

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPDIVO® 40 mg/4 mL IV İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçeren Flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL konsantre 10 mg nivolumab içerir.

4 mL konsantre içeren 1 flakon 40 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 6,0 ve ozmolaritesi yaklaşık 340 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Melanom

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

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

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

Klasik Hodgkin lenfoma (cHL)

OPDIVO, nüks veya refrakter klasik Hodgkin Lenfoma görülen yetişkin hastalarda otolog kök hücre naklinin (OKHN) ve brentuksimab vedotin tedavisinden sonra monoterapi olarak endikedir.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

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

Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri (SHBBK)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

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

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

Dozların kalıcı olarak kesilmesi veya askıya alınmasıyla ilgili kılavuzlar Tablo 1'de açıklanmaktadır. İmmün bağlantılı advers reaksiyonların yönetimiyle ilgili ayrıntılı kılavuzlar bölüm 4.4'te yer almaktadır.

Tablo 1: OPDİVO için önerilen tedavi değişiklikleri

İmmün bağlantılı advers reaksiyonlar	Şiddet	Tedavi değişikliği
İmmün bağlantılı pnömoni	Derece 2 pnömoni	Semptomlar iyileşene, radyografik anomaliler düzelene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO dozuna ara verilir.
	Derece 3 veya 4 pnömoni	OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün bağlantılı kolit	Derece 2 diyare veya kolit	Semptomlar iyileşene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir.
	Derece 3 diyare veya kolit	Semptomlar iyileşene ve kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir.
	Derece 4 diyare veya kolit	OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün bağlantılı hepatit	Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) veya toplam Bilirubin’de Derece 2 yükselme	Laboratuvar değerleri başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir.
	AST, ALT veya toplam Bilirubin’de Derece 3 veya 4 yükselme	OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu	Kreatinin düzeylerinde Derece 2 veya 3 yükselme	Kreatinin başlangıç düzeylerine dönene ve gerekirse kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir.
	Kreatinin düzeyinde Derece 4 yükselme	OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.
İmmün bağlantılı endokrinopatiler	Semptomatik Derece 2 veya 3 hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipofizit Derece 2 adrenal yetmezlik Derece 3 diyabet	Semptomlar iyileşene ve (akut enflamasyon semptomları için gerekirse) kortikosteroidlerle tedavi tamamlanana kadar OPDİVO tedavisine ara verilir. Herhangi bir semptom görülmediği sürece hormon replasman tedavisi ^a ile birlikte OPDİVO tedavisine devam edilmelidir.
	Grade 4 hipotiroidizm Grade 4 hipertiroidizm Grade 4 hipotiroidizm Grade 3 or 4 adrenal yetmezlik Grade 4 diyabet	OPDİVO tedavisi kalıcı olarak kesilir.

Tablo 1: OPDIVO için önerilen tedavi değişiklikleri

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri ve Skuamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri

75 yaş ve üzeri yaşlı hastalardaki veriler bu popülasyonla ilgili bir karar verebilmek için yeterli değildir.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ ve herhangi bir AST) karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

OPDIVO sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. 60 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanır. İnfüzyon, steril, pirojenik olmayan, 0,2-1,2 µm por boyutuna ve düşük protein bağlama oranına sahip bir in-line filtre ile uygulanmalıdır.

OPDIVO intravenöz “push” veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

OPDIVO 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

İmmün bağlantılı pnömoni

Nivolumab tedavisi sırasında şiddetli pnömoni 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 pnömoni işaretleri ve semptomları açısından izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyojiler dışlanmalıdır.

Derece 3 veya 4 pnömoni için nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmeli ve 2 ila 4 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

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

İmmün bağlantılı kolit

Nivolumab tedavisi ile şiddetli diyare ya da kolit gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar diyare ya da karın ağrısı ve dışkıda mukus veya kan gibi ilave kolit semptomları için izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

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

Derece 3 diyare ya da kolit için nivolumab tedavisine ara verilmeli ve 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. İyileşmeden sonra, kortikosteroid dozunun kademeli olarak kesilmesini takiben nivolumab tedavisi yeniden başlatılabilir. Kortikosteroid tedavisine başlanmasına rağmen kötüleşme olursa veya iyileşme görülmezse, nivolumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

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

İmmün bağlantılı hepatit

Nivolumab tedavisi ile şiddetli hepatit gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar, transaminaz ve toplam bilirubin düzeylerinde yükselme gibi hepatit belirti ve semptomları için izlenmelidir. Enfeksiyöz ve hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

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

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

İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab tedavisi ile şiddetli nefrit veya böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, nefrit ve böbrek fonksiyon bozukluğu belirti ve semptomları için

izlenmelidir. Hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmadan serum kreatininde artış gözlenmiştir. Hastalıkla ilişkili etiyolojiler dışlanmalıdır.

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

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

İmmün bağlantılı endokrinopatiler

Nivolumab tedavisi ile hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik (sekonder adrenokortikal yetmezlik dahil), hipofizit (hipopitüitarizm dahil), diabetes mellitus ve diabetes ketoasidoz dahil şiddetli endokrinopatiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

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

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

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

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

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

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

İmmün bağlantılı deri advers reaksiyonları

Nivolumab tedavisi ile immün bağlantılı olabilen şiddetli döküntü gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Derece 3 döküntü görülürse OPDIVO dozuna ara verilmeli, Derece 4 döküntüde kesilmelidir. Şiddetli döküntü için, 1 ila 2 mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri dozda yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılmalıdır.

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

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

Diğer immün bağlantılı advers reaksiyonlar

Aşağıdaki immün bağlantılı advers reaksiyonlar çeşitli dozlarda ve tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda nivolumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında bildirilmiştir: pankreatit, üveit, demiyelinasyon, otoimmün nöropati (fasiyal ve abduzens sinir parezisi dahil), Guillain-Barré sendromu, miyastenik sendrom, ensefalit, gastrit, sarkoidoz, duodenit, miyozit, miyokardit ve rabdomiyoliz. Pazarlama sonrasında Vogt-Koyanagi-Harada sendromu vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

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

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

İnfüzyon reaksiyonları

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

reaksiyonlarının profilaksisine yönelik yerel tedavi kılavuzları uyarınca bir ön ilaç kullanılarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlar

Melanom

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazları veya otoimmün hastalık görülen hastalar ve çalışmaya girmeden önce sistemik immünosupresif alan hastalar nivolumab klinik çalışmalarına alınmamıştır. Oküler/üveal melanomu olan hastalar melanom klinik çalışmasına dahil edilmemiştir. Ayrıca, CA209037 çalışmasına, anti-CTLA-4 tedavisi ile ilişkili Derece 4 advers reaksiyon yaşamış olan hastalar dahil edilmemiştir (bkz. bölüm 5.1). Yeterli veri bulunmadığından, nivolumab, hastaya özgül dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinin ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Hızlı ilerleyen hastalığın görüldüğü melanom hastalarında OPDIVO kullanımı

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

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazları veya otoimmün hastalık görülen, semptomatik interstisyel akciğer hastalığı olan ve çalışmaya girmeden önce sistemik immünosupresan tedaviler alan hastalar KHDAK klinik çalışmalarına alınmamıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Bu hastalara ait veri bulunmadığından, nivolumab, hastaya özel dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinin ardından dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Doktorlar nispeten kötü prognostik özelliklere ve/veya agresif hastalığa sahip hastalarda tedavi başlatmadan önce nivolumabın geç etki başlangıcını göz önünde bulundurmalıdır.

