfoma'da OKHN'den Sonra Etkililik

CHECKMATE-205 ve CHECKMATE-039 (n=258)	
Genel Yanıt Oranı, n (%) (%95 GA)	179 (%69) (63- 75)
Tam Remisyon Oranı (%95 GA)	37 (%14) (10-19)
Kısmi Remisyon Oranı (%95 GA)	142 (%55) (49- 61)
Yanıtın Süresi (ay) Medyan[a'b] (%95 GA) Aralık	 TE (12-TE) 0^{+}-$23,1^{+}$
Yanıta kadar geçen süre (ay) Medyan Aralık	 2 0,7-11,1

[a]Kaplan-Meier tahmini. Yanıt verenler arasında ilk yanıt tarihinden itibaren ölçülen DOR için ortalama takip süresi 6,7 ay olmuştur.

[b]Medyan PR süresi 13,1 ay (%95GA: 9,5-TE) olmuştur. Medyan CR süresine ulaşılamamıştır.

TE: Tahmin Edilemedi

Skuamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri

Nivolumab 3 mg/kg'nin metastatik veya rekürren SHBBK tedavisi için tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209141) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, histolojik olarak teyit edilmiş rekürren veya metastatik SHBBK (oral kavite, farenks, larenks), evre III/IV ve küratif amaçlı lokal tedaviye uygun olmayan (cerrahi veya kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın radyasyon tedavisi) ve platin

bazlı tedavi rejimini alırken veya aldıktan sonraki 6 ay içinde hastalık progresyonu yaşamış ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan (18 yaş ve üstü) hastalar dahil edilmiştir.

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

Toplam 361 hasta 2 haftada bir 60 dakikalık sürede intravenöz yolla 3 mg/kg nivolumab (n = 240) veya araştırmacının seçimine bağlı 400 mg/m^2 yükleme dozu ve takiben haftada 250 mg/m^2 setuksimab (n = 15) veya haftada 40 ila 60 mg/m^2 metotreksat (n = 52) veya haftada 30 ila 40 mg/m^2 dosetaksel (n = 54) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, önceki setuksimab tedavisine göre basamaklandırılmıştır. Klinik fayda gözlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir. RECIST versiyon 1.1'e göre tümör değerlendirmeleri randomizasyondan 9 hafta sonra gerçekleştirilmiştir ve sonrasında 6 haftada bir gerçekleştirilmeye devam etmiştir. Nivolumab alan hastalarda, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere hastanın klinik fayda elde etmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda, araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST versiyon 1.1 ile tanımlanmış ilk progresyondan sonra tedaviye devam edilmesine izin verilmiştir. Primer etkililik sonlanma noktası OS olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçütleri araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS ve ORR'dir. Önceden tanımlanmış %1, %5 ve %10'luk tümör PD-L1ekspresyonu düzeylerine göre etkililiği değerlendirmek üzere önceden belirlenmiş ilave alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir.

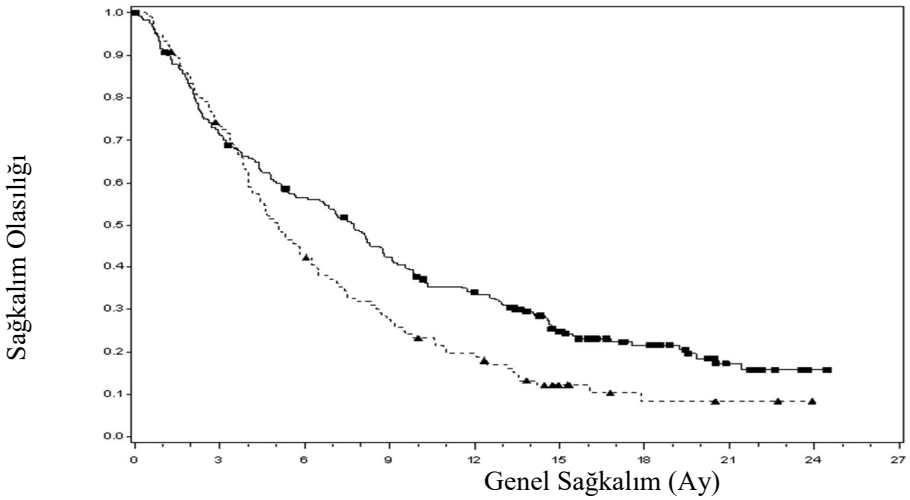
Randomizasyondan önce, tümör PD-L1 ekspresyonuna göre önceden planlanmış analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla sistematik olarak çalışma öncesi tümör doku örnekleri toplanmıştır. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28 - 8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

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

Minimum izlem süresinin 11,4 ay olduğu çalışmada araştırmacının seçimine kıyasla nivolumaba randomize edilmiş olan hastalarda OS açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlendiği ortaya konmuştur. OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri Şekil 21'de gösterilmektedir.

Etkililik sonuçları Tablo 34'te sunulmaktadır.

Şekil 21 : Kaplan-Meier OS Eğrileri (CA209141)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

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

Nivolumab 3 mg/kg (olay: 184/240), medyan ve %95 GA: 7,72 (5,68 – 8,77)
Araştırmacının seçimi (olay: 105/121), medyan ve %95 GA: 5,06 (4,04 – 6,24)

Tablo 34: Etkilik Sonuçları (CA209141)

	nivolumab (n = 240)		**araştırmacının seçimi (n = 121)**
Genel sağkalım Olaylar	184 (%76,7)		105 (%86,8)
Tehlike oranı[a]		0,71	
(%95 GA)		(0,55 – 0,9)	
p-değeri[b]		0,0048	
Medyan(%95 GA) (ay)	7,72 (5,68 – 8,77)		5,06 (4,04 – 6,24)
6 aylık oran (%95 GA)	56,5 (49,9 – 62,5)		43 (34 – 51,7)
12 aylık oran (%95 GA)	34 (28 – 40,1)		19,7 (13 – 27,3)
18 aylık oran (%95 GA)	21,5 (16,2 – 27,4)		8,3 (3,6 – 15,7)
Progresyonsuz sağkalım Olaylar	204 (%85)		104 (%86)
Tehlike oranı		0,87	
%95 GA		(0,69 – 1,11)	
p-değeri		0,2597	
Medyan(%95 GA) (ay)	2,04 (1,91 – 2,14)		2.33 (1,97 – 3,12)
6 aylık oran (%95 GA)	21 (15,9 – 26,6)		11,1 (5,9 – 18,3)
12 aylık oran (%95 GA)	9,5 (6 – 13,9)		2,5 (0,5 – 7,8)
Doğrulanmış objektif yanıt[c]	32 (%13,3)		7 (%5,8)

(%95 GA)	(9,3 – 18,3)		(2,4 – 11,6)
Olasılık oranı (%95 GA)		2,49 (1,07 - 5,82)	
Tam yanıt (CR)	6 (%2,5)		1 (%0,8)
Kısmi yanıt (PR)	26 (%10,8)		6 (%5)
Stabil hastalık (SD)	55 (%22,9)		43 (%35,5)
Yanıta kadar geçen medyan süre Ay (aralık)	2,1 (1,8 – 7,4)		2 (1,9 – 4,6)
Medyan yanıt süresi Ay (aralık)	9,7 (2,8 – 20,3^{+})		4 (1,5^{+} - 8,5^{+})

[a] Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modelinden türetilmiştir.

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

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

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

Nivolumab grubundaki önceden belirlenmiş tüm düzeylerde tümör PD-L1 ekspresyonuna sahip hastalar araştırmacının seçimi grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek iyileşmiş sağkalım olasılığı ortaya koymuştur. OS yararının boyutu ≥ %1, ≥ %5 veya ≥ %10 tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinde tutarlılık sergilemiştir (bkz. Tablo 35).

Tablo 35: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS (CA209141)

PD-L1 Ekspresyonu	**Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS Olay sayısı (hasta sayısı)**		
	nivolumab	**araştırmacının seçimi**	**Basamaklandırılmamış Tehlike Oranı (%95 GA)**
< %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 - 0,8)
≥ %10	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34 - 0,95)

Valide edilmemiş bir yöntemin kullanıldığı bir keşifsel post-hoc analizde hem tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu hem de tümörle ilişkili bağışıklık hücresi (TAIC) PD-L1 ekspresyonu, araştırmacının seçimine kıyasla nivolumabla elde edilen tedavi etkisinin boyutu açısından analiz edilmiştir. Bu analiz yalnızca tümör hücresi PD-L1 ekspresyonunun değil, aynı zamanda TAIC PD-L1 ekspresyonunun da araştırmacının tercihine kıyasla nivolumabdan yarar elde edilmesi ile ilişkili gibi göründüğünü göstermiştir (bkz. Tablo 36). Alt gruplardaki hasta

sayılarının az olması ve analizin keşifsel yapısı nedeniyle bu verilerden yola çıkılarak herhangi bir kesin sonuca varılması mümkün değildir.

Tablo 36: Tümör hücresi ve TAIC PD-L1 ekspresyonuna göre etkililik (CA209141)

	Medyan OS[a] (ay)		**Medyan PFS[a] (ay)**		**ORR (%)**	
	HR[b] (%95 GA)		**HR[b] (%95 GA)**		**(%95 GA)[c]**	
	nivolumab	**araştırmacının seçimi**	**nivolumab**	**araştırmacının seçimi**	**nivolumab**	**araştırmacının seçimi**
PD-L1 ≥%1, PD-L1+ TAIC bol[d] (61 nivolumab, 47 araştırmacının seçimi)	9,1 0,43	4,6 (0,28 - 0,67)	3,19 0,48	1,97 (0,31 - 0,75)	19,7 (10,6 -31,8)	0 (0 - 7,5)
PD-L1 ≥%1, PD-L1+ TAIC seyrek[d] (27 nivolumab, 14 araştırmacının seçimi)	6,67 0,89	4,93 (0,44 - 1,8)	1,99 0,93	2,04 (0,46 - 1,88)	11,1 (2,4 - 29,2)	7,1 (0,2 - 33,9)
PD-L1 < %1, PD-L1+ TAIC bol[d] (43 nivolumab, 25 araştırmacının seçimi)	11,73 0,67	6,51 (0,38 - 1,18)	2,1 0,96	2,73 (0,55 - 1,67)	18,6 (8,4 - 33,4)	12 (2,5 - 31,2)
PD-L1 < %1, PD-L1+ TAIC seyrek[d] (27 nivolumab, 10 araştırmacının seçimi)	3,71 1,09	4,85 (0,5 - 2,36)	1,84 1,91	2,12 (0,84 - 4,36)	3,7 (<0,1 - 19)	10 (0,3 - 44,5)

[a] OS ve PFS Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.
[b] Alt grupların her birindeki tehlike oranı tedavinin tek eşdeğişken olduğu bir Cox orantılı tehlikeler modelinden elde edilmiştir.
[c] Clopper-Pearson yöntemi kullannılarak hesaplanan ORR'ye ilişkin güven aralığı.
[d] Tümör mikro-ortamındaki PD-L1+ TAIC kalitatif şekilde değerlendirilmiştir ve patolog değerlendirmeleri temelinde "çok sayıda", "orta" ve "seyrek" şeklinde nitelenmiştir. "Çok sayıda" ve "orta" grupları "bol" grubu altında bir araya getirilmiştir.

