

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OPDIVO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di nivolumab.

Un flaconcino da 4 mL contiene 40 mg di nivolumab.

Un flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di nivolumab.

Un flaconcino da 12 mL contiene 120 mg di nivolumab.

Un flaconcino da 24 mL contiene 240 mg di nivolumab.

Nivolumab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da limpido ad opalescente, da incolore a giallo pallido che può contenere poche particelle leggere. La soluzione ha un pH di circa 6,0 ed una osmolarità di circa 340 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Melanoma

OPDIVO in monoterapia o in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) per l'associazione nivolumab ed ipilimumab è stato stabilito solo in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### Trattamento adiuvante del melanoma

OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma allo stadio IIB o IIC o melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa (vedere paragrafo 5.1).

#### Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK.

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

### Trattamento neoadiuvante del NSCLC

OPDIVO in associazione a chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva in pazienti adulti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq$  1% (vedere paragrafo 5.1 per i criteri di selezione).

### Mesotelioma maligno della pleura (MPM)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile.

### Carcinoma a cellule renali (RCC)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti.

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole (vedere paragrafo 5.1)

OPDIVO in associazione a cabozantinib è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato (vedere paragrafo 5.1).

### Linfoma di Hodgkin classico (cHL)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin.

### Carcinoma squamoso della testa e del collo (SCCHN)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma squamoso della testa e del collo ricorrente o metastatico negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino (vedere paragrafo 5.1).

### Carcinoma uroteliale

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti dopo fallimento di precedente terapia a base di platino.

### Trattamento adiuvante del carcinoma uroteliale

OPDIVO in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) con espressione tumorale del PD-L1  $\geq$  1%, che sono ad alto rischio di recidiva dopo resezione radicale del MIUC (vedere paragrafo 5.1).

### Carcinoma del colon-retto (CRC) con deficit di riparazione del *mismatch* (dMMR) o elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma del colon-retto metastatico con deficit di riparazione del *mismatch* o elevata instabilità dei microsatelliti dopo precedente chemioterapia di associazione a base di fluoropirimidina (vedere paragrafo 5.1).

### Carcinoma a cellule squamose dell'esofago (OSCC)

OPDIVO in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ .

OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ .

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico dopo precedente chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino.

### Trattamento adiuvante del cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea (OC o GEJC)

OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea che presentano malattia patologica residua a seguito di precedente chemioradioterapia neoadiuvante (vedere paragrafo 5.1).

### Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea (GEJ) o dell'esofago

OPDIVO in associazione a chemioterapia di combinazione a base di fluoropirimidina e platino è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, HER2 negativo, avanzato o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio positivo combinato (CPS)  $\geq 5$ .

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti, esperti nel trattamento del cancro.

### Test PD-L1

Se specificato nell'indicazione, la selezione del paziente per il trattamento con OPDIVO in base all'espressione tumorale del PD-L1 deve essere confermata da un test convalidato (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 5.1).

### Posologia

#### *OPDIVO in monoterapia*

La dose raccomandata di OPDIVO è o di 240 mg di nivolumab ogni 2 settimane o di 480 mg ogni 4 settimane a seconda dell'indicazione e della popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2), come presentato nella Tabella 1.

**Tabella 1. Dose raccomandata e tempo di infusione per somministrazione endovenosa di nivolumab in monoterapia**

Indicazione*	Dose raccomandata e tempo di infusione
Melanoma (avanzato o trattamento adiuvante)	Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso): 240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti o di 30 minuti (melanoma adiuvante, vedere paragrafo 5.1)
	Adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg): 3 mg/kg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 6 mg/kg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti
Carcinoma a cellule renali Carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) (trattamento adiuvante)	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti
Cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea (trattamento adiuvante)	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti per le prime 16 settimane, seguiti da 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti
Carcinoma polmonare non a piccole cellule Linfoma di Hodgkin classico Carcinoma squamoso della testa e del collo Carcinoma uroteliale Carcinoma a cellule squamose dell'esofago	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti

\*Come da indicazione in monoterapia nel paragrafo 4.1.

Se i pazienti affetti da melanoma, RCC, OC, GEJC o MIUC (trattamento adiuvante) devono passare dallo schema di 240 mg ogni 2 settimane allo schema di 480 mg ogni 4 settimane, la prima dose da 480 mg deve essere somministrata due settimane dopo l'ultima dose da 240 mg. Viceversa, se i pazienti devono passare dallo schema di 480 mg ogni 4 settimane allo schema di 240 mg ogni 2 settimane, la prima dose da 240 mg deve essere somministrata quattro settimane dopo l'ultima dose di 480 mg.

#### *OPDIVO in associazione ad ipilimumab*

##### Melanoma

Negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso, la dose raccomandata è 1 mg/kg di nivolumab in associazione a 3 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane **oppure** a 480 mg ogni 4 settimane (vedere paragrafi 5.1 e 5.2), come presentato nella Tabella 2. Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 240 mg ogni 2 settimane; **oppure**
- 6 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 480 mg ogni 4 settimane.

Negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg, la dose raccomandata è 1 mg/kg di nivolumab in associazione a 3 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa

ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 3 mg/kg ogni 2 settimane **oppure** a 6 mg/kg ogni 4 settimane (vedere paragrafi 5.1 e 5.2), come presentato nella Tabella 2. Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 3 mg/kg ogni 2 settimane; **oppure**
- 6 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 6 mg/kg ogni 4 settimane.

**Tabella 2. Dosi raccomandate e tempi di infusione per somministrazione endovenosa di nivolumab in associazione a ipilimumab per melanoma**

	Fase di associazione, ogni 3 settimane per 4 cicli di dose	Fase di monoterapia
<b>Nivolumab</b>	Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni: 1 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso): 240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti  Adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg): 3 mg/kg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 6 mg/kg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti
<b>Ipilimumab</b>	Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni: 3 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	-

#### Mesotelioma maligno della pleura

La dose raccomandata è 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane in associazione ad 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane. Il trattamento viene continuato fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

#### Carcinoma a cellule renali e carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H

La dose raccomandata è 3 mg/kg di nivolumab in associazione a 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi. A questo segue poi una seconda fase nella quale nivolumab in monoterapia è somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane **oppure** a 480 mg ogni 4 settimane (solo RCC), come presentato nella Tabella 3. Per la fase di monoterapia, la prima dose di nivolumab deve essere somministrata:

- 3 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 240 mg ogni 2 settimane; oppure
- 6 settimane dopo l'ultima dose dell'associazione nivolumab e ipilimumab se si usano 480 mg ogni 4 settimane (solo RCC).