Renal Hücreli Karsinom

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

Klasik Hodgkin lenfoma

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

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

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

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

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

Baş ve Boyun Kanseri

Başlangıç performans skoru ≥ 2 olan, aktif beyin metastazlarına veya leptomeninjel metastazlara sahip olan, aktif otoimmün hastalık, sistemik 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 dozetaksele kıyasla nivolumabla 3 ay içinde daha yüksek sayıda ölüm gözlenmiştir. Erken ölümlerle ilişkili faktörlerin ECOG performans durumu, önceki platin tedavisi sırasında hızlı progresyon sergileyen hastalık ve yüksek tümör yükü olduğu belirlenmiştir.

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.

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

Hasta Uyarı Kartı

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Diğer etkileşim formları

Sistemik immünosüpresyon

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Çeşitli tümör tiplerinde nivolumab 3 mg/kg monoterapisi ile yapılan çalışmaların (n = 2578) birleştirilmiş veri setinde minimum takip aralığı 2,3 ila 28 ay olup, en yaygın (\geq %10) yan etki yorgunluk (%30), döküntü (%17), pruritus (%13), diyare (%13) ve bulantı (%12). Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetliydi (Derece 1 veya 2). KHDAK'de minimum 24 aylık bir izleme herhangi yeni bir güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

Yan etkilerin özeti

Nivolumab monoterapisi ile tedavi edilen hastalar için (n= 2578)) birleştirilmiş veri setinde bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 2'de listelenmiştir. Bu reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık kategorilerine göre sunulmuştur. Sıklık terimleri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$); çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın:	üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	pnömoni ^a , bronşit
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazma	
Seyrek:	histositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi lenfadenit)
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Çok yaygın:	nötropeni ^{a,b}
Yaygın olmayan:	eozinofili
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın:	infüzyonla ilişkili reaksiyon ^c , aşırı duyarlılık ^c
Seyrek:	anafilaktik reaksiyon ^c
Bilinmeyen:	solid organ nakli reddi ^h
Endokrin hastalıkları	
Yaygın:	hipotiroidizm, hipertiroidizm
Yaygın olmayan:	adrenal yetmezlik, hipopituitarizm, hipofizit, tirodit, diyabet
Seyrek:	diyabetik ketoasidoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın:	iştah azalması
Yaygın olmayan:	dehidratasyon, metabolik asidoz
Bilinmiyor:	tümör lizis sendromu ⁱ
Sinir sistemi bozuklukları	
Yaygın:	periferik nöropati, baş ağrısı, sersemlik
Yaygın olmayan:	polinöropati, otoimmün nöropati (fasiyal ve oküler sinir parezisi dahil)
Seyrek:	Guillain-Barré sendromu, demiyelinizasyon, miyastenik sendrom, ensefalit ^{a,c}
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan:	üveit, bulanık görme, göz kuruluğu
Bilinmiyor:	Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ^h
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan:	taşikardi
Seyrek:	aritmi (ventriküler aritmi dahil) ^d , atriyal fibrilasyon, miyokardit ^{a, f}

Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	hipertansiyon
Seyrek:	vaskülit
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın:	pnömoni ^{a, c} , dispne ^a , öksürük
Yaygın olmayan:	plevral efüzyon
Seyrek:	akciğer infiltrasyonu
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	diyare, bulantı
Yaygın:	stomatit, kusma, karın ağrısı, konstipasyon, ağız kuruluğu, kolit ^a
Yaygın olmayan:	pankreatit, gastrit
Seyrek:	duodenal ülser
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın olmayan:	hepatit ^c
Seyrek:	kolestazis
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	deride döküntü ^c , kaşıntı
Yaygın:	vitiligo, kuru cilt, eritem, alopesi
Yaygın olmayan:	eritema multiforme, psoriasis, rosacea, ürtiker
Seyrek:	toksik epidermal nekroliz ^{a, f} , Stevens-Johnson sendromu ^{a, f}
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	kas iskelet ağrısı ^g , artralji
Yaygın olmayan:	polimiyalji romatika, artrit
Seyrek:	miyopati, miyozit (polimiyozit dahil) ^{a, f} , rabdomiyoliz ^{a, f} , Sjogren's sendrom
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın olmayan:	tubulointerstisyel nefrit, böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarını içerir) ^{a, c}
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	
Çok yaygın:	yorgunluk
Yaygın:	pireksi, ödem (periferik ödem dahil)
Yaygın olmayan:	ağrı, göğüs ağrısı
Araştırmalar	
Çok yaygın:	AST artışı, ALT artışı, alkalin fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, hipokalsemi, kreatinin artışı, hiperglisemi ^c , lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, hiperkalsemi, hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatermi
Yaygın:	toplam bilirubin artışı, hipoglisemi, hipermağnezemi, hipernatremi, kilo kaybı

a Tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmalarda fatal olgular bildirilmiştir

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

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

d Nedensellik ilişkisine bakılmaksızın kardiyak bozukluk sistem organ sınıfındaki advers olayların sıklığı, CTLA4/BRAF inhibitörü almış metastatik melanomlu popülasyonda, kemoterapi grubuna kıyasla nivolumab grubunda daha yüksekti. 100 kişi-maruziyet yılı başına insidans oranları 0 karşısında 9,3 idi; ciddi kardiyak advers olaylar nivolumab grubundaki hastaların %4,9'u tarafından bildirilirken araştırmacının seçtiği grupta 0 hasta tarafından bildirilmiştir. Kardiyak advers olayların sıklığı, daha önce tedavi görmemiş metastatik melanomlu popülasyonda dakarbazin grubuna kıyasla nivolumab

grubunda daha düşüktü. Araştırmacılar tarafından, aritmiler (atriyal fibrilasyon, taşikardi ve ventriküler aritmi) dışındaki tüm bu etkilerin, nivolumab ile ilişkili olmadığına karar verilmiştir.