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

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO'lar) EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 ve 3 seviyeli EQ-5D kullanılarak değerlendirilmiştir. Nivolumabla tedavi uygulanan hastalar 15 haftalık izlem sırasında stabil PRO'lar sergilerken, araştırmacının seçimi grubuna ayrılanlar işlev görme (örneğin fiziksel, görev, sosyal) ve sağlık durumu açısından anlamlı düşüşler ve yanı sıra semptomatolojide (örneğin bitkinlik, dispne, iştah kaybı, ağrı, duyusal problemler,

sosyal temas problemleri) artış sergilemiştir. PRO verileri açık etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalıdır ve dolayısıyla dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

İlerlemiş Ürotelyal Karsinom

Nivolumabın kemoterapi ile kombinasyon halinde kemoterapi ile karşılaştırıldığı randomize açık etiketli faz 3 çalışması (CA209901)

Sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde nivolumab ve ardından nivolumab monoterapisinin güvenlilik ve etkililiği, rezeke edilemeyen veya metastatik ürotelyal karsinomlu sisplatine uygun olan hastalarda CA209901 randomize açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma, renal pelvis, üreter, mesane veya üretrayı tutan metastatik veya cerrahi olarak rezeke edilemeyen ürotelyum transizyonel hücreli karsinomuna (TCC) işaret eden histolojik veya sitolojik kanıtın bulunduğu, sisplatin ve gemsitabine uygun hastaları (18 yaş ve üzeri) kapsıyordu. Minör histolojik varyantlar (toplam <%50) kabul edilebilirdi (TCC baskın histoloji olmalıydı). Tüm hastaların RECIST 1.1 kriterlerine göre bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile ölçülebilir hastalığa sahip olması gerekiyordu. Metastatik veya cerrahi olarak rezeke edilemeyen ürotelyal karsinomlu hastaların öncesinde sistemik kanser tedavisine izin verilmemiştir. Radikal sistektomiyi takiben önceki neoadjuvan kemoterapi veya önceki adjuvan platin bazlı kemoterapiye, hastalık rekürrensi tedavinin tamamlanmasından ≥ 12 ay sonra gerçekleştiği sürece izin verilmiştir. Çalışma tedavisinin başlamasından en az 4 hafta önce tamamlanmış olması halinde daha önce intravezikal tedavi uygulanmış olmasına izin verilmiştir. Küratif amaçlı radyasyon tedavisine (kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın), tedaviye dahil edilmeden ≥ 12 ay önce tamamlanmışsa izin verilmiştir. Palyatif radyoterapiye, tedaviden en az 2 hafta önce tamamlanmış olması koşuluyla izin verilmiştir.

Toplam 608 hasta, sisplatin ve gemsitabin (n = 304) ya da sisplatin ve gemsitabin (n = 304) ile birlikte nivolumab almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, tümör PD-L1 durumu (≥ %1 ve < %1 veya belirsiz) ve karaciğer metastazına (evet vs. hayır) göre katmanlandırılmıştır. Medyan yaş 65 olup (aralık: 32 ila 86); hastaların %51'i ≥ 65 yaşında ve %12'si ≥ 75 yaşındaydı; %23'ü Asyalı, %72'si Beyaz, %0,3'ü Siyahi; %77'si erkek, %23'ü kadındı. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%53) veya 1 (%46) idi. Sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde nivolumab kolundaki hastalar, 6 küre kadar sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde her üç haftada bir 360 mg nivolumab ile tedavi edilmiş, ardından hastalar toplam 24 aya kadar her 4 haftada bir 480 mg nivolumab monoterapisi almıştır. Hastalara 3 haftalık tedavi kürünün 1. ve 8. Günlerinde 30 dakika boyunca 1000 mg/m2 IV dozunda gemsitabin ve 3 haftalık tedavi kürünün 1. Gününde 30 ila 120 dakika boyunca 70 mg/m2 IV dozunda sisplatin verilmiştir. Toplam 92 hasta (sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda 49 ve sisplatin ve gemsitabin kolunda 43) en az bir sisplatin küründen sonra sisplatinden karboplatine geçmiştir.

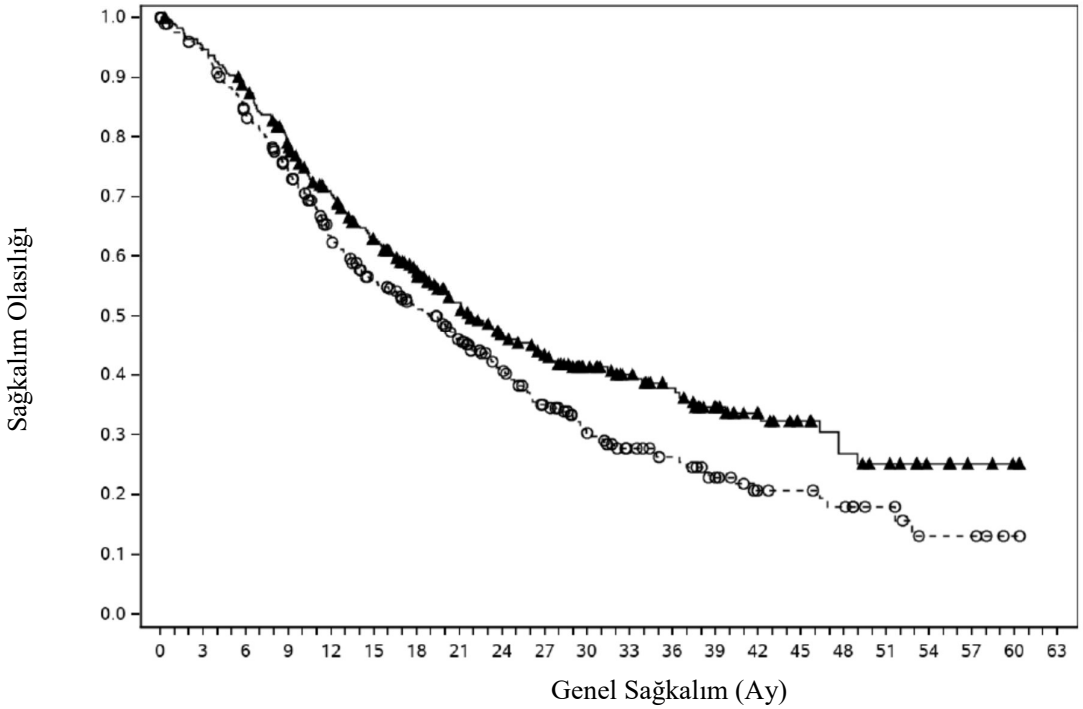
Çalışma, tek başına sisplatin ve gemsitabine kıyasla sisplatin ve gemsitabin ile kombinasyon halinde nivolumaba randomize edilen hastalarda OS ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir fayda olduğunu kanıtlamıştır. Etkililik sonuçları Tablo 37 ile Şekil 22 ve 23'te sunulmaktadır.

Tablo 37: Etkililik Sonuçları (CA209901)

	nivolumab ve sisplatin+gemsitabin kemoterapisi (n=304)	**Sisplatin+gemsitabin kemoterapisi (n=304)**
Genel Sağkalım[a]		
Olaylar	172 (56,6)	193 (63,5)
Medyan (ay) (%95 GA)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Risk oranı (% 95 GA)[b]	0,78 (0,63, 0,96)	
p-değeri[c]	0,0171	
Progresyonsuz Sağkalım[a]		
Olaylar	211 (69,4)	191 (62,8)
Medyan (ay) (%95 GA)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Risk oranı (% 95 GA)[b]	0,72 (0,59, 0,88)	
p-değeri[c]	0,0012	
Objektif Yanıt Oranı		
Yanıt verenler	175 (57,6)	131 (43,1)
(%95 GA)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

[a] Kaplan-Meier Hesaplamalarına dayanır
[b] Basamaklandırılmış Cox orantısal tehlike modeli.
[c] Basamaklandırılmış log-sıra testinin 2 taraflı p-değeri.

Şekil 22: Kaplan-Meier Genel Sağkalım (OS) eğrileri (CA209901)



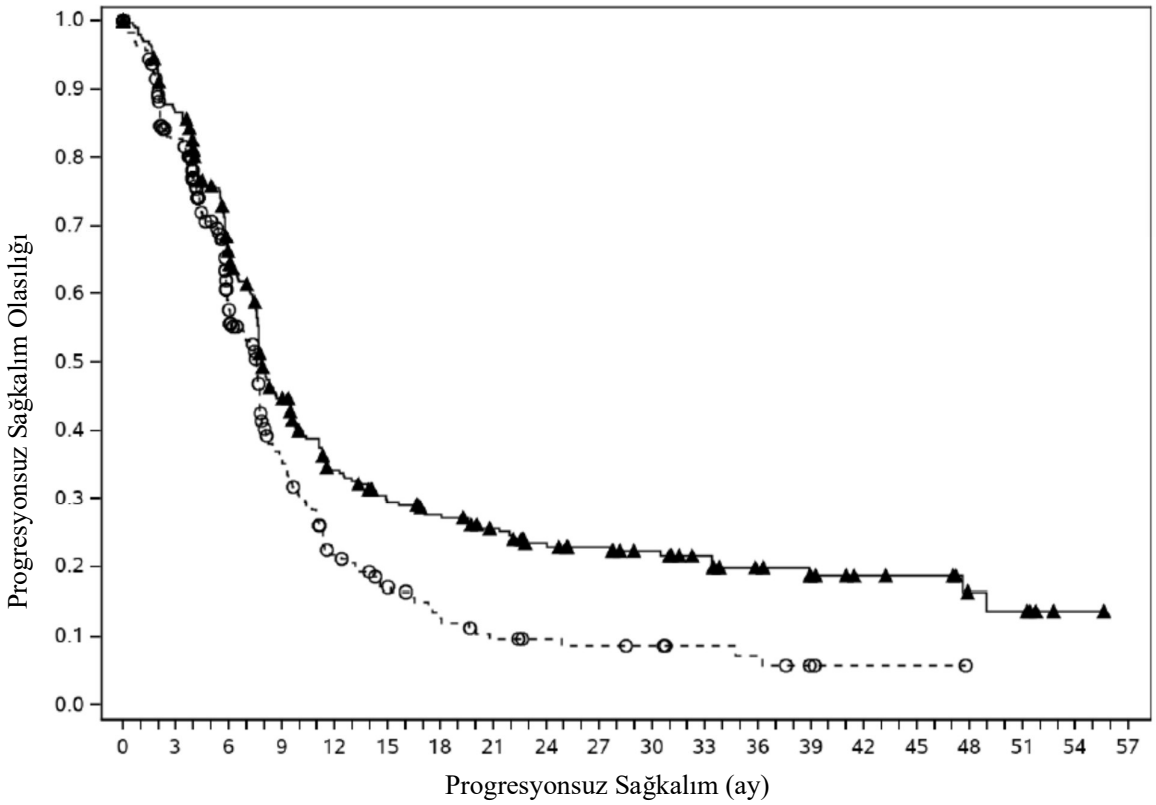
Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + gemsitabin-sisplatin kemoterapisi
304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0
Gemsitabin-sisplatin kemoterapisi
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