**Tabella 3. Dosi raccomandate e tempi di infusione per la somministrazione endovenosa di nivolumab in associazione a ipilimumab per RCC e CRC dMMR o MSI-H**

	Fase di associazione, ogni 3 settimane per 4 cicli di dose	Fase di monoterapia
<b>Nivolumab</b>	3 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti (solo RCC)
<b>Ipilimumab</b>	1 mg/kg mediante infusione della durata di 30 minuti	-

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

La dose raccomandata è 3 mg/kg di nivolumab ogni 2 settimane oppure 360 mg di nivolumab ogni 3 settimane somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane. Il trattamento è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

*OPDIVO in associazione a cabozantinib*

Carcinoma a cellule renali

La dose raccomandata è nivolumab somministrato per via endovenosa a 240 mg ogni 2 settimane **oppure** a 480 mg ogni 4 settimane in associazione a 40 mg di cabozantinib somministrato per via orale ogni giorno.

**Tabella 4. Dosi raccomandate e tempi di infusione per la somministrazione endovenosa di nivolumab in associazione alla somministrazione per via orale di cabozantinib per RCC**

	Fase di associazione
<b>Nivolumab</b>	240 mg ogni 2 settimane mediante infusione della durata di 30 minuti oppure 480 mg ogni 4 settimane mediante infusione della durata di 60 minuti
<b>Cabozantinib</b>	40 mg una volta al giorno

*OPDIVO in associazione ad ipilimumab e chemioterapia*

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

La dose raccomandata è 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane in associazione ad 1 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane, e chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, il trattamento viene continuato con 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane in associazione ad 1 mg/kg di ipilimumab ogni 6 settimane. Il trattamento è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

*OPDIVO in associazione a chemioterapia*

Trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule

La dose raccomandata è 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 3 cicli (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule squamose dell'esofago

La dose raccomandata di nivolumab è 240 mg ogni 2 settimane o 480 mg ogni 4 settimane somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento con

nivolumab è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago

La dose raccomandata è 360 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino ogni 3 settimane **oppure** 240 mg di nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidina e platino ogni 2 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento con nivolumab è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia.

*Durata del trattamento*

Il trattamento con OPDIVO, sia come monoterapia sia in associazione ad ipilimumab o altri agenti terapeutici, deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente (e fino alla durata massima della terapia se specificata per un'indicazione).

Per la terapia adiuvante la durata massima del trattamento con OPDIVO è 12 mesi.

Per OPDIVO in associazione a cabozantinib, OPDIVO deve essere continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia. Cabozantinib deve essere continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di cabozantinib.

Sono state osservate risposte atipiche (cioè un iniziale aumento transitorio della dimensione del tumore oppure piccole nuove lesioni nei primi mesi seguiti dalla riduzione della dimensione del tumore). Si raccomanda di continuare il trattamento con nivolumab o nivolumab in associazione a ipilimumab ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione di malattia fino a che la progressione di malattia venga confermata.

Non è raccomandato l'aumento graduale o la riduzione della dose per OPDIVO in monoterapia o in associazione ad altri agenti terapeutici. Può essere necessario posticipare la somministrazione o interrompere il trattamento in base alla sicurezza ed alla tollerabilità individuali. Le linee guida per l'interruzione permanente o la sospensione delle dosi sono descritte nella Tabella 5. Le linee guida dettagliate per la gestione delle reazioni avverse immuno-correlate sono descritte nel paragrafo 4.4. Quando nivolumab è somministrato in associazione ad altri agenti terapeutici, fare riferimento all'RCP di questi altri componenti dell'associazione relativamente al dosaggio.

**Tabella 5. Modifiche del trattamento raccomandate per OPDIVO o per OPDIVO in associazione**

<b>Reazione avversa immuno-correlata</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Polmonite immuno-correlata	Polmonite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono, le anomalie radiografiche migliorano ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Polmonite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento

<b>Reazione avversa immuno-correlata</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Colite immuno-correlata	Colite o diarrea di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
	Colite o diarrea di grado 3 - OPDIVO in monoterapia	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	- OPDIVO + ipilimumab <sup>a</sup>	Interrompere permanentemente il trattamento
	Colite o diarrea di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Epatite immuno-correlata	Aumento di grado 2 di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) o bilirubina totale	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i valori di laboratorio tornano al basale ed il trattamento con corticosteroidi, se necessario, è completato
<b>NOTA:</b> per i pazienti con RCC trattati con <b>OPDIVO in associazione a cabozantinib</b> con aumento degli enzimi epatici, vedere le linee guida sul dosaggio riportate dopo questa tabella.	Aumento di grado 3 o 4 di AST, ALT o bilirubina totale	Interrompere permanentemente il trattamento
Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate	Aumento della creatinina di grado 2 o 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando la creatinina torna al valore basale ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Aumento della creatinina di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Endocrinopatie immuno-correlate	Ipotiroidismo, ipertiroidismo, ipofisite sintomatici di grado 2 o 3 Insufficienza surrenalica di grado 2 Diabete di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi (se necessario per i sintomi da infiammazione acuta), è completato. Il trattamento deve essere continuato in presenza di terapia ormonale sostitutiva <sup>b</sup> fino a quando non sono presenti sintomi.
	Ipotiroidismo di grado 4 Ipertiroidismo di grado 4 Ipoifisite di grado 4 Insufficienza surrenalica di grado 3 o 4 Diabete di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento

Reazione avversa immuno-correlata	Severità	Modifica del trattamento
Reazioni avverse cutanee immuno-correlate	Eruzione cutanea di grado 3	Sospendere la dose (le dosi) fino a quando i sintomi non si risolvono ed il trattamento con corticosteroidi è completato
	Eruzione cutanea di grado 4	Interrompere permanentemente il trattamento
Miocardite immuno-correlata	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o Necrolisi epidermica tossica (TEN)	Interrompere permanentemente il trattamento (vedere paragrafo 4.4)
	Miocardite di grado 2	Sospendere la dose (le dosi) fino alla scomparsa dei sintomi ed al completamento del trattamento con corticosteroidi. <sup>c</sup>
Altre reazioni avverse immuno-correlate	Miocardite di grado 3 o 4	Interrompere permanentemente il trattamento
	Grado 3 (prima comparsa)	Sospendere la dose (le dosi)
	Grado 4 o grado 3 recidivante; grado 2 o 3 persistente nonostante la modifica del trattamento; impossibilità di ridurre la dose di corticosteroidi a 10 mg/die di prednisone o equivalente	Interrompere permanentemente il trattamento

Nota: i gradi di tossicità sono conformi ai Criteri Comuni di Terminologia per gli Eventi Avversi del National Cancer Institute, Versione 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Durante la somministrazione della seconda fase di trattamento (nivolumab in monoterapia) che segue il trattamento di associazione, interrompere permanentemente il trattamento se compaiono diarrea o colite di Grado 3

<sup>b</sup> La raccomandazione per l'uso della terapia ormonale sostitutiva è fornita al paragrafo 4.4.