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

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

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

h Pazarlama sonrası olay (ayrıca bkz. Bölüm 4.4)

i Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlanan

Seçilen yan etkilerin açıklaması

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

İmmün bağlantılı pnömoni

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer infiltrasyonu dahil pnömoni insidansı %3,4 idi (87/2578). Vakaların çoğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2 olup sırasıyla hastaların %0,8 (21/2578) ve %1,7'sinde (44/2578) bildirilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 vakalar sırasıyla hastaların %0,7 (19/2578)) ve <%0,1'inde (1/2578) bildirilmiştir. Derece 5 vakalar hastaların <%0,1'inde (2/2578) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 3,6 aydı (aralık: 0,2-19,6). 63 hastada (%72,4) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 6,1 hafta (aralık: 0,1⁺-96,7⁺) olduğu belirlenmiştir; ⁺ gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

İmmün bağlantılı kolit

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

İmmün bağlantılı hepatit

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

İmmün bağlantılı nefrit ve renal fonksiyon bozukluğu

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda nefrit veya renal fonksiyon bozukluğu insidansı %2,8 'idi (71/2578).Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %1,6 (41/2578) ve %0,7'si 18/2578) tarafından bildirilmiştir. Hastaların %0,4'ü (11/2578) ve <%0,1'inde (1/2578) sırasıyla Derece 3 ve Derece 4 vakalar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 5 nefrit veya renal fonksiyon bozukluğu bildirilmemiştir. Başlangıca kadar geçen medyan süre 2,3 aydı

(aralık: 0 - 18,2). 42 hastada (%61,8) iyileşme gözlenmiştir ve iyileşme ortaya çıkana kadar geçen medyan sürenin 12,1 hafta (aralık: 0,3-79,1⁺) olduğu belirlenmiştir.

İmmün bağlantılı endokrinopatiler

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda hipotiroidizm veya hipertiroidizm dahil tiroid bozukluklarının insidansı %9,6'dır (248/2578). Vakaların çoğu Derece 1 veya 2 olup sırasıyla hastaların %4,2 (107/2578) ve %5,4'ü (139/2578) tarafından bildirilmiştir. Derece 3 tiroid bozuklukları hastaların <% 0,1'i (2/2578) tarafından bildirilmiştir. Hipofizit (1 Derece 1; 1 Derece 2 ve 5 Derece 3 ve 1 Derece 4), hipopitüitarizm (4 Derece 2 ve 1 Derece 3), adrenal yetmezlik (ikincil adrenokortikal yetmezlik dahil) (1 Derece 1; 9 Derece 2 ve 5 Derece 3), diabetes mellitus (Tip1 dahil) (3 Derece 2 ve 1 Derece 3) ve diabetik ketoasidoz (2 Derece 3) bildirilmiştir. Bu çalışmalarda Derece 5 vakalar bildirilmemiştir. Bu endokrinopatilerin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2,8 aydır (aralık: 0,3 - 29,1). 117 hastada iyileşme meydana gelmiştir (%42,9). Düzelmeye kadar geçen zaman 0,4 ila 144,1⁺ hafta arasında değişmiştir.

İmmün bağlantılı deri advers reaksiyonları

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

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

İnfüzyon reaksiyonları

Nivolumab monoterapisi alan hastalarda, aşırı duyarlılık/infüzyon reaksiyonlarının insidansı, 6 hastadaki Derece 3 ve 2 hastadaki Derece 4 vaka dahil %4,7 idi (121/2578).

Klasik Hodgkin Lenfomada allojenik HSCT komplikasyonları

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

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

9'u (%18,4) nivolumab sonrası allojenik HSCT komplikasyonları nedeniyle ölmüştür. Takip eden allojenik HSCT'den itibaren 49 hastanın medyan izlem süresi 5,6 ay olmuştur (aralık: 0-19 ay).

Laboratuvar anomalileri

Nivolumab monoterapisi gören hastalarda, başlangıçtan Derece 3 veya 4 laboratuvar anomalisine sapma yaşayan hastaların oranı aşağıdaki gibidir: anemi için %5,2 (tümü Derece 3), trombositopeni için %1, lökopeni için %1, lenfopeni için %10, nötroopeni için %1,1, alkalin fosfataz yükselmesi için %2,1, AST yükselmesi için %2,7, ALT yükselmesi için %2,2, toplam

bilirubin yükselmesi için %1,2, kreatinin yükselmesi için %0,9, hiperglisemi için %3,8, hipoglisemi için %1, amilaz yükselmesi için %3,5, lipaz yükselmesi için %7,9, hiponatremi için %6,4, hiperkalemi için %1,8, hipokalemi için %1,5, hiperkalsemi için %1,2, hipermağnezemi için %0,7, hipomağnezemi için %0,5, hipokalsemi için %0,7, lökopeni için %0,1 ve hipernatremi için %0,1.

İmmünojenisite

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

Anti-nivolumab antikolar mevcut olduğunda nivolumabın klirensi %24 artmış olmakla birlikte monoterapiye ilişkin farmakokinetik analiz ve maruz kalım-yanıt analizleri temelinde nivolumab antikolarının varlığında etkililik kaybı veya toksisite profilinde bir değişiklik olduğu yönünde kanıt ortaya çıkmamıştır.

Yaşlı hastalar

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

75 yaş ve üzeri KHDAK ve SHBBK 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).

Şüphe edilen yan etkilerin raporlanması

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

4.9 Doz aşımı

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikolar. ATC kodu: L01XC17.

Etki mekanizması

Nivolumab, programlanmış ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanan ve PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşimi bloke eden insan immüoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikordur (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

Melanom:

Dakarbazin karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209066)