- - -▲- - - Nivolumab + gemsitabin-sisplatin kemoterapisi (olaylar: 172/304), medyan ve %95 GA: 21,72 (18,63, 26,38)
- - -❍- - - Gemsitabin-sisplatin kemoterapisi (olaylar: 193/304), medyan ve %95 GA: 18,85 (14,72, 22,44)

Klinik veri kesme tarihine dayanarak: 9-Mayıs-2023, minimum takip süresi 7,4 ay

Şekil 23: Kaplan-Meier Progresyonsuz Sağkalım (PFS) eğrileri (CA209901)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı
Nivolumab + gemsitabin-sisplatin kemoterapisi
304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0
Gemsitabin-sisplatin kemoterapisi
304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- - -▲- - - Nivolumab + gemsitabin-sisplatin kemoterapisi (olaylar: 211/304), medyan ve %95 GA: 7,92 (7,62, 9,49)
- - -❍- - - Gemsitabin-sisplatin kemoterapisi (olaylar: 191/304), medyan ve %95 GA: 7,56 (6,05, 7,75)

Klinik veri kesme tarihine dayanarak: 9-Mayıs-2023, minimum takip süresi 7,4 ay

PFS'nin primer analizi, hastalık progresyonundan önce yeni kanser tedavisi için sansürlemeyi kapsıyordu (Tablo 36). Hastalık progresyonundan önce yeni kanser tedavisi için sansürleme yapılan ve yapılmayan PFS sonuçları tutarlıydı.

Ürotelyal Karsinomun Adjuvan Tedavisi

Plaseboya karşı adjuvan nivolumabın randomize faz 3 çalışması (CA209274)

Ürotelyal karsinomun adjuvan tedavisinde nivolumab monoterapisinin güvenliliği ve etkililiği faz 3, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada (CA209274) değerlendirilmiştir. Çalışmaya mesane veya üst idrar yolu (renal pelvis veya üreter) kaynaklı kasa invazive ürotelyal karsinom (MIUC) nedeniyle radikal rezeksiyon uygulanan ve rekürrens riski yüksek olan hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Yüksek riskli hastaları tanımlayan MIUC patolojik evreleme kriterleri, neoadjuvan sisplatin kemoterapisi alan yetişkin hastalar için ypT2 ypT4a veya ypN+ ve neoadjuvan sisplatin kemoterapisi almayan ve adjuvan sisplatin kemoterapisine uygun olmayan veya bunu reddeden yetişkin hastalar için pT3 pT4a veya pN+ idi. Çalışmaya, PD L1 durumlarına bakılmaksızın, ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan hastalar dahil edilmiştir (neoadjuvan sisplatin kemoterapisi için uygun olmayan hastalar için ECOG PS'nin 2 olmasına izin verilmiştir). Tümör hücresi PD L1 ekspresyonu PD L1 IHC 28 8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir. Aktif, bilinen veya şüphelenilen otoimmün hastalığı olan hastalar, çalışma tedavisinin ilk uygulamasından sonraki 28 gün içinde herhangi bir kemoterapi, radyasyon tedavisi, kanser için biyolojik tedavi, intravezikal tedavi veya başka bir araştırma tedavisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplam 709 hasta, maksimum 1 yıllık tedavi süresi boyunca rekürrens veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 2 haftada bir nivolumab 240 mg (n = 353) veya her 2 haftada bir plasebo (n = 356) alacak şekilde randomize edilmiştir. Bunlardan 282 hastada tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ≥ %1'di; nivolumab kolunda 140 ve plasebo kolunda 142 hasta vardı. Randomizasyon patolojik nodal durum (N+ ve <10 nod çıkarılmış N0/x vs. ≥10 nod çıkarılmış N0), tümör hücresi PD L1 ekspresyonu (≥%1 ve <%1/belirsiz) ve sisplatin neoadjuvan kemoterapi kullanımına göre katmanlandırılmıştır. Tümör görüntüleme değerlendirmeleri, ilk doz tarihinden 96. haftaya kadar her 12 haftada bir, daha sonra 96. haftadan 160. haftaya kadar her 16 haftada bir, daha sonra ürotelyal sistemi dışındaki rekürrense veya tedavi bırakılana kadar (hangisi daha sonra gerçekleşirse) maksimum 5 yıl boyunca her 24 haftada bir yapılacaktır. Primer etkililik sonuç ölçümleri tüm randomize hastalarda hastalıksız sağkalım (DFS) ve tümör hücresi PD L1 ekspresyonu ≥ %1 olan randomize edilmiş hastalarda DFS idi. DFS, randomizasyon tarihi ile araştırmacı tarafından değerlendirilen ilk belgelenmiş rekürrens tarihi (lokal ürotelyal sistem, lokal ürotelyal sistem dışı veya uzak) veya ölüm (herhangi bir nedenden) (hangisi önce gerçekleşirse) arasında geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sekonder etkililik sonuç ölçümleri arasında genel sağkalım (OS) yer alıyordu.

Tedavi grupları arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengeliydi. Tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ≥ 1% olan hastalarda medyan yaş 66'ydı (aralık: 34-92 yaş), %76'sı erkek ve %76'sı beyazdı. Hastaların % 82'sinde kas invaziv mesane kanseri (MIBC), %18'inde üst üriner sistem ürotelyal karsinomu (UTUC) (renal pelvis ve üreter) vardı, %42'si neoadjuvan tedavi olarak önceden sisplatin almıştı, hastaların %45'i radikal rezeksiyonda N+ idi, hastaların ECOG performans durumu 0 (%61), 1 (%37) idi veya 2 (%2) ve hastaların %7'sinde hemoglobin <10 g/dL şeklindeydi.

Tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 (nivolumab kolu için minimum takip 6,3 ay ve medyan takip 22,1 ay) olan hastalarda primer önceden tanımlanmış ara analizde, plasebo ile karşılaştırıldığında nivolumab ile randomize edilen hastalar için DFS'de istatistiksel olarak

anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Araştırmacı tarafından belirlendiği gibi nivolumab için medyan DFS'ye erişilmemişken (%95 GA: 21,19, N.R), plasebo için 8,41 ay (%95 GA: 5,59, 21,19), HR 0,55 (%98,72 GA: 0,35, 0,85); p değeri= 0,0005 idi. DFS'nin primer analizi, yeni kanser tedavisi için sansürlemeyi kapsıyordu. Yeni kanser tedavisi için sansürleme yapılan ve yapılmayan DFS sonuçları tutarlıydı.

Tümör hücresi PD L1 ekspresyonu ≥ %1 olan hastalarda güncellenmiş bir tanımlayıcı DFS analizinde (nivolumab kolu için minimum takip 11,4 ay ve medyan takip 25,5 ay), DFS iyileşmesi doğrulanmıştır.

Bu tanımlayıcı güncellenmiş analizden elde edilen etkililik bulguları Tablo 38 ve Şekil 24'te gösterilmiştir.

Tablo 38: Tümör hücresi PD-L1 ≥ %1 olan hastalarda etkililik bulguları (CA209274)

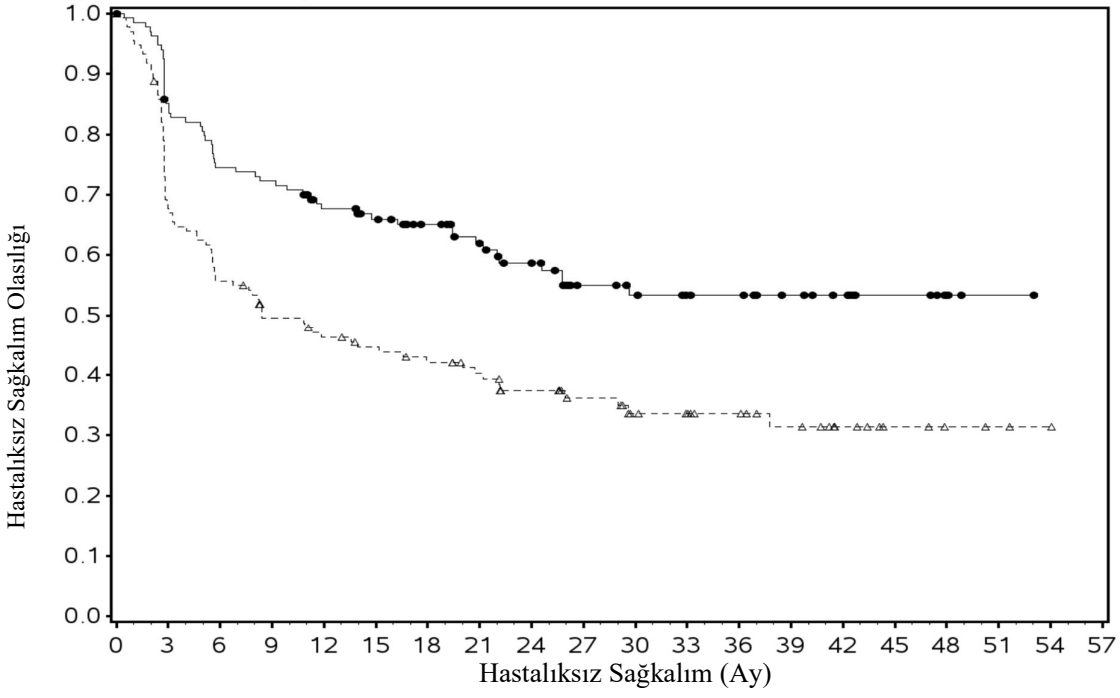
	nivolumab (n = 140)	**Plasebo** (n = 142)
Hastalıksız Sağkalım	11,4 aylık minimum takip süresi	
Olaylar (%)	56 (40)	85 (59,9)
Risk oranı (%95 GA)[a]	0,53 (0,38, 0,75)	
Medyan (%95 GA) (ay)[b]	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
6. aydaki oran (%95 GA)	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
12. aydaki oran (%95 GA)	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
24. aydaki oran (%95 GA)	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29, 45,8)

NR: ulaşılmadı, NE: hesaplanamaz.