<sup>c</sup> Non è nota la sicurezza della ripresa del trattamento con nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab in pazienti che hanno precedentemente presentato miocardite immuno-correlata.

OPDIVO in monoterapia o in associazione ad altri agenti terapeutici deve essere interrotto permanentemente in caso di:

- Reazioni avverse di grado 4 o reazioni avverse ricorrenti di grado 3;
- Reazioni avverse di grado 2 o 3 persistenti nonostante siano state trattate.

I pazienti trattati con OPDIVO devono ricevere la scheda di allerta per il paziente e devono essere informati sui rischi associati ad OPDIVO (vedere anche il foglio illustrativo).

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab, se uno dei due medicinali viene sospeso, deve essere sospeso anche l'altro. In caso di ripresa del trattamento dopo sospensione, è possibile riprendere o il trattamento in associazione o OPDIVO in monoterapia, in base alla valutazione del singolo paziente.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia, fare riferimento all'RCP degli altri agenti della terapia di associazione relativamente al dosaggio. Se uno dei medicinali viene sospeso, gli altri possono essere continuati. In caso di ripresa del trattamento dopo sospensione, è possibile riprendere il trattamento in associazione o OPDIVO in monoterapia o la sola chemioterapia, in base alla valutazione del singolo paziente.

#### *OPDIVO in associazione a cabozantinib nel RCC*

Quando OPDIVO è usato in associazione a cabozantinib, per il componente OPDIVO si applicano le modifiche del trattamento riportate sopra nella Tabella 5. In aggiunta, per l'aumento degli enzimi epatici, in pazienti con RCC trattati con OPDIVO in associazione a cabozantinib:

- Se i valori di ALT o AST sono > 3 volte ma ≤ 10 volte il limite superiore della norma (ULN) senza concomitante bilirubina totale ≥ 2 volte ULN, sia OPDIVO sia cabozantinib devono

essere sospesi fino a che queste reazioni avverse regrediscono a grado 0-1. Può essere considerata la terapia con corticosteroidi. Dopo il miglioramento si può considerare il rechallenge con uno dei due medicinali o con entrambi i medicinali. In caso di rechallenge con cabozantinib, fare riferimento all'RCP di cabozantinib.

- Se i valori di ALT o AST sono  $> 10$  volte ULN o  $> 3$  volte ULN con concomitante bilirubina totale  $\geq 2$  volte ULN, sia OPDIVO sia cabozantinib devono essere interrotti permanentemente e può essere considerata la terapia con corticosteroidi.

### *Popolazioni speciali*

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OPDIVO nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite, eccetto negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma. I dati attualmente disponibili di OPDIVO in monoterapia o in associazione ad ipilimumab sono descritti nei paragrafi 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2.

#### Anziani

Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione renale

Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione.

#### Compromissione epatica

Sulla base dei risultati di studi farmacocinetici di popolazione, nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). I dati su pazienti con compromissione epatica moderata o severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in tale popolazione. OPDIVO deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da  $> 1,5$  a  $3 \times$  limite superiore della norma [LSN] e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina totale  $> 3 \times$  LSN e qualsiasi valore di AST).

### Modo di somministrazione

OPDIVO è solo per uso endovenoso. Deve essere somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 o di 60 minuti a seconda della dose (vedere Tabelle 1, 2, 3 e 4). L'infusione deve essere somministrata attraverso un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico con dimensione dei pori da 0,2 a 1,2  $\mu\text{m}$ .

OPDIVO non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

La dose totale necessaria di OPDIVO può essere infusa direttamente come soluzione 10 mg/mL o può essere diluita in una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure in una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6).

Se somministrato in associazione ad ipilimumab e/o chemioterapia, OPDIVO deve essere somministrato per primo, seguito da ipilimumab (se applicabile) e quindi dalla chemioterapia nella stessa giornata. Usare sacche per infusione e filtri separati per ciascuna infusione.

Per le istruzioni sulla preparazione e manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Valutazione dello stato di PD-L1

Nel valutare lo stato di PD-L1 del tumore, è importante utilizzare una metodologia valida e robusta.

##### Reazioni avverse immuno-correlate

Quando nivolumab è somministrato in associazione, fare riferimento all'RCP degli altri agenti della terapia di associazione prima di iniziare il trattamento. Le reazioni avverse immuno-correlate si sono verificate con maggiore frequenza quando nivolumab era somministrato in associazione ad ipilimumab rispetto alla somministrazione di nivolumab in monoterapia. Le reazioni avverse immuno-correlate si sono verificate con frequenza simile quando OPDIVO era somministrato in associazione a cabozantinib rispetto alla somministrazione di nivolumab in monoterapia. Pertanto, la guida riportata di seguito per le reazioni avverse immuno-correlate si applica al componente OPDIVO dell'associazione, tranne dove specificamente indicato. Gran parte delle reazioni avverse immuno-correlate è migliorata o si è risolta con misure appropriate quali la somministrazione di corticosteroidi e le modifiche del trattamento (vedere il paragrafo 4.2).

Possono verificarsi contemporaneamente reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un sistema corporeo.

Con la terapia di associazione sono state segnalate anche reazioni avverse cardiache e polmonari inclusa embolia polmonare. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo delle reazioni avverse cardiache e polmonari ed al monitoraggio dei segni clinici, dei sintomi e delle anomalie di laboratorio indicative di squilibri elettrolitici e disidratazione prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento. Nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto in caso di reazioni avverse cardiache e polmonari severe e ricorrenti o pericolose per la vita (vedere il paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio continuo (almeno fino a 5 mesi dopo l'ultima dose) poiché una reazione avversa con nivolumab o con nivolumab in associazione ad ipilimumab può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia o dopo la sua interruzione.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere effettuata una valutazione adeguata per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Se l'immunosoppressione con corticosteroidi è utilizzata per il trattamento di una reazione avversa, una sospensione graduale in un periodo di almeno 1 mese deve essere iniziata dopo il miglioramento. Una sospensione graduale rapida può portare ad un peggioramento o al ripresentarsi della reazione avversa. Una terapia immunosoppressiva non corticosteroidica deve essere aggiunta se, nonostante l'uso di corticosteroidi, vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento.

La somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab non deve essere ripresa mentre il paziente sta ricevendo dosi immunosoppressive di corticosteroidi o altra terapia immunosoppressiva. La profilassi antibiotica deve essere utilizzata per prevenire le infezioni opportunistiche in pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva.

Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente ed in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

##### *Polmonite immuno-correlata*

Polmonite o malattia polmonare interstiziale severe, compresi casi con esito fatale, sono state osservate con nivolumab in monoterapia o con nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere

paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di polmonite quali alterazioni radiografiche (ad es., opacità focali a vetro smerigliato, infiltrati a chiazze), dispnea ed ipossia. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di polmonite di grado 3 o 4, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di polmonite (sintomatica) di grado 2, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 2-4 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente.

#### *Colite immuno-correlata*

Diarrea o colite severe sono state osservate con nivolumab in monoterapia o con nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per diarrea e sintomi addizionali di colite, quali dolore addominale e muco o sangue nelle feci. In pazienti con colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi è stata riportata infezione/riattivazione da CMV. Per la diarrea devono essere escluse eziologie infettive e di altra natura, pertanto devono essere eseguiti test di laboratorio appropriati ed ulteriori esami. Se la diagnosi di colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi è confermata deve essere presa in considerazione l'aggiunta, alla terapia con corticosteroidi, di un agente immunosoppressivo alternativo o la sostituzione della terapia corticosteroidea.

In caso di colite o diarrea di grado 4, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di colite o diarrea di grado 3, nivolumab in monoterapia deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab in monoterapia può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, nivolumab in monoterapia deve essere interrotto permanentemente. Colite o diarrea di grado 3 osservate con nivolumab in associazione ad ipilimumab richiedono l'interruzione permanente del trattamento e l'inizio di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di colite o diarrea di grado 2, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso. Diarrea e colite persistenti devono essere trattate con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente.

#### *Epatite immuno-correlata*

Epatite severa è stata osservata con nivolumab in monoterapia o con nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatite quali aumento delle transaminasi e della bilirubina totale. Devono essere escluse eziologie infettive ed eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 3 o 4, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento delle transaminasi o della bilirubina totale di grado 2, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso. Aumenti persistenti in questi valori di laboratorio devono essere trattati con i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente.

#### *Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate*

Nefrite e disfunzione renale severe sono state osservate con nivolumab in monoterapia o con nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di nefrite o disfunzione renale. Gran parte dei pazienti presenta aumenti asintomatici della creatinina sierica. Devono essere escluse eziologie correlate alla patologia.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 4, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

In caso di aumento della creatinina sierica di grado 2 o 3, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e devono essere iniziati i corticosteroidi equivalenti ad una dose di 0,5-1 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Se vi è un peggioramento o non vi è alcun miglioramento nonostante l'inizio dei corticosteroidi, la dose dei corticosteroidi deve essere aumentata ad una equivalente a 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone e nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente.

#### *Endocrinopatie immuno-correlate*

Endocrinopatie severe, inclusi ipotiroidismo, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria), ipofisite (incluso ipopituitarismo), diabete mellito e chetoacidosi diabetica sono state osservate con nivolumab in monoterapia o con nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di endocrinopatie e per iperglicemia e modifiche nella funzione tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento, e quando indicato in base alla valutazione clinica). I pazienti possono presentarsi con stanchezza, cefalea, alterazioni dello stato mentale, dolore addominale, insolite abitudini intestinali e ipotensione o con sintomi aspecifici che possono simulare altre cause, come metastasi cerebrali o patologia sottostante. A meno che non sia stata identificata un'eziologia alternativa, segni o sintomi di endocrinopatie devono essere considerati immuno-correlati.

In caso di ipotiroidismo sintomatico, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e deve essere iniziata, ove necessario, una terapia sostitutiva con ormone tiroideo. In caso di ipertiroidismo sintomatico, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e deve essere iniziato un farmaco antitiroideo, ove necessario. Se si sospetta un'inflammatione acuta della tiroide deve essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Il monitoraggio della funzione tiroidea deve essere continuato per assicurare che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva. Nivolumab o

nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di ipertiroidismo o ipotiroidismo pericoloso per la vita.

In caso di insufficienza surrenalica sintomatica di grado 2, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia sostitutiva del corticosteroide fisiologico. Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di insufficienza surrenalica severa (grado 3) o pericolosa per la vita (grado 4). Il monitoraggio della funzione surrenalica e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia sostitutiva steroidea.

In caso di ipofisite sintomatica di grado 2 o 3, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia ormonale sostitutiva. Se si sospetta un'infezione acuta della ghiandola pituitaria deve essere presa in considerazione la somministrazione di corticosteroidi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi, ove necessario. Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di ipofisite pericolosa per la vita (grado 4). Il monitoraggio della funzione pituitaria e dei livelli ormonali deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

In caso di diabete sintomatico, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e se necessario deve essere iniziata una terapia insulinica sostitutiva. Il monitoraggio del glucosio ematico deve essere continuato per essere sicuri che sia utilizzata un'appropriata terapia insulinica sostitutiva. Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di diabete pericoloso per la vita.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Eruzione cutanea severa è stata osservata con nivolumab in associazione ad ipilimumab e, meno comunemente, con nivolumab in monoterapia (vedere paragrafo 4.8). Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso in caso di eruzione cutanea di grado 3 ed interrotto in caso di eruzione cutanea di grado 4. L'eruzione cutanea severa deve essere trattata con corticosteroidi ad alte dosi equivalenti ad una dose di 1-2 mg/kg/die di metilprednisolone.

Sono stati osservati rari casi di SJS e TEN alcuni dei quali ad esito fatale. In caso compaiano segni o sintomi di SJS o di TEN, il trattamento con nivolumab o con nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto ed il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se il paziente ha sviluppato la SJS o la TEN con l'uso di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab, si raccomanda l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'utilizzo di nivolumab in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti anti-tumorali immuno-stimolanti.

#### *Altre reazioni avverse immuno-correlate*

Le seguenti reazioni avverse immuno-correlate sono state riportate in meno dell'1% dei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia o nivolumab in associazione ad ipilimumab nell'ambito di studi clinici condotti con dosi e su tipi di tumore diversi: pancreatite, uveite, demielinizzazione, neuropatia autoimmune (incluse paresi facciale e del nervo abducente), sindrome di Guillain-Barré, miastenia gravis, sindrome miastenica, meningite asettica, encefalite, gastrite, sarcoidosi, duodenite, miosite, miocardite, rabdomiolisi e mielite. Sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, di ipoparatiroidismo e di cistite non infettiva dopo la commercializzazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, devono essere effettuate delle valutazioni adeguate per confermare l'eziologia o per escludere altre cause. In base alla severità della reazione avversa, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso e devono essere somministrati i corticosteroidi. Al miglioramento, la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in

associazione ad ipilimumab può essere ripresa dopo la sospensione graduale dei corticosteroidi. Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotto permanentemente in caso di qualsiasi reazione avversa severa immuno-correlata ricorrente ed in caso di qualsiasi reazione avversa immuno-correlata pericolosa per la vita.