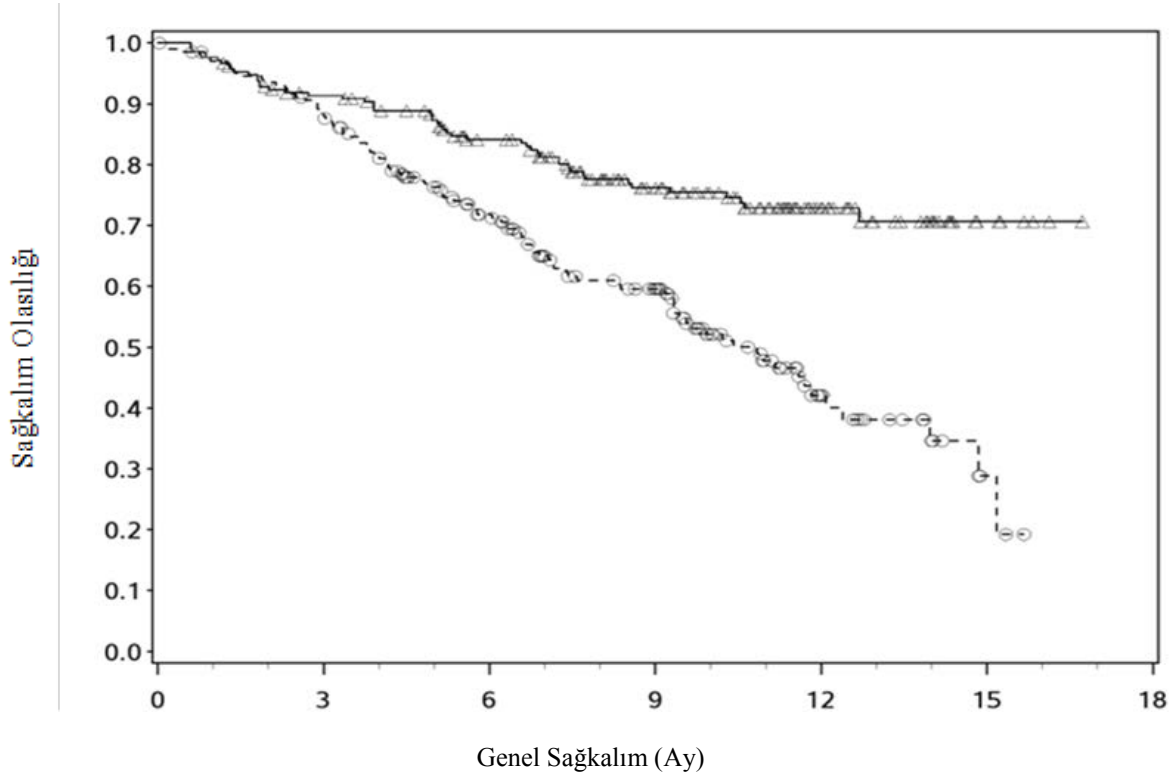
Nivolumab 3 mg/kg'ın ilerlemiş (rezeke edilemeyen veya metastatik) melanom tedavisi için güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, çift kör çalışmada (CA209066) değerlendirilmiştir. Çalışmaya doğrulanmış, tedavi uygulanmamış, Evre III veya IV BRAF vahşi tip melanomu olan ve ECOG performansdurumu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

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

İki grup arasında başlangıç özellikleri dengelenmişti. Yaş ortalaması 65 olup (aralık: 18-87) %59'u erkek ve %99,5'i beyazdı. Başlangıç ECOG performans durumu puanı 0 (%64) veya 1 (%34) idi. Hastaların %61'i, çalışmaya girişte evre M1c hastalığa sahipti. %74'ü kutanöz melanom, %11'i mukozal melanom; %35'i ise PD-L1 pozitif melanoma sahipti (\geq %5 tümör hücresi membran ekspresyonu). Hastaların %16' sı, daha önce adjuvan tedavi görmüş olup en yaygın kullanılan adjuvan tedavi interferon du (%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, yanıt kadar geçen süre ve yanıt süreleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: Etkililik Sonuçları (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Genel sağkalım		
Olaylar	50 (%23,8)	96 (%46,2)
Risk oranı	0,42	
%99,79 GA	(0,25 - 0,73)	
%95 GA	(0,30 - 0,60)	
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 (2,10 - 2,40)
Oran (%95 GA)		
6. ayda	48,0 (40,8 - 54,9)	18,5 (13,1 - 24,6)
12. ayda	41,8 (34 - 49,3)	NA
Objektif yanıt	84 (%40)	29 (%13,9)
(%95 GA)	(33,3 - 47)	(9,5 - 19,4)
Olasılık oranı (%95 GA)	4,06 (2,52 - 6,54)	
p-değeri	< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	16 (%7,6)	2 (%1,)
Kısmi yanıt (PR)	68 (%32,4)	27 (%13)
Stabil hastalık (SD)	35 (%16,7)	46 (%22,1)
Medyan yanıt süresi		
Ay (aralık)	Erişilmedi (0 ⁺ - 12,5 ⁺)	6 (1,1 - 10, ⁺)
Yanıta kadar medyan süre		
Ay (aralık)	2,1 (1,2 - 7,6)	2,1 (1,8 - 3,6)

“+” gizlenen bir gözlemi gösterir.

Kemoterapi karşısında randomize faz 3 çalışma (CA209037)

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

Aktif otoimmün hastalığı ve oküler melanomu, aktif beyin veya leptomeningeal metastazları olanlar veya iyileşmiş bulantı, yorgunluk, infüzyon reaksiyonları veya endokrinopatiler hariç

önceden ipilimumab ile ilişkili yüksek dereceli (CTCAE v4.0 uyarınca Derece 4) advers reaksiyon yaşayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

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

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

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

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

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

Bu nihai ORR analizi döneminde, en az 6 ay takip edilen nivolumab alan 120 hastadan ve kemoterapi alan 47 hastadan alınan sonuçlar analiz edilmiştir. Etkililik sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4: En iyi genel yanıt, zaman ve yanıt süresi (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapi (n = 47)
Objektif yanıt (IRRC)	38 (%31,7)	5 (%10,6)
(%95 GA)	(23,5 - 40,8)	(3,5 - 23,1)
Tam yanıt (CR)	4 (%3,3)	0
Kısmi yanıt (PR)	34 (%28,3)	5 (%10,6)
Stabil hastalık (SD)	28 (%23,3)	16 (%34,0)
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: 22,0 – 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 – 29,0) kemoterapi için %11 (%95 GA: 2,4 – 29,2), BRAF yabanıl tip alt grupta ise sırasıyla %30 (%95 GA: 24,0 – 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: 0,60 – 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 biyobelirtecın (tümör PD-L1 ekspresyonu) rolü tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Tümör PD-L1 ekspresyonu \geq %1 olan hastalarda ORR nivolumab için %33,5 (n=179; %95 GA: 26,7 - 40,9) kemoterapi içinse %13,5 (n=74; %95 GA: 6,7 - 23,5) olarak belirlenmiştir. Tümör PD-L1 ekspresyonu $<$ %1 olan hastalarda IRRC'ye göre ORR sırasıyla %13 (n=69; %95 GA: 6,1 – 23,3) ve %12,0 (n=25; %95 GA: 2,5 – 31,2) olarak belirlenmiştir.