[a] Katmanlandırılmış Cox orantısal risk modeli. Risk Oranı plasebo karşısında nivolumab'dır.

[b] Kaplan-Meier hesaplamalarına dayanır.

Şekil 24: Tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu≥ %1 olan hastalarda DFS'nin Kaplan-Meier eğrileri (CA209274)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

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

-△ - Plasebo (olaylar: 85/142), medyan ve %95 GA: 8,41 (5,59, 20,04)

—■—— Nivolumab (olaylar: 56/140), medyan ve %95 GA: NA (22,11, NA)

11,4 aylık minimum takip süresi.

Neoadjuvan tedavi olarak önceden sisplatin tedavisi almış hastalarda keşifsel önceden-tanımlanmış alt grup tanımlayıcı analizleri yapılmıştır.

Tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan ve neoadjuvan olarak önceden sisplatin alan hasta alt grubunda (n = 118), DFS HR 0,37 (%95 GA:) 0,22, 0,64) olup nivolumab ile medyan DFS'ye ulaşılmamıştı ve plasebo kolu için 8,41 aydı. Tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu ≥ %1 olan ve neoadjuvan sisplatin tedavisi almamış hastaların alt grubunda (n = 164), DFS HR 0,69 (%95 GA: 0,44, 1,08), medyan DFS nivolumab ve plasebo kolları için sırasıyla 29,67 ve 11,37 aydı.

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

MSI-H veya dMMR olan metastatik KRK'li daha önce hiç tedavi almamış hastalarda kemoterapi ile ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab'ın karşılaştırıldığı açık etiketli çalışma

Randomize, çok-kollu, faz 3, açık-etiketli çalışmada tümör MSI-H veya dMMR durumu bilinen, rezeke edilemeyen veya metastatik KRK'in birinci basamak tedavisinde maksimum 4 doz olmak üzere 3 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 240 mg nivolumab ve sonrasında 4 haftada bir 480 mg nivolumab incelenmiştir (CA2098HW). Çalışmanın tedavi kolları nivolumab monoterapisi, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapiden oluşmaktadır.

MSI-H veya dMMR tümör durumu lokal uygulama standartlarına göre PCR, NGS veya IHC testleri ile belirlenmişti. PCR (Idylla MSI) testi kullanılarak MSI-H durumu ve IHC (Omnis MMR) testi kullanılarak dMMR durumunun merkezi değerlendirmesi geriye dönük olarak lokal MSI-H/dMMR durumu tayini için kullanılan hasta tümör örneklerinde değerlendirilmiştir. MSI-H/dMMR durumu merkezi test ile valide edilen hastalar primer etkililik popülasyonunu oluşturuyordu. Semptomatik beyin metastazına sahip olan hastalar, aktif oto-immün hastalığı bulunan hastalar, sistemik steroid veya immünosupresan kullananlar veya kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilmiş olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Randomizasyon tümörün yeri (sağ veya sol) ile tabakalandırılmıştı. Kemoterapi koluna randomize edilen hastalar BICR ile değerlendirilen progresyondan itibaren nivolumab + ipilimumab kombinasyonu alabiliyordu.

İpilimumab ile kombinasyon halinde nivolumabla randomize edilen 202 hasta ve kemoterapiye randomize edilen 101 hasta dahil metastatik daha önce tedavi edilmemiş, toplam 303 hasta randomize edilmişti. Bu hastalardan, 255'inde MSI-H/dMMR durumu merkezi olarak doğrulanmıştı ve bu hastaların 171'i ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolu ve 84'ü kemoterapi kolunda idi. Nivolumab + ipilimumab kolundaki hastalar maksimum 4 doz olmak üzere 3 haftada bir 1 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 3 haftada bir 240 mg nivolumab, bunu takiben 4 haftada bir 480 mg nivolumab almıştı. Kemoterapi kolundaki

hastalar bevacizumab veya cetuximab ile birlikte veya olmaksızın mFOLFOX6 (oksaliplatin, lökovorin ve fluorurasil): 2 haftada bir oksaliplatin 85 mg/m2, lökovorin 400 mg/m2, ve fluorurasil 400 mg/m2 bolus+ 46 saatte fluorurasil 2400 mg/m2. 2 haftada bir mFOLFOX6 öncesinde bevacizumab 5 mg/kg veya cetuximab 500 mg/m2 uygulanmıştı; veya bevacizumab veya cetuximab olmaksızın veya bunlarla birlikte FOLFIRI (irinotekan, lökovorin ve fluorurasil): 2 haftada bir irinotekan 180 mg/m2, lökovorin 400 mg/m2, ve fluorurasil 400 mg/m2 bolus+ 46 saatte fluorurasil 2400 mg/m2, 2 haftada bir FOLFIRI öncesinde bevacizumab 5 mg/kg veya cetuximab 500 mg/m2 uygulanmıştı. Tedavi hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye ve ipilimumab + nivolumab için 24. aya dek devam edilmişti. İpiliumaba atfedilen bir advers etki nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan tüm hastaların tek ajan olarak nivolumaba devam etmesine izin verilmişti. RECIST v1.1'e göre tümör değerlendirmesi ilk 24 haftada 6 haftada bir, daha sonra 96. haftaya kadar 8 haftada bir, sonrasında 146. haftaya kadar 16 haftada bir ve en son dönemde 24 haftada bir gerçekleştirilmişti.

Metastatik hastalık için daha önce tedavi edilmemiş, randomize edilen tüm hastaların başlangıç özellikleri aşağıdaki gibi idi: medyan yaş 63 (aralık 21 ila 87) olup %46'sı 65 yaş ve üzeri ve %18'i 75 yaş ve üzeri idi; %46'sı erkek ve %86'sı Beyazdı. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%54) ve ≥1 (%46) idi; hastaların %68 ve %32'sinde tümör sırasıyla sağ veya sol tarafta yerleşmişti; ve durumu bilinen 223 hastadan 39'unda Lynch sendromu doğrulanmıştı. Daha önce metastaz için tedavi edilmemiş, MSI-H/dMMR durumu merkezi olarak doğrulanmış hastaların başlangıç özellikleri daha önce tedavi edilmemiş randomize hastalar ile uyumlu idi. Kemoterapi almak üzere randomize edilen 101 hastadan 88'i protokole göre oksalipatin (%58) ve irinotekan içeren (%42) rejimler dahil olmak üzere almıştı. Ayrıca, 66 hasta bevacizumab (%64) veya cetuximab (%11) olmak üzere hedefe yönelik ajan almıştı.

Çalışmanın primer etkililik sonuç ölçütü RECIST 1.1'e göre BICR ile değerlendirilen PFS idi. Ek etkililik ölçütleri BICR ile değerlendirilen ORR, OS ve yanıt süresi idi.

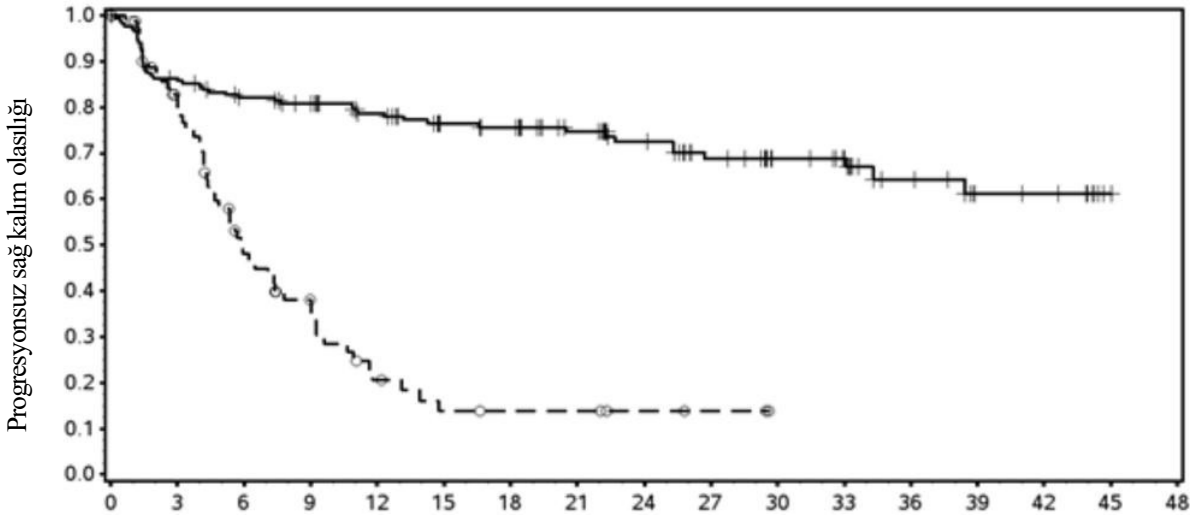
Çalışma planlı ara analizde birincil sonlanım noktasını karşılayarak MSI-H/dMMR durumunun merkezi olarak doğrulandığı hastalarda kemoterapi koluna kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab kolunda BICR ile değerlendirilen PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme_göstermiştir. BICR ile değerlendirilen PFS sonuçları Tablo 39 ve Şekil 25'te gösterilmiştir. Test hiyerarşisi nedeniyle, bu interim analiz tarihinde nivolumab monoterapi kolundan gelen veriler dahil diğer sonlanım noktaları test edilmemiştir.

Tablo 39: MSI-H/dMMR durumu merkezi olarak doğrulanmış birinci basamak KRK'de etkililik sonuçları (CA2098HW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	**kemoterapi (n = 84)**
Progresyonsuz sağ kalım		
Olaylar	48 (%28)	52 (%62)
Tehlike oranı	0.21	
%95 GA	(0,14, 0,32)	
p-değeri[b]	< 0,0001	
Medyan (%95 GA) (ay)	NR (38,4, NR)	5,9 (4,4, 7,8)

[a] Medyan 31,5 ay (aralık: 6,1 ila 48,4 ay)takip.
[b] Katmanlı 2-taraflı log-rank testine göre

Şekil 25: Merkezi olarak doğrulanmış, birinci basamak MSI-H/dMMR kolorektal kanserli hastalarda PFS için Kaplan-Meier eğrileri (CA2098HW)



Risk altındaki deneklerin sayısı

Nivolumab + ipilimumab																	
Nivolumab + ipilimumab	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Kemoterapi	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

-+-- Nivolumab + ipilimumab (olaylar: 48/171), medyan ve %95 GA: NA (38,44, NA)
- - - O - - - Kemoterapi (olaylar: 52/84), medyan ve %95 GA: 5,85 (4,37, 7,79)

Daha önce fluropirimidin-bazlı kombine kemoterapi alan hastalarda MSI-H veya dMMR KRK'de ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab çalışması

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

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

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

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

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

Bu tek kollu kohortların her birine ait etkililik sonuçları Tablo 40'da sunulmaktadır.