Con nivolumab o con nivolumab in associazione ad ipilimumab sono stati osservati casi di miotossicità (miosite, miocardite e rabdomiolisi), alcuni dei quali ad esito fatale. Se il paziente sviluppa segni o sintomi di miotossicità, deve essere attuato un monitoraggio stretto ed il paziente deve essere immediatamente inviato dallo specialista per la valutazione ed il trattamento. Sulla base della severità della miotossicità, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospeso od interrotto (vedere paragrafo 4.2), e deve essere istituito un trattamento appropriato. La diagnosi di miocardite richiede un alto indice di sospetto. I pazienti con sintomi cardiaci o cardiopolmonari devono essere valutati per una potenziale miocardite. Se si sospetta una miocardite, si deve procedere tempestivamente con una dose elevata di steroidi (prednisone da 1 a 2 mg/kg/die o metilprednisolone da 1 a 2 mg/kg/die) ed un consulto cardiologico con percorso diagnostico in accordo alle correnti linee guida cliniche. Una volta stabilita la diagnosi di miocardite, la somministrazione di nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere sospesa o interrotta in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Nella fase successiva all'immissione in commercio è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido nei pazienti trattati con inibitori PD-1. Il trattamento con nivolumab può aumentare il rischio di rigetto nei destinatari di trapianto di organo solido. In questi pazienti occorre considerare il beneficio del trattamento con nivolumab rispetto al rischio di un possibile rigetto dell'organo.

Si è osservata linfocitosi emofagocitica (HLH) con nivolumab in monoterapia e nivolumab in associazione a ipilimumab. Deve essere esercitata cautela quando si somministra nivolumab in monoterapia o in associazione a ipilimumab. In caso di conferma di HLH è necessario interrompere la somministrazione di nivolumab o di nivolumab in associazione a ipilimumab e iniziare il trattamento per la HLH.

#### Reazioni all'infusione

Negli studi clinici condotti con nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab sono state riportate reazioni severe all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni all'infusione severe o pericolose per la vita, l'infusione di nivolumab o di nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere interrotta e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti con reazione all'infusione lieve o moderata possono ricevere nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab sotto stretto monitoraggio ed utilizzando la premedicazione prevista in accordo alle linee guida locali per la profilassi delle reazioni da infusione.

#### Precauzioni malattia-specifiche

##### *Melanoma avanzato*

Dagli studi clinici registrativi con nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali o leptomeningee attive, malattia autoimmune ed i pazienti che avevano ricevuto immunosoppressori per via sistemica prima di entrare negli studi (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Dagli studi clinici registrativi nel melanoma sono stati esclusi i pazienti con melanoma oculare/uveale. Inoltre lo studio CA209037 ha escluso i pazienti che avevano avuto reazioni avverse di grado 4 correlate alla terapia anti CTLA-4 (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con un punteggio di performance al basale pari a 2, metastasi leptomeningee trattate, melanoma oculare/uveale, malattia autoimmune ed i pazienti che avevano avuto reazioni avverse di grado 3-4 correlate ad una precedente terapia anti CTLA-4 sono stati inclusi nello studio CA209172 (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati sui pazienti che hanno ricevuto, prima di entrare nello studio, immunosoppressori per via sistemica e sui pazienti con metastasi cerebrali o leptomeningee attive, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della PFS per l'associazione nivolumab ed ipilimumab è stato accertato solo nei pazienti con bassa espressione tumorale del PD-L1. Il miglioramento in termine di OS di nivolumab in associazione ad ipilimumab e nivolumab in monoterapia è stato simile nei pazienti con alta espressione tumorale del PD-L1 ( $PDL \geq 1\%$ ). Prima di iniziare il trattamento con questa associazione, si consiglia ai medici di valutare attentamente il singolo paziente e le caratteristiche del tumore, tenendo in considerazione i benefici osservati e la tossicità dell'associazione rispetto a nivolumab in monoterapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

#### Uso di nivolumab in pazienti con melanoma con progressione rapida di malattia

I medici devono tenere in considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di nivolumab prima di iniziare il trattamento in un paziente con una progressione rapida della malattia (vedere paragrafo 5.1).

#### *Trattamento adiuvante del melanoma*

Non ci sono dati sul trattamento adiuvante in pazienti con melanoma con i seguenti fattori di rischio (vedere paragrafi 4.5 e 5.1):

- pazienti con precedente malattia autoimmune e con qualsiasi condizione che ha richiesto un trattamento sistemico con corticosteroidi (dose di prednisone  $\geq 10$  mg al giorno o equivalente) o altri medicinali immunosoppressivi,
- pazienti sottoposti a precedente terapia per il melanoma (ad eccezione di pazienti sottoposti a chirurgia, radioterapia adiuvante dopo resezione neurochirurgica di lesioni del sistema nervoso centrale e precedente trattamento adiuvante con interferone completato un numero di mesi  $\geq 6$  prima della randomizzazione),
- pazienti sottoposti a precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticorpi anti CTLA-4 (incluso ipilimumab o qualsiasi altro anticorpo o farmaco che specificatamente ha come target la co-stimolazione delle cellule T o le pathway dei checkpoint),
- soggetti di età inferiore a 18 anni.

In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

#### *Carcinoma polmonare non a piccole cellule*

##### Trattamento in prima linea del NSCLC

Dallo studio clinico registrativo nel trattamento in prima linea del NSCLC sono stati esclusi i pazienti con malattia autoimmune in fase attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, metastasi cerebrali attive (non trattate), pazienti che avevano ricevuto precedente trattamento sistemico per malattia avanzata, o che presentavano mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Sono disponibili dati limitati in pazienti anziani ( $\geq 75$  anni) (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia deve essere usato con cautela dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

##### Trattamento del NSCLC dopo precedente chemioterapia

Dagli studi clinici registrativi nel NSCLC sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali attive o malattia autoimmune, malattia polmonare interstiziale sintomatica, ed i pazienti che avevano ricevuto, prima di entrare nello studio, immunosoppressori per via sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). I pazienti con un punteggio di performance al basale pari a 2 sono stati inclusi nello studio CA209171 (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati sui pazienti con malattia autoimmune, malattia polmonare interstiziale sintomatica, metastasi cerebrali attive e sui pazienti che hanno ricevuto, prima di entrare nello studio, immunosoppressori per via sistemica, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

I medici devono tenere in considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di nivolumab prima di iniziare il trattamento in pazienti con fattori prognostici più sfavorevoli e/o malattia aggressiva. Nel NSCLC non squamoso è stato osservato un maggior numero di decessi entro 3 mesi nel gruppo nivolumab rispetto al gruppo docetaxel. Ai decessi precoci erano associati fattori prognostici più sfavorevoli e/o maggiore aggressività della malattia unitamente ad una bassa o assente espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafo 5.1).