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

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

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

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

Nivolumabın güvenliliği ve etkililiği, malign melanom dahil çeşitli tümör tiplerinde yapılan bir faz 1, açık etiketli, doz yükseltme çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan daha önceden tedavi görmüş 306 hastanın 107'si melanom idi ve en fazla 2 yıl süreyle 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg veya 10 mg/kg dozunda nivolumab almışlardır. Bu hasta popülasyonunda, medyan 22,9 aylık yanıt süresi ile (%95 GA:17.0, NR) %9 (%95 GA:2.6, 22.1) 33 hastada (%31) objektif yanıt bildirilmiştir. Medyan PFS süresi 3,7 aydır (%95 GA:1,9 - 9,3). Medyan OS 17,3 ay (%95 GA: 12,5 – 37,8), tahmini OS oranları ise 3 yılda %42 (%95 GA: 32 - 51), 4 yılda %35 (%95 GA: 26 - 44), 5 yılda ise %34 (%95 GA: 25 - 43) olarak hesaplanmıştır (minimum izlem 45 ay).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

Skumöz KHKDAK

Dosetaksel ile karşılaştırmalı randomize faz 3 çalışma (CA209017)

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

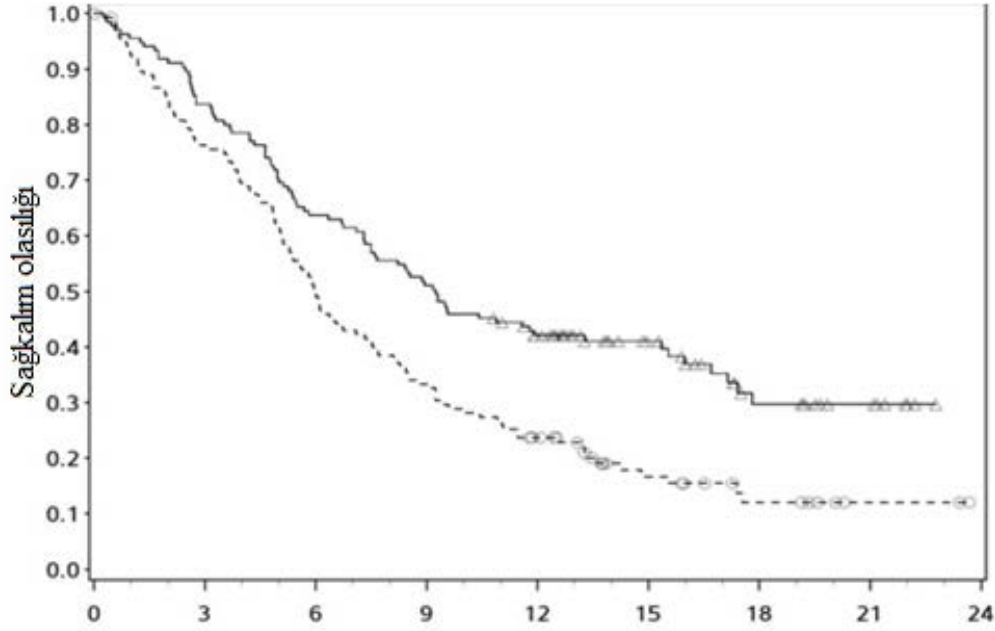
Aktif otoimmün hastalığa, semptomatik interstisyel akciğer hastalığına veya aktif beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılımdan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıç noktasına dönmüş oldukları takdirde tedavi edilmiş beyin metastazlarına sahip olan ve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

Toplam 272 hasta 2 haftada bir 60 dakikalık bir sürede intravenöz yolla uygulanan 3 mg/kg nivolumab (n = 135) veya 3 haftada bir 75 mg/m² dosetaksel (n = 137) almak üzere randomize edilmiştir. Klinik fayda gözlemlendiği 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 2'de sunulmaktadır.

Şekil 2: OS'ye ilişkin Kaplan-Meier eğrileri (CA209017)



Genel sağkalım-OS (aylar)

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

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

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

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

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

Etkililik sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: 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 (%20,0)		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 - 0,80)		
24 aylık oran (95% GA)	22,9 (16,2 - 30,3)		8 (4,3 - 13,3)

Doğrulanmış objektif yanıt	%20,0		%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 ⁺ - 18,0 ⁺)
Progresyonsuz sağkalım			
24 aylık oran (95% GA)	15,6 (9,7 - 22,7)		Tüm hastalar ya ilerleme sergilemiş, ya gizlenmiş ya da izlemde kaybedilmiştir.

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

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

Tek kollu faz 2 çalışma (CA209063)

Çalışma CA209063, iki veya daha fazla tedavi basamağının ardından lokal olarak ilerlemiş veya metastatik skuamöz KHDAK görülen 117 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş olan bir tek kollu, açık etiketli çalışmadır; bunun dışında 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.

Yaşlı hastalarda güvenlik ve etkililik

Yaşlı hastalarla (≥ 65 yaş) daha genç hastalar (< 65 yaş) arasında güvenlik veya etkililik yönünden genel bir fark bildirilmemiştir. 75 yaş ve üzeri KHDAK 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.

Renal Hücreli Karsinom

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

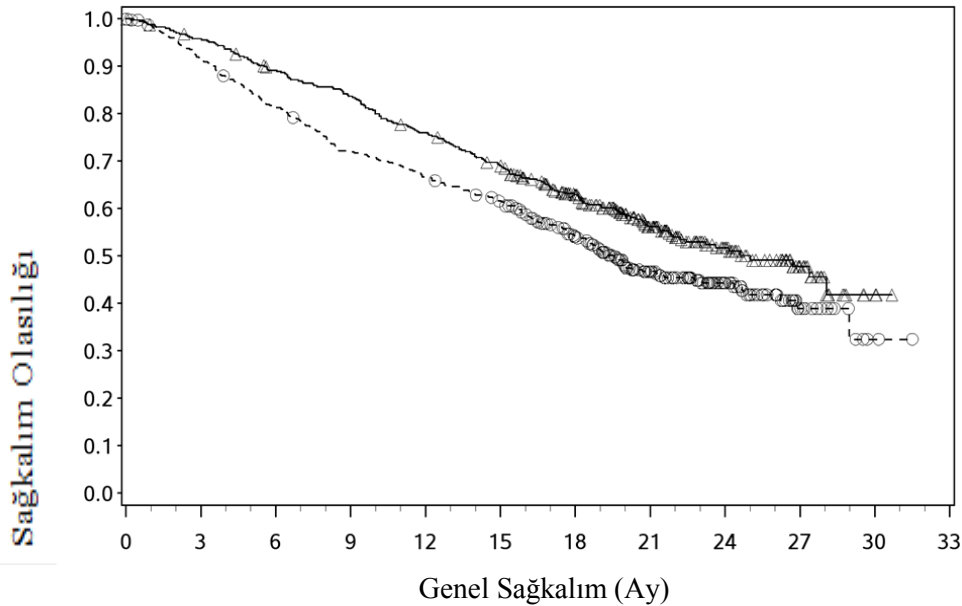
Toplamda 821 hasta, her 2 haftada bir 60 dakikada intravenöz yoldan uygulanan nivolumab 3 mg/kg (n=410) ya da günlük oral yoldan uygulanan everolimus (n=411) 10 mg olacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi, klinik yarar gözleendiği sürece veya tedavi hasta tarafından tolere edilemez hale gelene kadar sürdürülmüştür. İlk tümör değerlendirmeleri, randomizasyondan 8 hafta sonra yapılmış ve bundan sonra ilk yıl için 8 haftada bir ve sonrasında hangisi daha sonra görülürse hastalık progresyonuna ya da tedavi kesilmesine kadar 12 haftada bir devam etmiştir. Progresyondan başka nedenlerle tedaviyi bırakmış hastalarda, tedavi kesilmesinden sonra tümör değerlendirmelerine devam edilmiştir. Araştırmacının değerlendirmesine göre RECIST 1.1-tanımlı progresyon sonrasında tedaviye, araştırmacıya göre hastanın klinik yarar görmesi ve çalışma ilacını tolere etmesi durumunda izin verilmiştir. Birincil etkililik sonuç ölçümü OS'ydü. İkincil etkililik ölçümleri, araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR ve PFS idi.