Tablo 40: Etkililik Sonuçları – CA209142

	OPDIVO MSI-H/dMMR Kohortu	
	Tüm Hastalar (n=74)	Önceki Tedavi (Floropirimidin, Oksaliplatin ve İrinotekan) (n=53)
Objektif Yanıt Oranı (IRRC); n (%)	24 (%32)	15 (%28)
(%95 GA)a	(22 - 44)	(17 - 42)
Tam Yanıt (%)	2 (%2,7)	1 (%1,9)
Kısmi Yanıt (%)	22 (%30)	14 (%26)
Yanıt Süresi		
Yanıt süresi ≥6 ay olanların oranı	%63	%67
Yanıt süresi ≥12 ay olanların oranı	%38	%40

[a] Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.
[b] Monoterapi kohortunda yanıt sergilemeye devam eden 20 hastanın %55'i yanıtın başladığı tarihten itibaren 12 aydan daha kısa süre takip edilmiştir.

Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom

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

Toplam 419 hasta, ya her 2 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz yoldan uygulanan 240 mg nivolumab tedavisine (n=210) ya da araştırmacının tercih edeceği bir taksan kemoterapisine [her 3 haftada bir intravenöz yoldan 75 mg/m^2 dosetaksel (n=65) veya her 6 hafta boyunca

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

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

Minimum 17,6 ay takipte, çalışma araştırmacının tercih ettiği taksan kemoterapisine kıyasla nivolumaba randomize edilen hastalar için OS'de istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme sergilemiştir. Etkililik sonuçları Tablo 41'de ve Şekil 26'da gösterilmiştir.

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

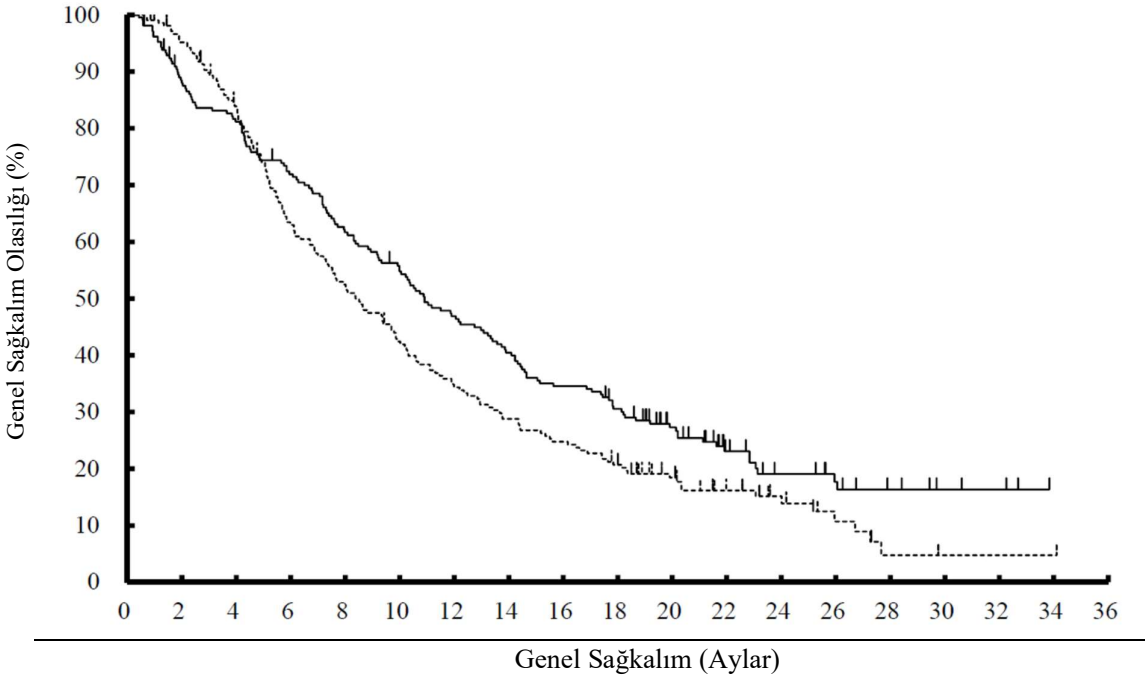
Tablo 41: Etkililik sonuçları (ONO-4538-24/CA209473)

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

[a] ITT analizine dayanarak.
[b] Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modeline dayanarak.
[c] Basamaklandırılmış log sıra testine dayanarak.

[d] Yanıtı Değerlendirilebilir Grup (RES) analizine dayanarak; nivolumab grubunda n=171 ve araştırmacının seçimi olan grupta n=158.
[e] Anlamlı değil, p-değeri 0,6323.

Şekil 26: Kaplan-Meier OS eğrileri (ONO-4538-24/CA209473)



Risk Altındaki Gönüllülerin Sayısı

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

——— Nivolumab - - - - - - Araştırmacının seçimi

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

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

MPM hastalarından elde edilen veriler, ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab alan tüm hastalara kıyasla (sırasıyla %54 ve %28) 75 yaş ve üzeri hastalarda daha yüksek ciddi

advers reaksiyon ve advers reaksiyonlara bağlı tedaviyi bırakma oranları (sırasıyla %68 ve %35) göstermiştir.

Özofagus Kanseri veya gastroözofageal bileşke kanserinin adjuvan tedavisi
Özofagus Kanseri veya gastroözofageal bileşke kanserinin adjuvan tedavisinde nivolumab monoterapisinin güvenliliği ve etkililiği faz 3, çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada (CA209577) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, randomizasyondan önceki 16 hafta içinde KRT ve ardından karsinomun tam cerrahi rezeksiyonu uygulanan ve araştırmacı tarafından en az ypN1 veya ypT1 ile rezidüel patolojik hastalığı olan yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Başlangıç performans skoru ≥ 2 olup, cerrahi öncesinde eşzamanlı KRT almamış, evre 4 rezeke edilebilir hastalığı, aktif otoimmün hastalığı veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar, PD-L1 ekspresyonu düzeyinden bağımsız şekilde çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam 794 hasta nivolumab tedavisi (n=532) veya plasebo (n=262) alacak şekilde 2:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalara 16 hafta süresince 2 haftada bir 30 dakika intravenöz olarak nivolumab uygulanmış ve ardından 17. haftadan itibaren 4 haftada bir 30 dakika boyunca 480 mg infüzyon uygulanmıştır. Hastalara nivolumabla aynı dozlama ile 30 dakika boyunca plasebo uygulanmıştır. Randomizasyon, tümör PD-L1 durumuna (≥%1 ve <%1 veya belirsiz ya da değerlendirilemez), patolojik lenf nodülü durumuna (pozitif ≥ypN1 ve negatif ypN0) ve histolojiye (skuamöz ve adenokarsinom) göre katmanlandırılmıştır. Tedavi, toplam 1 yıl süresince, hastalık rekürrensine veya kabul edilemez bir toksisiteye kadar devam etmiştir. Primer etkililik sonuç değerlendirmesi araştırmacı tarafından ölçülebildiği gibi, randomizasyon tarihi ile ilk rekürrens tarihi (lokal, bölgesel veya primer rezeke edilen bölgeden uzak) veya herhangi bir nedene bağlı ölüm tarihinden önce meydana gelen olay arasındaki süre olarak tanımlanan hastalıksız sağkalımdı (DFS=Disease Free Survival). Tedavi gören hastalara 2 yıl boyunca her 12 haftada bir tümör rekürrensi için görüntüleme ve 3 ila 5 yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir minimum tarama uygulanmıştır.

İki grup arasında başlangıç özellikleri dengeli randomize edildi. Medyan yaş 62 olup (aralık: 26-86), %36'sı >6 yaşında ve %5'i > 75 yaşındaydı. Hastaların çoğu beyaz (%82) ve erkekti (%85). Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%58) veya 1 (%42) idi.

Önceden belirlenmiş primer ara analizde (minimum 6,2 ay ve medyan 24,4 aylık takip), çalışma, nivolumab tedavisi plaseboya kıyasla, randomize edilen hastalarda DFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Araştırmacı tarafından belirlendiği gibi medyan DFS nivolumab tedavisi için 22,41 ay (%95 GA: 16,62, 34) ve plasebo için 11,04 ay (%95 GA: 8,34, 14,32), HR 0,69 (%96,4 GA: 0,56, 0,86; p-değeri <0,0003. DFS'nin primer analizi, yeni kanser tedavisi için sansürlemeyi içeriyordu. Yeni kanser tedavisi için sansür içeren ve içermeyen DFS sonuçları tutarlıydı. Minimum 14 aylık ve medyan 32,2 aylık takiple güncellenmiş tanımlayıcı analizde DFS iyileşmesi doğrulanmıştır. Bu tanımlayıcı sekonder analizden elde edilen etkililik bulguları Tablo 42 ve Şekil 27'de gösterilmiştir.