### Trattamento neoadiuvante del NSCLC

Dallo studio clinico registrativo nel trattamento neoadiuvante del NSCLC resecabile sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , malattia autoimmune attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, malattia non resecabile o metastatica, che avevano precedentemente ricevuto un trattamento antitumorale per malattia resecabile o che presentavano mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK note (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione a chemioterapia deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

### *Mesotelioma maligno della pleura*

Dallo studio clinico registrativo nel trattamento in prima linea del MPM sono stati esclusi i pazienti con mesotelioma primitivo del peritoneo, del pericardio, del testicolo o della tunica vaginale, malattia polmonare interstiziale, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica e metastasi cerebrali (a meno che non siano state resecate chirurgicamente o trattate con radioterapia stereotassica e non vi sia stata alcuna evoluzione nei 3 mesi precedenti all'inclusione nello studio) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

### *Carcinoma a cellule renali*

#### Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab

Dagli studi clinici di nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab sono stati esclusi i pazienti con storia di metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

#### Nivolumab in associazione a cabozantinib

Dagli studi clinici di nivolumab in associazione a cabozantinib sono stati esclusi i pazienti con qualsiasi metastasi cerebrale attiva, malattia autoimmune, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione a cabozantinib deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Quando nivolumab è stato somministrato con cabozantinib, aumenti dei valori di ALT e AST di grado 3 e 4 sono stati riportati con maggiore frequenza rispetto a nivolumab in monoterapia in pazienti con RCC avanzato (vedere paragrafo 4.8). Gli enzimi epatici devono essere monitorati prima di iniziare e periodicamente durante il trattamento. Devono essere seguite le linee guida per la gestione clinica per entrambi i medicinali (vedere paragrafo 4.2 e fare riferimento all'RCP di cabozantinib).

### *Linfoma di Hodgkin classico*

Dagli studi clinici nel cHL sono stati esclusi i pazienti con malattia autoimmune attiva e malattia polmonare interstiziale sintomatica (vedere paragrafo 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

#### Complicanze del trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) allogeneico nel linfoma di Hodgkin classico

Casi di malattia acuta del trapianto verso l'ospite (GVHD) e di mortalità correlata al trapianto (TRM) sono stati osservati dal follow-up di pazienti con cHL sottoposti ad HSCT allogeneico, dopo una precedente esposizione a nivolumab. Deve essere effettuata, caso per caso, un'attenta valutazione dei potenziali benefici dell'HSCT e del possibile aumento del rischio di complicanze correlate al trapianto (vedere paragrafo 4.8).

Nella fase successiva all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di GVHD ad insorgenza rapida e severa, alcuni con esito fatale, in pazienti trattati con nivolumab dopo HSCT allogenico. Il trattamento con nivolumab può aumentare il rischio di GVHD severa e di morte in pazienti che siano stati precedentemente sottoposti a HSCT allogenico, principalmente in quelli che abbiano avuto una precedente storia di GVHD. In questi pazienti deve essere tenuto in considerazione il beneficio del trattamento con nivolumab rispetto al possibile rischio (vedere paragrafo 4.8).

#### *Carcinoma della testa e del collo*

Dallo studio clinico nel SCCHN sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali o leptomeningee attive, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, o carcinoma del nasofaringe o delle ghiandole salivari come siti del tumore primario (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

I medici devono tenere in considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di nivolumab prima di iniziare il trattamento in pazienti con fattori prognostici più sfavorevoli e/o malattia aggressiva. Nel carcinoma della testa e del collo è stato osservato un maggior numero di decessi entro 3 mesi nel gruppo nivolumab rispetto al gruppo docetaxel. Fattori associati ai decessi precoci erano il punteggio di performance ECOG, malattia in rapida progressione durante precedente terapia a base di platino ed elevato carico tumorale.

#### *Carcinoma uroteliale*

##### *Trattamento del carcinoma uroteliale avanzato*

Dagli studi clinici nel carcinoma uroteliale sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali attive o metastasi leptomeningee, malattia autoimmune attiva, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

##### *Trattamento adiuvante del carcinoma uroteliale*

Dallo studio clinico nel trattamento adiuvante del carcinoma uroteliale sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$  (ad eccezione dei pazienti con un punteggio di performance al basale pari a 2 che non avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante a base di platino e venivano ritenuti inleggibili per la chemioterapia adiuvante con cisplatino), evidenza di malattia dopo la chirurgia, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo aver attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

#### *Carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H*

Dallo studio clinico nel CRC metastatico dMMR o MSI-H sono stati esclusi i pazienti con punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali attive o metastasi leptomeningee, malattia autoimmune attiva, o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione ad ipilimumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni, e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

#### *Carcinoma a cellule squamose dell'esofago*

##### *Trattamento in prima linea del OSCC*

Dallo studio clinico nel OSCC sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , storia di metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, o ad alto rischio di sanguinamento o fistola causata dall'apparente invasione da parte del tumore degli organi adiacenti al tumore esofageo (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione ad ipilimumab o chemioterapia deve essere usato con cautela in queste popolazioni, e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Nello studio in prima linea nel OSCC è stato osservato un maggior numero di decessi entro 4 mesi con nivolumab in associazione ad ipilimumab rispetto alla chemioterapia. I medici devono tenere in considerazione l'insorgenza ritardata dell'effetto di nivolumab in associazione ad ipilimumab prima di iniziare il trattamento in pazienti con fattori prognostici più sfavorevoli e/o malattia aggressiva (vedere paragrafo 5.1).

#### Trattamento del OSCC dopo precedente chemioterapia in prima linea

La maggior parte dei dati clinici disponibili nel carcinoma a cellule squamose dell'esofago provengono da pazienti di origine asiatica (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti con un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali che erano sintomatiche o richiedevano un trattamento, apparente invasione tumorale negli organi situati in adiacenza all'esofago (es. l'aorta o il tratto respiratorio), malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica sono state escluse dallo studio clinico in OSCC (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo attenta valutazione del potenziale beneficio/rischio su base individuale.

I medici devono considerare l'inizio ritardato dell'effetto di nivolumab prima di iniziare il trattamento nei pazienti con OSCC. È stato osservato un numero maggiore di decessi entro 2,5 mesi dalla randomizzazione con nivolumab rispetto alla chemioterapia. Non è stato possibile identificare alcun fattore specifico associato alle morti precoci (vedere paragrafo 5.1).