İki grup arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengelenmişti. Medyan yaş 62 olup (aralık: 18-88) hastaların %40'ı ≥ 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 yıldır. Medyan tedavi süresi nivolumab tedavisi alan hastalarda 5,5 ay (aralık: 0 - 29,6⁺ ay) ve everolimus tedavisi alan hastalarda 3,7 aydır (aralık: 6 gün-25,7⁺ ay).

Hastaların %44'ünde progresyon sonrasında nivolumaba devam edilmiştir.

OS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 3'te gösterilmiştir.

Şekil 3: 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: 25,00 (21,75, N.A.)

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

Çalışmada, 398 olay gözleendiğinde (final analiz için planlanan olay sayısının %70'i) yapılan ön tanımlı ara analizde everolimusa kıyasla nivolumaba randomize edilen hastalar için istatistiksel olarak anlamlı OS iyileşmesi görülmüştür (Tablo 5 ve Şekil 2). OS yararı, tümör PD-L1 ekspresyon düzeyinden bağımsız olarak gözlenmiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: 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)
(6 ayda)	89,2 (85,7 - 91,8)		81,2 (77,0 - 84,7)
(12 ayda)	76,0 (71,5 - 79,9)		66,7 (61,8 - 71,0)
Objektif yanıt			
(%95 GA)	103 (%25,1)		22 (%5,4)
Olasılık oranı (%95 GA)	(21,0 - 29,6)		(3,4 - 8,0)
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). Kırk dokuz (%47,6) yanıt veren hastada, 0 - 27,6⁺ ay aralığında devam eden yanıt vardı.

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

Klasik Hodgkin Lenfoma

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

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

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

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

Daha önce ASCT'nin ardından brentuksimab vedotin tedavisi almış olan CA209205 Kohort B'de yer alan 80 hastadan ve CA209039'da yer alan 15 hastadan elde edilen veriler bir araya getirilmiştir. İki çalışmanın başlangıç özellikleri benzerlik sergilemiştir (aşağıda bulunan Tablo 7'ye bakın).

Tablo 7: 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 – 19,0)	3,4 (0,2 – 19,0)	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 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Nüks eden/refrakter klasik Hodgkin lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

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

Min, Maks	0 ⁺ , 23,1 ⁺	0.0 ⁺ , 14.2 ⁺	1.8, 23.1 ⁺
Yanıta Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	2	2,1	0,8
Min, Maks	0,7 - 11,1	1,6, - 11,1	0,7 - 4,1
Medyan İzlem Süresi (ay)	15,8	15,4	21,9
Aralık (ay)	1,9 - 27,6	1,9 - 18,5	11,2 -27,6
12 ayda PFS oranı (95% GA)	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

“+” = Gizlenmiş bir gözlemi belirtmektedir.

^a Veriler sunulduğunda izlem devam etmekteydi.

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

TE = Tahmin edilemeyen

CA209205 çalışmasındaki Kohort B’ye ait daha uzun takip verileri (en az 20,5 ay) ve Kohort C’ye ait etkililik verileri aşağıda bulunan Tablo 9’da sunulmaktadır.

Tablo 9: CA209205 çalışmasının daha uzun olan takip periyodunda relaps sergileyen/refrakter klasik Hodgkin lenfoma görülen hastalarda güncellenmiş etkililik sonuçları

	CA209205 Kohort B^a	CA209205 Kohort C^a
Sayı (n) / minimum takip (ay)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7)^b
Objektif yanıt, n (%) ; (%95 CI)	54 (%68); (56 - 78)	73 (%73); (63 - 81)
Tam remisyon (CR), n (%); (%95 GA)	10 (%13); (6 - 22)	12 (%12); (6 - 20)
Kısmi remisyon (PR), n (%); (%95 GA)	44 (%55); (44 - 66)	61 (%61); (51 - 71)
Stabil hastalık, n (%)	17 (21)	15 (%15)
Tüm yanıt verenlerde yanıt süresi (ay)^c		
Medyan (%95 GA)	15,9 (7,8 - 20,3)	14,5 (9,5 - 16,6)
Aralık	0 ⁺ - 21 ⁺	(0 ⁺ - 16,8 ⁺)
CR’de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	20,3 (3,8, TE)	14,5 (8,2, TE)
Aralık	1,6 ⁺ -21,0 ⁺	(0 ⁺ - 16,5 ⁺)
PR’de yanıt süresi (ay)		
Medyan (%95 GA)	10,6 (6,8 - 18,0)	13,2 (9,4 - 16,6)
Aralık	0 ⁺ - 20,7 ⁺	(0 ⁺ , 16,8 ⁺)
Yanıta kadar geçen medyan süre		
Ay (aralık)	2,2 (1,6 - 9.1)	2,1 (0,8 - 8,6)
Medyan takip süresi		
Ay (aralık)	22,7 (1,9 - 27,2)	16,2 (1,4 - 20,4)
Progresyonsuz sağkalım		
12. aydaki aralık (%95 GA)	51 (38 - 62)	49 (37 - 60)
18. aydaki aralık	47 (35 - 59)	–

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

“+” gizlenmiş bir gözleme işaret eder.

a Veriler sunulduğu sırada takip devam etmekteydi.

b ASCT'nin yalnızca öncesinde brentuksimab vedotin alan Kohort C'deki (n = 33) hastaların ORR'si %70

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

Medyan yanı süresinin 13,2 ay olduğu tespit edilmiştir (%95 GA: 8.2, TE)

c CR veya PR görülen gönüllüler için belirlenmiştir.