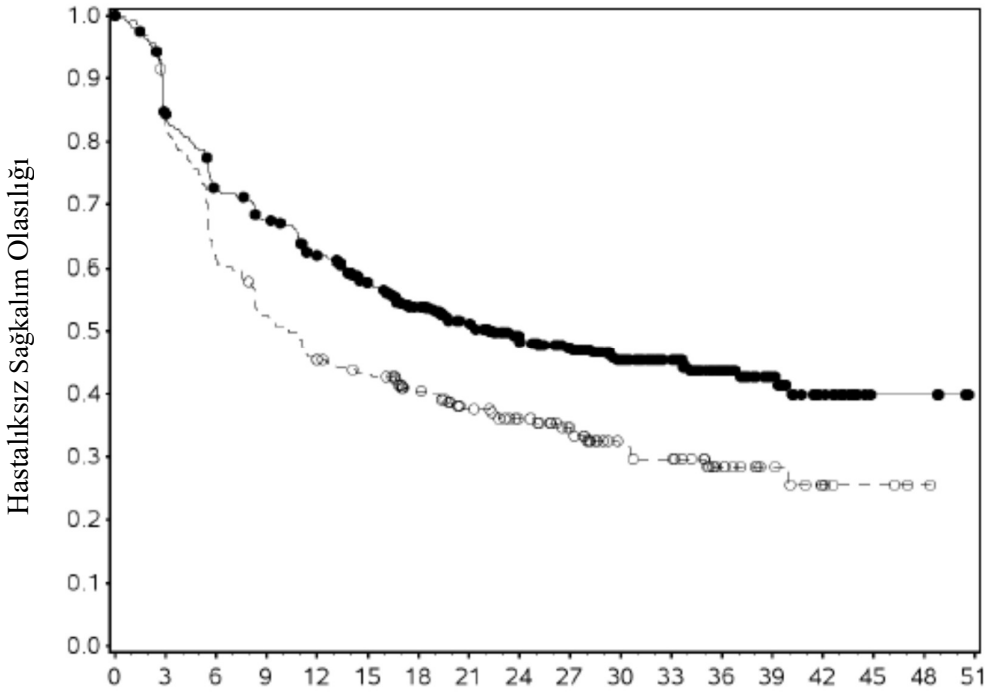
Tablo 42: Etkililik sonuçları (CA209577)

	nivolumab (n = 532)	**plasebo (n = 262)**
14 aylık minimum takip süresi ile **Hastalıksız Sağkalım**[c]		
Olaylar	268 (%50)	171 (%65)
Tehlike oranı (% 96,4 GA)[b]	0,67 (0,55, 0,81)	
Medyan (%95 GA) (ay)	22,4 (17; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
6. aydaki (%95 GA) oran	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)

12. aydaki (%95 GA) oran	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
24. aydaki (%95 GA) oran	48,3 (43,7; 52,8)	36 (29,9; 42)

[a] Tüm randomize hastalar esas alınmıştır.
[b] Katmanlandırılmış cox orantısal risk modeli esas alınmıştır.
[c] 18 Şubat 2021 veri kesme tarihini esas alan tanımlayıcı analiz.

Şekil 27: Kaplan-Meier DFS eğrileri (CA209577)



Risk Altındaki Gönüllü Sayısı
Nivolumab
532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0
Plasebo
262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

- Nivolumab (olaylar: 268/532), medyan ve %95 GA: 22,41 (16,95; 33,64)
- - - Plasebo (olaylar: 171/262), medyan ve %95 GA: 10,35 (8,31; 13,93)

18 Şubat 2021 veri kesme tarihine dayanarak 14 aylık minimum takip süresi.

Histolojiden ve PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak DFS faydası gözlenmiştir.

Mide kanseri, gastroözofageal bileşke kanseri ya da özofagus adenokarsinom
Kemoterapi ile kombinasyon halinde 2 haftada bir 240 mg ya da 3 haftada bir 360 mg nivolumabın güvenliliği ve etkililiği (nivolumab dozu ve programı kullanılan kemoterapi rejimine bağlı olarak seçilmiştir, aşağıya bakınız) faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209649) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, daha önce tedavi edilmemiş ileri evre veya metastatik mide, gastroözofageal bileşke (GBK) ya da özofagus adenokarsinomu olan, daha önce sistemik tedavi (HER2 inhibitörleri dahil olmak üzere) görmemiş ve ECOG performans durumu skoru 0 ya da 1 olan yetişkin hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmiştir. Hastalar, tümör hücresi PD-L1 durumuna bakılmaksızın dahil edilmiş ve tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir. CPS kullanılarak bir hastanın

tümör PD-L1 durumunun retrospektif yeniden puanlaması, randomizasyon için kullanılan PD-L1 boyalı tümör numuneleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bilinen HER2-pozitif tümörleri bulunan, başlangıç ECOG performans skoru ≥ 2 olup, tedavi edilmemiş merkezi sinir sistemi metastazları, aktif, bilinen veya şüphelenilen otoimmün hastalığı veya sistemik immünosüpresyon gerektiren tıbbi durumları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya HER-2 durumu belirsiz toplam 643 hasta (çalışma popülasyonunun %40,3'ü) dahil edilmiştir. Randomizasyon tümör hücresi PD-L1 durumu (≥%1 veya < %1 ya da belirsiz), bölge (Asya veya ABD veya Dünyanın Diğer Bölgeleri), ECOG performans durumu (0 veya 1) ve kemoterapi rejimine göre katmanlandırılmıştır. Kemoterapi, FOLFOX (florourasil, lökovorin ve oksiplatin) ya da CapeOX'tan (kapesitabin ve oksiplatin) oluşuyordu.

Toplam 1581 hasta kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab veya kemoterapi alacak şekilde randomize edilmiştir. Bunlar arasında nivolumab artı kemoterapi kolunda 473 ve kemoterapi kolunda 482 hasta olmak üzere 955 hastada PD-L1 CPS ≥ 5'ti. Nivolumab artı kemoterapi kolundaki hastalar, her 2 haftada bir FOLFOX (1. gün intavenöz olarak uygulanan oksaliplatin 85 mg/m^2 + lökovorin 400 mg/m^2 ve florourasil 400 mg/m^2 ile 1. ve 2. gün 24 saatlik sürekli infüzyonla veya lokal standarda göre uygulanan florourasil 1200 mg/m^2) ile kombinasyon halinde 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla nivolumab 240 mg veya her 3 haftada bir CapeOX (1. Gün intravenöz olarak oksaliplatin 130 mg/m^2 ve 1. ve 14. gün aralığında günde iki kez oral yolla kapesitabin 1000 mg/m2) ile kombinasyon halinde 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon yoluyla 360 mg nivolumab almıştır. Tedavi, hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye kadar veya yalnızca nivolumab için toplam 24 ay boyunca devam etmiştir. Nivolumab artı kemoterapi alan ve kemoterapinin sonlandırıldığı hastalar, tedavi başladıktan sonra 24 aya kadar nivolumab monoterapisinin 2 haftada bir 240 mg, 3 haftada bir 360 mg ya da 4 haftada bir 480 mg şeklinde verilmesine izin verilmiştir. Tümör değerlendirmeleri 48 haftaya kadar her 6 haftada bir; ardından da 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Tedavi grupları arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengeliydi. PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda medyan yaş 62 (aralık: 18-90) idi, %11'i ≥ 75 yaşında, %71'i erkek, %25'i Asyalı ve %69'u beyazdı. Başlangıç ECOG performans durumu 0 (%42) veya 1 (%58) idi. Tümör lokasyonları mide (%70), GBK (%18) ve özofagus (%12) olarak dağılım göstermiştir.

Primer etkililik sonucu ölçümleri, PD-L1 IHC 28-8 pharmDX'e dayanarak PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda değerlendirilen PFS (BICR ile) ve OS idi. Önceden belirlenmiş hiyerarşik test başına sekonder sonlanım noktaları, PD-L1 CPS ≥ 1 olan hastalarda ve tüm randomize hastalarda OS idi; diğer sonlanım noktaları, PD-L1 CPS ≥ 5 ve tüm randomize hastalarda ORR'yi (BICR) kapsıyordu. Minimum 12,1 aylık takiple önceden belirlenmiş primer analizde, çalışma PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda OS ve PFS'de kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab, kemoterapi koluna kıyasla istatistiksel açıdan önemli bir iyileşme göstermiştir. Medyan OS, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab için 14,4 ay (%95 GA: 13,1, 16,2) ve kemoterapi için 11,1 aydı (%95 GA: 10, 12,1) (HR = 0,71; %98,4 GA: 0,59, 0,86; p-değeri <0,0001). Medyan PFS, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab için 7,69 ay iken (%95 GA: 7,03, 9,17), kemoterapi kolunda ise 6,05 aydı (%95 GA: 5,55, 6,90) (HR = 0,68; %98 GA: 0,56, 0,81; p-değeri <0,0001). ORR, kemoterapi ile kombinasyon halindeki nivolumab için %60 iken (%95 GA: 55, 65); bu oran kemoterapi için %45'ti (%95 GA: 40, 50).

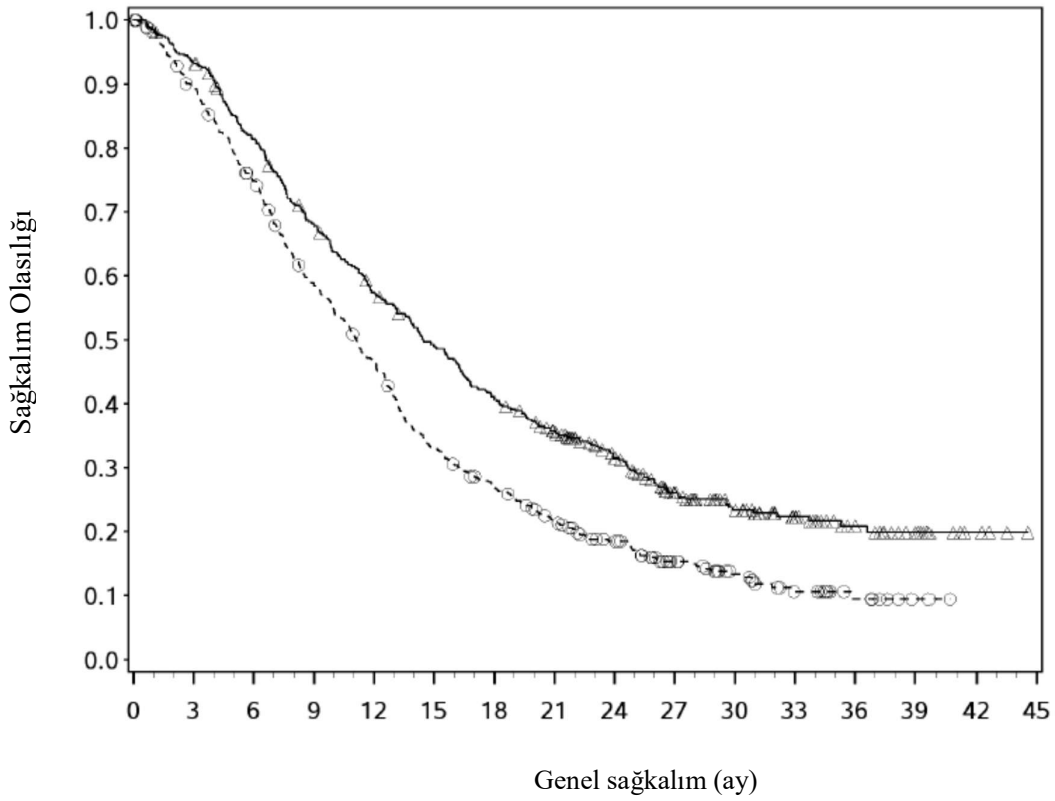
19,4 aylık minimum takip süresi ile güncellenmiş tanımlayıcı analizde OS iyileşmeleri primer analizle tutarlıydı. Etkililik bulguları Tablo 43 ile Şekil 28 ve 29'da sunulmaktadır.