#### Trattamento adiuvante del cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea

Sono stati esclusi dallo studio clinico nel cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea i pazienti con punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , che non avevano ricevuto chemioradioterapia concomitante (CRT) prima della chirurgia, con malattia reseccabile allo stadio IV, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab deve essere usato con cautela in queste popolazioni dopo avere attentamente considerato il potenziale beneficio/rischio su base individuale.

#### Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago

Dallo studio clinico nell'adenocarcinoma dello stomaco, GEJ o dell'esofago sono stati esclusi i pazienti con un punteggio di performance ECOG al basale  $\geq 2$ , con metastasi del sistema nervoso centrale non trattate, malattia autoimmune attiva, nota o sospetta o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). In assenza di dati, nivolumab in associazione a chemioterapia deve essere usato con cautela in queste popolazioni e dopo avere attentamente considerato su base individuale il potenziale beneficio/rischio.

Lo studio CA209649 ha escluso i pazienti con stato HER2 positivo noto. I pazienti con stato indeterminato sono stati ammessi nello studio e rappresentavano il 40,3% dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

#### Pazienti sottoposti ad un regime dietetico a contenuto di sodio controllato

Ogni mL di questo medicinale contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) di sodio. Questo medicinale contiene 10 mg di sodio per flaconcino da 4 mL, 25 mg di sodio per flaconcino da 10 mL, 30 mg di sodio per flaconcino da 12 mL o 60 mg di sodio per flaconcino da 24 mL, equivalenti rispettivamente a 0,5%, 1,25%, 1,5% o 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

#### Scheda di allerta per il paziente

Tutti i prescrittori di OPDIVO devono familiarizzare con le informazioni per il medico e le linee guida per la gestione. Il prescrittore deve discutere con il paziente i rischi associati alla terapia con OPDIVO. Ad ogni prescrizione, deve essere consegnata al paziente la scheda di allerta per il paziente.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale umano, pertanto non sono stati condotti studi di interazioni farmacocinetiche. Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte dei medicinali co-somministrati influisca sulla farmacocinetica del nivolumab.

##### Altre forme di interazione

###### *Immunosoppressione sistemica*

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici e di altri immunosoppressori al basale, prima di iniziare nivolumab, deve essere evitato a causa della loro potenziale interferenza con l'attività farmacodinamica. Tuttavia, corticosteroidi sistemici ed altri immunosoppressori possono essere utilizzati dopo aver iniziato nivolumab per trattare le reazioni avverse immuno-correlate. I risultati preliminari mostrano che l'immunosoppressione sistemica dopo l'inizio del trattamento con nivolumab non sembra precludere la risposta a nivolumab.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non vi sono dati provenienti dall'uso di nivolumab in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'IgG4 umana attraversa la barriera placentale e nivolumab è un'IgG4; pertanto, nivolumab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Nivolumab non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, a meno che il beneficio clinico non sia superiore al potenziale rischio. Devono essere usate misure contraccettive efficaci per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di nivolumab.

##### Allattamento

Non è noto se nivolumab sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali, inclusi gli anticorpi, possono essere escreti nel latte umano, un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con nivolumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di nivolumab sulla fertilità. Pertanto, non è noto l'effetto di nivolumab sulla fertilità maschile e femminile.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nivolumab o nivolumab in associazione ad ipilimumab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In considerazione delle potenziali reazioni avverse quali stanchezza (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvertiti di usare cautela nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari finché non siano sicuri che nivolumab non interferisca sfavorevolmente su queste loro capacità.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Nivolumab usato in monoterapia (vedere paragrafo 4.2)

###### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Nei dati aggregati di nivolumab in monoterapia in diversi tipi di tumore (n = 4646), con un follow-up minimo compreso tra 2,3 e 28 mesi, le reazioni avverse riportate più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono state stanchezza (44%), dolore muscoloscheletrico (28%), diarrea (26%), eruzione cutanea (24%), tosse (22%), nausea (22%), prurito (19%), appetito ridotto (17%), artralgia (17%), stipsi (16%),

dispnea (16%), dolore addominale (15%), infezione delle vie respiratorie superiori (15%), piressia (13%), cefalea (13%), anemia (13%) e vomito (12%). La maggior parte delle reazioni avverse erano da lievi a moderate (grado 1 o 2). L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3-5 è stata del 44%, con lo 0,3% delle reazioni avverse fatali attribuite al farmaco in studio. Con un follow-up minimo di 63 mesi nel NSCLC, non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse riportate nei dati aggregati relativi a pazienti trattati con nivolumab in monoterapia (n = 4646) sono elencate nella Tabella 6. Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (non può essere definita sulla base dei dati post-commercializzazione disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 6. Reazioni avverse con nivolumab in monoterapia**

<b>Nivolumab in monoterapia</b>	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori
Comune	infezione polmonare <sup>a</sup> , bronchite
Raro	meningite asettica
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>	
Raro	linfadenite istiocitica necrotizzante (linfadenite di Kikuchi)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto comune	linfopenia <sup>b</sup> , anemia <sup>b,i</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>a,b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup>
Non comune	eosinofilia
Non nota	linfoistocitosi emofagocitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Comune	reazione correlata a infusione (inclusa sindrome da rilascio di citochine), ipersensibilità (inclusa reazione anafilattica)
Non comune	sarcoidosi
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido <sup>f</sup>
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune	ipotiroidismo, ipertiroidismo, tiroidite
Non comune	insufficienza surrenalica <sup>j</sup> , ipopituitarismo, ipofisite, diabete mellito
Raro	chetoacidosi diabetica, ipoparatiroidismo
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	appetito ridotto, iperglicemia <sup>b</sup>
Comune	disidratazione, peso diminuito, ipoglicemia <sup>b</sup>
Non comune	acidosi metabolica
Non nota	sindrome da lisi tumorale <sup>g</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	cefalea
Comune	neuropatia periferica, capogiro
Non comune	polineuropatia, neuropatia autoimmune (inclusa paresi del nervo facciale e abducente)
Raro	sindrome di Guillain-Barré, demielinizzazione, sindrome miastenica, encefalite <sup>a,k</sup>
Non nota	mielite (compresa mielite trasversa)