TE = tahmin edilebilir değildir.

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

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

Skvamöz Hücreli Baş ve Boyun Kanseri

Nivolumab 3 mg/kg'nin metastatik veya rekürren SHBBK tedavisi için tek ajan olarak güvenliliği ve etkililiği bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA209141) değerlendirilmiştir. Çalışmaya platin bazlı tedavi rejimi sırasında veya takip eden 6 ay içinde hastalık progresyonu yaşayan ve ECOG performans durumu skoru 0 veya 1 olan hastalar (18 yaş ve üstü) dahil edilmiştir. Önceki platin bazlı tedavi adjuvan, neo-adjuvan, primer, rekürren veya metastatik ortamda uygulanmıştır. Hastalar tümör PD-L1 veya insan papilloma virüsü (HPV) durumundan bağımsız şekilde çalışmaya kaydedilmiştir. Deri ve tükürük bezinden kaynaklanan rekürren veya metastatik nazofarenks karsinomu, primer bölgesi bilinmeyen, tükürük bezi veya skuamöz olmayan histolojilerden kaynaklanan karsinom (örneğin mukozal melanom) veya aktif beyin metastazı ya da leptomeningeal metastazlar sergileyen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tedavi uygulanmış ve kortikosteroidleri bırakmış ya da stabil veya azalan günlük ≤ 10 mg prednizon eşdeğeri dozları almakta olan beyin metastazlarına sahip hastalar çalışmaya kayıttan en az 2 hafta önce nörolojik açıdan başlangıca dönmüş olmaları durumunda uygun kabul edilmiştir.

Toplam 361 hasta 2 haftada bir 60 dakikalık sürede intravenöz yolla 3 mg/kg nivolumab (n = 240) veya araştırmacının seçimine bağlı 400 mg/m² yükleme dozu ve takiben haftada 250 mg/m² setuksimab (n = 15) veya haftada 40 ila 60 mg/m² metotreksat (n = 52) veya haftada 30 ila 40 mg/m² dosetaksel (n = 54) almak üzere randomize edilmiştir. Randomizasyon, önceki setuksimab tedavisine göre basamaklandırılmıştır. Klinik fayda gözlemlendiği sürece veya tedavi tolere edilemez hale gelene kadar tedaviye devam edilmiştir. RECIST versiyon 1.1'e göre tümör değerlendirmeleri randomizasyondan 9 hafta sonra gerçekleştirilmiştir ve sonrasında 6 haftada bir gerçekleştirilmeye devam etmiştir. Nivolumab alan hastalarda, araştırmacı tarafından değerlendirildiği üzere hastanın klinik fayda elde etmesi ve çalışma ilacını tolere

etmesi durumunda, araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST versiyon 1.1 ile tanımlanmış ilk progresyondan sonra tedaviye devam edilmesine izin verilmiştir. Primer etkililik sonlanma noktası OS olarak belirlenmiştir. Kilit sekonder etkililik sonucu ölçütleri araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS ve ORR'dir. Önceden tanımlanmış %1, %5 ve %10'luk tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerine göre etkililiği değerlendirmek üzere önceden belirlenmiş ilave alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir.

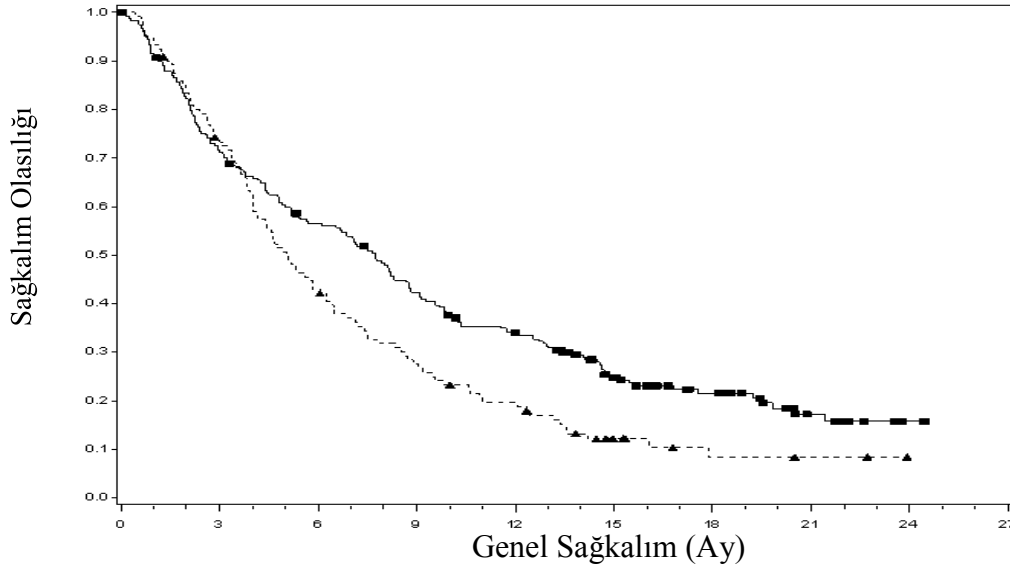
Randomizasyondan önce, tümör PD-L1 ekspresyonuna göre önceden planlanmış analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla sistematik olarak çalışma öncesi tümör doku örnekleri toplanmıştır. Tümör PD-L1 ekspresyonu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx tayini kullanılarak belirlenmiştir.

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

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

Etkililik sonuçları Tablo 10'da sunulmaktadır.

şekil 4: 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 10: 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 - 0,90)	
p-değeri ^b		0,0048	
Medyan(%95 GA) (ay)	7,72 (5,68 - 8,77)		5,06 (4,04 - 6,24)
6 aylık oran (%95 GA)	56,5 (49,9 - 62,5)		43 (34 - 51,7)
12 aylık oran (%95 GA)	34 (28 - 40,1)		19,7 (13 - 27,3)
18 aylık oran (%95 GA)	21,5 (16,2 - 27,4)		8,3 (3,6 - 15,7)
Progresyonsuz sağkalım Olaylar	204 (%85)		104 (%86)
Tehlike oranı		0,87	
%95 GA		(0,69 - 1,11)	
p-değeri		0,2597	
Medyan(%95 GA) (ay)	2,04 (1,91 - 2,14)		2,33 (1,97 - 3,12)
6 aylık oran (%95 GA)	21 (15,9 - 26,6)		11,1 (5,9 - 18,3)
12 aylık oran (%95 GA)	9,5 (6 - 13,9)		2,5 (0,5 - 7,8)
Doğrulanmış objektif yanıt^c	32 (%13,3)		7 (%5,8)
(%95 GA)	(9,3 - 18,3)		(2,4 - 11,6)
Olasılık oranı (%95 GA)		2,49 (1,07 - 5,82)	
Tam yanıt (CR)	6 (%2,5)		1 (%0,8)
Kısmi yanıt (PR)	26 (%10,8)		6 (%5)
Stabil hastalık (SD)	55 (%22,9)		43 (%35,5)
Yanıta kadar geçen medyan süre Ay (aralık)	2,1 (1,8 - 7,4)		2 (1,9 - 4,6)
Medyan yanıt süresi Ay (aralık)	9,7 (2,8 - 20,3 ⁺)		4 (1,5 ⁺ - 8,5 ⁺)

a Basamaklandırılmış orantılı tehlikeler modelinden türetilmiştir.