Tablo 43: PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda etkililik sonuçları (CA209649)

	nivolumab + kemoterapi (n = 473)	**kemoterapi (n = 482)**
19,4 aylık minimum takip süresi[a]		
Genel sağkalım (OS)		
Olaylar	344 (%73)	397 (%82)
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,69 (0,60, 0,81)	
Medyan (%95 GA) (ay)[c]	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10; 12,1)
12. aydaki (%95 GA) oran	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Progresyonsuz sağkalım[d] (PFS)		
Olaylar	342 (%72,3)	366 (%75,9)
Tehlike oranı (% 95 GA)[b]	0,68 (0,59; 0,79)	
Medyan (%95 GA) (ay)[c]	8,31 (7,03; 9,26)	6,05, (5,55; 6,90)
12. aydaki (%95 GA) oran	36,3 (31,7; 41)	21,9 (17,8; 26,1)
Objektif yanıt oranı, n[d,e] (ORR)	227/378 (%60)	176/390 (%45)
(%95 GA)	(54,9; 65)	(40,1; 50,2)
Tam yanıt	%12,2	%6,7
Kısmi yanıt	%47,9	%38,5
Yanıt süresi[d,e] (DOR)		
Medyan (%95 GA) (ay)[c]	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

[a] Aşağıdaki veri kesme tarihini esas alan tanımlayıcı analiz. 4 Ocak 2021.
[b] Katmanlandırılmış uzun cox orantısal risk modeli esas alınmıştır.
[c] Kaplan-Meier tahmini.
[d] BICR ile doğrulanmıştır.
[e] Başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan hastalar esas alınmıştır.

Şekil 28: PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda Kaplan-Meier OS eğrileri (CA209649)

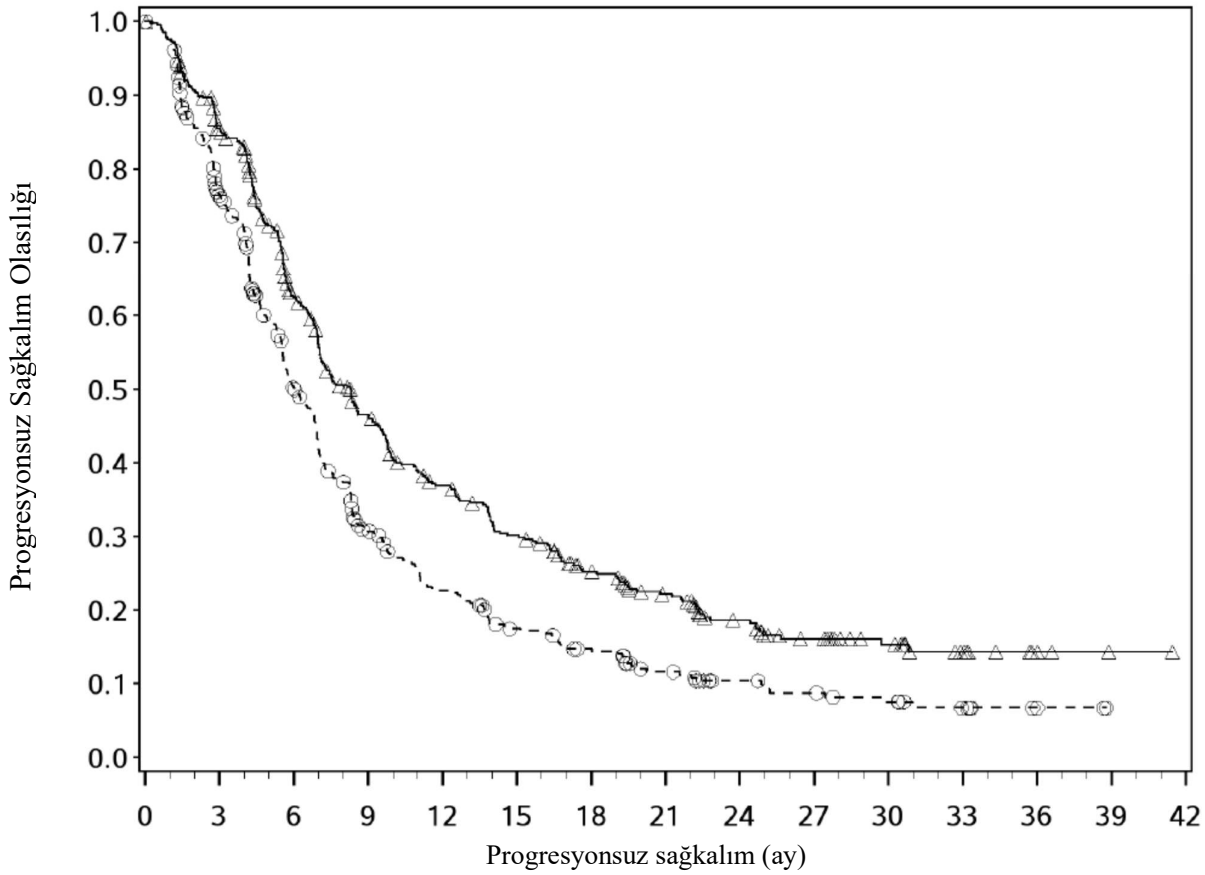


Risk Altındaki Gönüllü Sayısı

Nivolumab + kemoterapi															
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0
Kemoterapi															
482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

Nivolumab + kemoterapi (olaylar: 344/473), medyan ve %95 GA: 14,42 (13,14; 16,26)
Kemoterapi (olaylar: 397/482), medyan ve %95 GA: 11,10 (10,02; 12,09)
19,4 aylık minimum takip süresi.

Şekil 29: PD-L1 CPS ≥ 5 olan hastalarda Kaplan-Meier PFS eğrileri (CA209649)



Risk Altındaki Gönüllü Sayısı

Nivolumab + kemoterapi														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Kemoterapi														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

Nivolumab + kemoterapi (olaylar: 342/473), medyan ve %95 GA: 8,31 (7,03; 9,26)
Kemoterapi (olaylar: 397/482), medyan ve %95 GA: 6,05 (5,55; 6,90)
19,4 aylık minimum takip süresi.

Hepatoselüler Karsinom

Rezeke edilemeyen veya ileri evre hepatoselüler karsinomun ilk basamak tedavisinde 3 haftada bir 3 mg/kg ipilimumab ile 1 mg/kg nivolumabı kombinasyon halinde maksimum 4 doz olmak

üzere uygulanmasını takiben 4 haftada bir 480 mg nivolumab Faz 3, randomize, aktif-kontrollü, açık-etiketli çalışmada (CA2099DW) incelenmiştir. Çalışmaya histolojik olarak doğrulanmış HSK bulunan, Child Pugh A, ECOG performans durumu 0 veya 1 olan ve daha önce ileri evre hastalık için sistemik tedavi almamış erişkin hastalar (18 yaş ve üzeri) dahil edilmişti. Çalışmaya kayıt öncesi özefagogastroduodenoskopi zorunlu değildi. Çalışmaya hastalığı cerrahi ve/veya lokal bölgesel tedavilere uygun veya bu tedaviler sonrası progresyon gösteren yetişkinler dahil edilmiştir. Daha önceki neoadjuvan veya adjuvan sistemik tedaviye izin verilmişti. Aktif oto-immün hastalık, beyin veya leptomeninks metastazı, geçirilmiş karaciğer nakli, hepatik ensefalopati öyküsü, (randomizasyondan sonra 12 ay içinde), klinik açıdan önemli assit, sistemik immünosupresyon gerektiren tıbbi durumlar, HIV enfeksiyonu veya hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) veya HBC ve hepatit D virüs (HDV ile aktif enfeksiyon veya ko-enfeksiyon bulunan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Randomizasyon etiyoloji (HBV veya HCV veya virüs-dışı) makrovasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım (var veya yok) ve alfa-fetoprotein düzeylerine (≥ 400 veya < 400 ng/mL) göre katmanlandırılmıştır.

Toplam 668 hasta ipiliumab ile kombinasyon halinde nivolumab (n=335) veya araştırmacının tercihine göre lenvatinib veya sorafenib (n=333) almak üzere randomize edilmişti. Araştırmacının tercihi kolunda hastaların %85'i ve %15'i sırasıyla lenvatinib veya sorafenib almıştı. Nivolumab + ipilimumab kolundaki hastalar maksimum 4 doz olmak üzere 3 haftada bir 3 mg/kg ipilimumab ile kombinasyon halinde 1 mg/kg nivolumabı takiben 4 haftada bir 480 mg nivolumab almıştı. Araştırmacının tercihi kolundaki hastalar oral yoldan günlük 8 mg (vücut ağırlığı <60 kg ise) veya 12 mg (vücut ağırlığı ≥ 60 kg ise) lenvatinib veya oral yoldan günde iki kez 400 mg sorafenib almıştı. Tedavi hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisiteye veya 24 aya kadar devam ettirilmişti. İpiliumaba atfedilen bir advers etki nedeniyle kombinasyon tedavisini bırakan tüm hastaların tek ajan olarak nivolumaba devam etmesine izin verilmişti. Tümör değerlendirrmesi başlangıçta, randomizasyon sonrası 9. ve 12. haftada, daha sonra 48. haftaya kadar 8 haftada bir ve hastalık progresyonuna, tedavinin sonlandırılmasına veya sonraki tedavinin başlamasına kadar 16 haftada bir ve en son dönemde 24 haftada bir gerçekleştirilmişti.

Başlangıç özellikleri tedavi grupları arasında dengeli idi. Medyan yaş 66 (aralık 20 ila 89) olup hastaların %53'ü 65 yaş ve üzerinde ve %16'sı 75 yaş ve üzerinde idi. Hastaların %53'ü Beyaz, %44'ü Asyalı, %2,2'si Siyah idi ve %82'si erkekti. Başlangıçta ECOF performans durumu 0 (%71) veya 1 (%29) idi. Hastaların %34'ünde HBV enfeksiyonu, %28'inde HCV enfeksiyonu vardı ve %36'sında HBV veya HCV enfeksiyonu kanıtı yoktu. Hastaların %19'unda alkolik karaciğer hastalığı ve %11'inde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı vardı. Hastaların büyük kısmı başlangıçta BCLC evre C, %19'u evre B ve %6'sı evre A idi. Hastaların %77'si, %20'si ve %3'ünde Child-Pugh skorları sırası ile 5, 6 ve ≥7 idi. Toplamda, hastaların %54'ünde karaciğer dışına yayılım vardı; %25'inde makrovasküler invazyon vardı ve %33'ünde AFP düzeyleri≥ 400 µg/L idi.

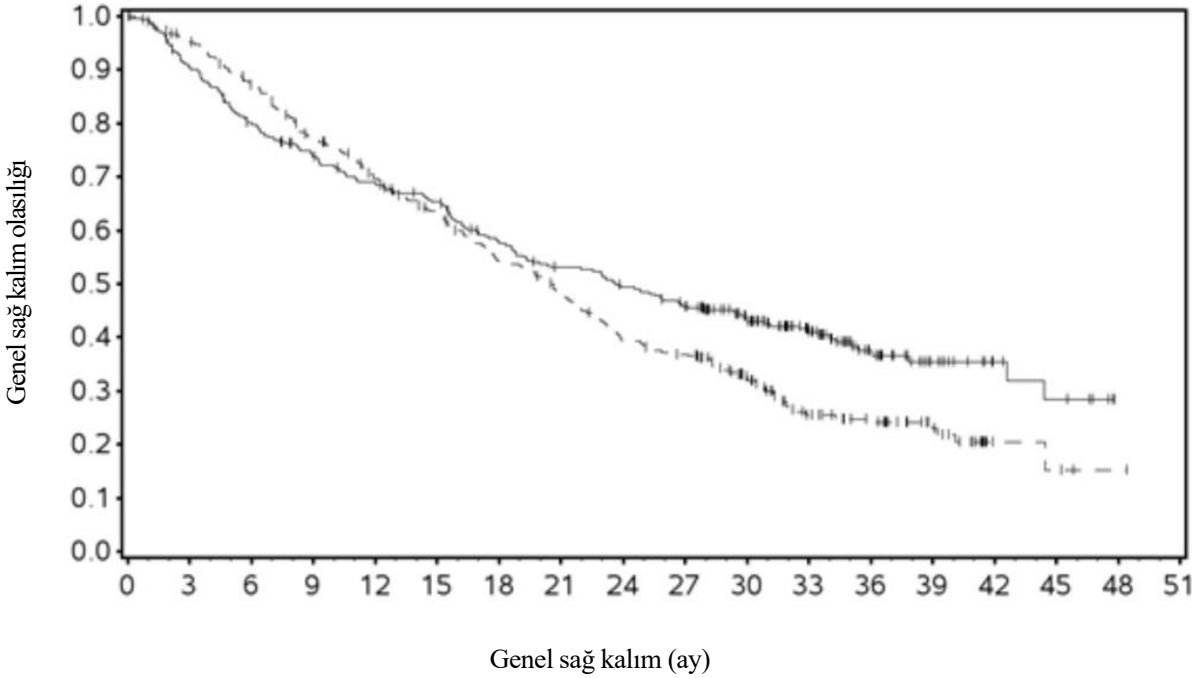
Çalışma araştırmacının tercihi lenvatinib veya sorafenibe randomize edilen hastalara kıyasla ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumaba randomize edilen hastalarda OS ve ORR için istatistiksel olarak anlamlı fayda göstermişti. Etkililik sonuçları Tablo 44 ve Şekil 30'da gösterilmiştir.

Tablo 44: Birinci basamak HSK'da etkililik sonuçları (CA2099DW)[a]

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib veya sorafenib (n = 333)
Genel sağ kalım		
Olaylar	194 (%58)	228 (%68)
Medyan (ay)	23,7	20,6
(%95 GA)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Tehlike oranı (%95 GA)[b]	0,79 (0,65, 0,96)	
p-değeri[c]	0,0180	
Genel yanıt oranı, n (%)[d]	121 (36,1)	44 (13,2)
(%95 GA)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
p-değeri[e]	< 0,0001	
Tam yanıt (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Kısmi yanıt (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Yanıt Süresi (ay)[d]		
Medyan	30,4	12,9
(%95 GA)	(21,2, G.D.)	(10,2, 31,2)

a Minimum takip 26,8 ay; medyan takip 35,2 ay.
b Katmanlı Cox oransal tehlike modeline göe proportional hazard model.
c 2-taraflı log-rank teste göre. İstatistiksel anlamlılık için sınır: p-değeri ≤ 0,0257.
d RECIST 1.1 kullanılarak BICR ile değerlendirilmiştir.
e 2-taraflı katmanlı stratified Cochran-Mantel-Haenszel testine göre. İstatistiksel anlamlılık için sınır: p-değeri ≤ 0,025.

Şekil 30: Kaplan-Meier eğrisi birinci basamak HSK hastalarında genel sağkalım (CA2099DW)



Risk altındaki gönüllü sayısı

Nivolumab + ipilimumab																	
335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Araştırmacının																	
333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+—— Nivolumab + ipilimumab (olaylar: 194/335), medyan ve %95 GA: 23,66 (18,33, 29,44)
- - -+- - - Lenvatinib veya sorafenib (olaylar: 228/333), medyan ve %95 GA: 20,63 (17,48, 22,54)

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Yeterli veri mevcut değildir.

Dağılım:
Yeterli veri mevcut değildir.

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

Eliminasyon:
Nivolumabın klirensi (CL) zaman içinde azalmaktadır ve başlangıç değerlerine göre meydana gelen ortalama maksimal azalma (% varyasyon katsayısı [%CV]) %26'dır (%32,6) ve bu, metastatik tümörlere sahip hastalarda 7,91 mL/saatlik (%46) bir geometrik ortalama kararlı durum klirensi (CLss) (%CV) ortaya çıkarmaktadır; CLss'deki düşüş klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. Kararlı durumda metastatik melanom hastalarındakine kıyasla melanomun tamamen rezeke edilmiş olduğu hastalarda geometrik ortalama popülasyon klirensi %24 daha düşük olduğundan, bu hastalarda nivolumabın klirensi zaman içinde azalmamaktadır. Kararlı durumda geometrik ortalama dağılım hacmi (Vd) (%CV) 6,6 L'dir (%24,4), geometrik ortalama eliminasyon yarı ömrü ise (t1/2) 25 gündür (%55,4). 2 haftada bir 3 mg/kg dozunda uygulandığında nivolumabın kararlı durum konsantrasyonlarına 12. haftada ulaşılmıştır ve sistemik birikim yaklaşık 4 kat olmuştur.

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

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

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Nivolumabın farmakokinetiği 0,1 ila 10 mg/kg'lık doz aralığında doğrusaldır.

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

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

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

İpilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde OPDIVO:
3 haftada bir nivolumab 360 mg, 6 haftada bir ipilimumab 1 mg/kg ve 2 kür kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, nivolumab CL değeri yaklaşık %10 düşmüş ve ipilimumab CL değeri yaklaşık %22 artmış ve bu artış klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

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

<u>Böbrek yetmezliği</u>
Popülasyon FK analizlerinde böbrek yetmezliğinin nivolumab CL'si üzerindeki etkisi normal böbrek fonksiyonuna sahip olan hastalara kıyasla (GFR≥90 mL/dakika/1,73 m^2; n=342) hafif (GFR<90 ve ≥60 mL/min/1,73 m^2; n=379), orta (GFR<60 ve ≥30 mL/min/1.73 m^2; n=179) veya şiddetli (GFR<30 ve ≥15 mL/dak/1,73 m^2; n=2) böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiştir. Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar arasında nivolumab CL'sinde klinik olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen veriler, bu popülasyonla ilgili bir sonuç çıkaramayacak kadar sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2).

<u>Karaciğer yetmezliği</u>
Farklı tümör tiplerinde (KHDAK, KHAK, melanom, RHK, baş-boyun, üretelyal, mide ve klasik hodgkin lenfoma (cHL)) yapılan bir popülasyon FK analizinde karaciğer fonksiyonları normal (toplam bilirubin ve AST<ULN) olan hastalara kıyasla hafif karaciğer yetmezliği (Ulusal Kanser Enstitüsünün hepatik fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlandığı şekilde toplam bilirubin üst normal sınır [ULN] 1 x ila 1,5 x veya AST >ULN; n=351) veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin > 1,5x ila 3× ULN; n=10) bulunan hastalarda karaciğer yetmezliğinin nivolumab klirensine etkisi incelenmiştir. Hafif veya orta şiddetli karaciğer yetmezliği ve normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalar arasında nivolumab CL'sinde klinik olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir. HCC hastalarında da

benzer sonuçlar gözlenmiştir (hafif karaciğer yetmezliği: n=152; orta şiddetli karaciğer yetmezliği: n=13). Nivolumab şiddetli karaciğer yetmezliği (toplam bilirubin > 3 × ULN ve herhangi bir AST) bulunan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

Nivolumab ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum klorür
Mannitol (E421)
Pentetik asit
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:
36 ay

Açıldıktan sonra:

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).
Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Hazırlanan çözeltinin saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

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

Hazırlama ve uygulama

Dozun hesaplanması

Nivolumab monoterapisi:

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

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

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

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

MPM'de ipilimumab ile kombinasyon halinde nivolumab
Hasta için reçete edilen doz kilodan bağımsız şekilde verilen 360 mg'dır.

İpilimumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde nivolumab
Hasta için reçete edilen doz kilodan bağımsız şekilde verilen 360 mg'dır.

Kabozantinib ile kombinasyon halinde nivolumab
Hasta için reçete edilen doz vücut ağırlığından bağımsız olarak verilen 240 mg veya 480 mg nivolumabtır.
İnfüzyonun hazırlanması
İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır.

OPDIVO, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

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

AŞAMA 1:
- OPDIVO konsantresi partikül veya renk bozukluğu bakımından incelenir. Flakonları çalkalamayın. OPDIVO konsantresi, berrak ila opak, renksiz ila açık sarı bir sıvıdır. Çözelti bulanıksa, rengi bozulmuşsa veya birkaç yarı saydam ila beyaz partikül dışında partikül madde içeriyorsa flakonu atın.
- Uygun steril bir şırınga kullanılarak gerekli hacimde OPDIVO konsantresi alınır.

AŞAMA 2:
- Konsantreyi, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya polyolefin) aktarın.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlarken kolaylık sağlaması açısından konsantre materyal uygun miktarda 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisi içeren önceden doldurulmuş kullanıma hazır bir torba içine doğrudan aktarılabilir.
- Elinizde döndürülerek infüzyonu nazikçe karıştırın. Çalkalamayın.

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

OPDIVO infüzyonu 60 dakikalık bir periyotta intravenöz yoldan uygulanır**.**
OPDIVO infüzyonu, diğer ajanlarla aynı intravenöz hatta aynı zamanda infüze edilmemelidir. İnfüzyon için farklı bir infüzyon hattı kullanılır.

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

OPDIVO infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:
- PVC kaplar
- Polyolefin kaplar
- Cam şişeler
- PVC infüzyon setleri
- Por boyutu 0,2 mikrometre ila 1,2 mikrometre olan polietersülfon membranlara sahip in-line filtreler

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

Bertaraf:
İnfüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir bölümünü tekrar kullanmak üzere saklamayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2017/256

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 05.04.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