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

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

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

Nivolumab grubundaki önceden belirlenmiş tüm düzeylerde tümör PD-L1 ekspresyonuna sahip hastalar araştırmacının seçimi grubundaki hastalara kıyasla daha yüksek iyileşmiş sağkalım olasılığı ortaya koymuştur. OS yararının boyutu \geq %1, \geq %5 veya \geq %10 tümör PD-L1 ekspresyonu düzeylerinde tutarlılık sergilemiştir (bkz. Tablo 11).

Tablo 11: Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS (CA209141)

PD-L1 Ekspresyonu	Tümör PD-L1 ekspresyonuna göre OS Olay sayısı (hasta sayısı)		Basamaklandırılmamış Tehlike Oranı (%95 GA)
	nivolumab	araştırmacının seçimi	
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54 - 1,29)
\geq 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37 - 0,77)
\geq 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32 - 0,80)
\geq 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34 - 0,95)

Valide edilmemiş bir yöntemin kullanıldığı bir keşifsel post-hoc analizde hem tümör hücresi PD-L1 ekspresyonu hem de tümörle ilişkili bağışıklık hücresi (TAIC) PD-L1 ekspresyonu, araştırmacının seçimine kıyasla nivolumabla elde edilen tedavi etkisinin boyutu açısından analiz edilmiştir. Bu analiz yalnızca tümör hücresi PD-L1 ekspresyonunun değil, aynı zamanda TAIC PD-L1 ekspresyonunun da araştırmacının tercihine kıyasla nivolumabdan yarar elde edilmesi ile ilişkili gibi görüldüğünü göstermiştir (bkz. Tablo 12). Alt gruptaki hasta sayılarının az olması ve analizin keşifsel yapısı nedeniyle bu verilerden yola çıkılarak herhangi bir kesin sonuca varılması mümkün değildir.

Tablo 12: 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)	9,10 0,43 (0,28 - 0,67)	4,60 (0,28 - 0,67)	3,19 0,48 (0,31 - 0,75)	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 (0,44 - 1,80)	4,93 (0,44 - 1,80)	1,99 0,93 (0,46 - 1,88)	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 (0,38 - 1,18)	6,51 (0,38 - 1,18)	2,10 0,96 (0,55 - 1,67)	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 (0,50 - 2,36)	4,85 (0,50 - 2,36)	1,84 1,91 (0,84 - 4,36)	2,12 (0,84 - 4,36)	3,7 (<0,1 - 19)	10 (0,3 - 44,5)

a OS ve PFS Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

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

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

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

Araştırmacı tarafından değerlendirilen primer hastalığın orofarengeal kanser olduğu hastalar HPV açısından test edilmiştir (p16 immünohistokimya [IHC] ile belirlenmiştir). OS yararı HPV durumundan (HPV-pozitif: HR = 0,63; %95 GA: 0,38 – 1,04, HPV-negatif: HR = 0,64; %95 GA: 0,40 – 1,03 ve HPV-bilinmiyor: HR = 0,78; %95 GA: 0,55 – 1,10) 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 sağık durumu açısından anlamlı düşüşler ve yanı sıra semptomatolojide (örneğin bitkinlik, dispne, iştah kaybı, ağrı, duyuusal problemler, sosyal temas problemleri) artış sergilemiştir. PRO verileri açık etiketli çalışma tasarımı bağlamında yorumlanmalıdır ve dolayısıyla dikkatli şekilde değerlendirilmelidir.

Yaşlı hastalarda güvenilirlik ve etkililik

Yaşlı hastalarla (≥ 65 yaş) daha genç hastalar (< 65 yaş) arasında güvenilirlik veya etkililik yönünden genel bir fark bildirilmemiştir. 75 yaş ve üzeri KHDAK ve SHBBK 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.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Yeterli veri mevcut değildir.

Dağılım:

Yeterli veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Popülasyon FK analizi ışığında iki haftada bir uygulanan 3 mg/kg nivolumabın geometrik ortalama klirensi (CL), terminal yarı ömrü ve kararlı durumda ortalama maruziyeti sırasıyla 7,9 mL/sa, 25 gün ve 86,6 µg/mL olarak belirlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

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

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

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

PD-L1 sinyal blokajının, murin gebelik modellerinde fetüse 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 trimesterden başlayarak neonatal mortalitede artış olmuştur.

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

Nivolumab ile fertilité çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

24 ay

Açıldıktan sonra:

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

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Hazırlanan çözeltinin saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir tıpası (bütül kauçuk) ve koyu mavi geçme kapağı (alüminyum) olan 10 mL flakonda (Tip I cam) 4 mL konsantre. Ambalaj boyutu 1 flakon.

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

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

Hazırlama ve uygulama

Dozun hesaplanması

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

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

İnfüzyonun hazırlanması

İnfüzyon hazırlanırken aseptik koşullar sağlanmalıdır.

OPDIVO, aşağıda belirtildiği şekliyle intravenöz uygulama için kullanılabilir:

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

- 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi

AŞAMA 1:

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

AŞAMA 2:

- Konsantreyi, steril, havası alınmış cam bir şişeye ya da IV poşetine (PVC veya polyolefin) aktarın.
- Uygun durumda, gerekli hacimde 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) enjeksiyonluk glukoz çözeltisi ile seyreltilir. Hazırlarken kolaylık sağlaması açısından konsantre materyal uygun miktarda 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi veya 50 mg/mL (%5) glukoz enjeksiyonluk çözeltisi içeren önceden doldurulmuş kullanıma hazır bir torba içine doğrudan aktarılabilir.
- Elinizde döndürülerek infüzyon iyice karıştırılır. 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 µm ila 1,2 µm).

OPDIVO infüzyonu aşağıdakiler ile geçimlidir:

- PVC kaplar
- Polyolefin kaplar
- Cam şişeler
- PVC infüzyon setleri
- Por boyutu 0,2 µm ila 1,2 µm 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. Kullanılmayan tıbbi ürün veya atık materyaller, yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2017/257

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