<b>Nivolumab in monoterapia</b>	
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	visione offuscata, occhio secco
Non comune	uveite
Non nota	sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada <sup>f</sup>
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	tachicardia, fibrillazione atriale
Non comune	miocardite <sup>a</sup> , malattie del pericardio <sup>b</sup> , aritmia (inclusa aritmia ventricolare)
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	ipertensione
Raro	vasculite
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto comune	dispnea <sup>a</sup> , tosse
Comune	polmonite <sup>a</sup> , versamento della pleura
Non comune	infiltrazione polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, stipsi
Comune	colite <sup>a</sup> , stomatite, bocca secca
Non comune	pancreatite, gastrite
Raro	ulcera duodenale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	epatite, colestasi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	eruzione cutanea <sup>c</sup> , prurito
Comune	vitiligine, cute secca, eritema, alopecia
Non comune	psoriasi, rosacea, eritema multiforme, orticaria
Raro	necrolisi epidermica tossica <sup>a,d</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>a</sup>
Non nota	lichen scleroso <sup>g</sup> , altri tipi di lichen
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	dolore muscoloscheletrico <sup>e</sup> , artralgia
Comune	artrite
Non comune	polimialgia reumatica
Raro	sindrome di Sjogren, miopatia, miosite (inclusa polimiosite) <sup>a</sup> , rabdomiolisi <sup>a,d</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	insufficienza renale (inclusa lesione traumatica renale acuta) <sup>a</sup>
Raro	nefrite tubulo-interstiziale, cistite non infettiva
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	stanchezza, ipertensione
Comune	dolore, dolore toracico, edema <sup>l</sup>
<b>Esami diagnostici<sup>b</sup></b>	
Molto comune	AST aumentata, iponatremia, ipoalbuminemia, fosfatasi alcalina aumentata, creatinina aumentata, ALT aumentata, lipasi aumentata, iperkaliemia, amilasi aumentata, ipocalcemia, ipomagnesiemia, ipokaliemia, ipercalcemia
Comune	bilirubina totale aumentata, ipernatremia, ipermagnesiemia

Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 6 possono essere non interamente attribuibili a nivolumab da solo ma possono essere influenzate dalla patologia sottostante.

<sup>a</sup> Negli studi clinici completati o in quelli in corso sono stati riportati casi ad esito fatale.

<sup>b</sup> Le frequenze degli esami di laboratorio riflettono la proporzione di pazienti che hanno presentato un peggioramento dei parametri di laboratorio rispetto al basale. Vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate; anomalie di laboratorio".

<sup>c</sup> Eruzione cutanea è un termine composito che include eruzione maculo-papulosa, eruzione eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea morbilliforme,

- eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea vescicolare, eruzione esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, dermatite atopica, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, eruzione da farmaci e pemfigoide.
- <sup>d</sup> Riportato anche in studi al di fuori dei dati aggregati. La frequenza è basata su un programma di esposizione estesa.
- <sup>e</sup> Dolore muscoloscheletrico è un termine composito che include dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, mialgia intercostale, dolore al collo, dolore a un arto e dolore spinale.
- <sup>f</sup> Evento successivo alla commercializzazione (vedere anche paragrafo 4.4).
- <sup>g</sup> Riportato negli studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.
- <sup>h</sup> Malattie del pericardio è un termine composito che include pericarditi, versamento pericardico, tamponamento cardiaco e sindrome di Dressler.
- <sup>i</sup> Anemia è un termine composito che include, tra le altre cause, anemia emolitica ed anemia autoimmune, emoglobina diminuita, anemia da carenza di ferro e conta eritrocitaria diminuita.
- <sup>j</sup> Include insufficienza surrenalica, insufficienza corticosurrenalica acuta, e insufficienza corticosurrenalica secondaria.
- <sup>k</sup> Include encefalite ed encefalite limbica.
- <sup>l</sup> Edema è un termine composito che include edema generalizzato, edema periferico, tumefazione periferica e tumefazione.

## Nivolumab in associazione ad altri agenti terapeutici (vedere paragrafo 4.2)

### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Quando nivolumab è somministrato in associazione, fare riferimento all'RCP degli altri agenti terapeutici per informazioni aggiuntive sul profilo di sicurezza, prima di iniziare il trattamento.

### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia)*

Nei dati aggregati di nivolumab somministrato in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia) per diverse tipologie tumorali (n = 2094) con un follow-up minimo compreso tra 6 e 47 mesi, le reazioni avverse riportate più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono state stanchezza (50%), eruzione cutanea (38%), diarrea (37%), nausea (31%), prurito (29%), dolore muscoloscheletrico (28%), piressia (25%), tosse (24%), appetito ridotto (23%), vomito (20%), dispnea (19%), stipsi (19%), artralgia (19%), dolore addominale (18%), ipotiroidismo (16%), cefalea (16%), infezione delle vie respiratorie superiori (15%), edema (13%) e capogiro (11%). L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3-5 è stata del 67% per nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), con lo 0,7% delle reazioni avverse fatali attribuite al farmaco in studio. Tra i pazienti trattati con nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg sono stati riportati stanchezza (62%), eruzione cutanea (57%), diarrea (52%), nausea (42%), prurito (40%), piressia (36%) e cefalea (26%) a un tasso di incidenza  $\geq 10\%$  più alto rispetto ai tassi di incidenza riportati nei dati aggregati relativi a nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia). Tra i pazienti trattati con nivolumab 360 mg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg e chemioterapia, sono state riportate anemia (32%) e neutropenia (15%) a un tasso di incidenza  $\geq 10\%$  più alto rispetto ai tassi di incidenza riportati nei dati aggregati relativi a nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia).

### *Nivolumab in associazione a chemioterapia*

Nei dati aggregati di nivolumab 240 mg ogni 2 settimane o 360 mg ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia in diverse tipologie tumorali (n = 1268), con un follow-up minimo compreso tra 12,1 e 20 mesi per adenocarcinoma dello stomaco, GEJ o dell'esofago o per OSCC, oppure dopo 3 cicli di trattamento per il NSCLC reseccabile, le reazioni avverse riportate più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono state nausea (51%), neuropatia periferica (39%), stanchezza (39%), diarrea (33%), appetito ridotto (33%), stipsi (31%), vomito (27%), stomatite (22%), dolore addominale (21%), eruzione cutanea (18%), piressia (17%), dolore muscoloscheletrico (16%), tosse (13%), edema (incluso edema periferico) (12%) e ipoalbuminemia (11%). L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3-5 è stata del 71% per nivolumab in associazione a chemioterapia, con l'1,2% delle reazioni avverse fatali attribuite a nivolumab in associazione a chemioterapia. La durata mediana della terapia è stata di 6,44 mesi (95% CI: 5,95; 6,80) per nivolumab in associazione a chemioterapia e di 4,34 mesi (95% CI: 4,04; 4,70) per la chemioterapia per adenocarcinoma dello stomaco, GEJ o dell'esofago o per OSCC. Per il NSCLC reseccabile, il novantatré percento (93%) dei pazienti ha ricevuto 3 cicli di nivolumab in associazione a chemioterapia.

## Nivolumab in associazione a cabozantinib

Nei dati di nivolumab 240 mg ogni 2 settimane in associazione a cabozantinib 40 mg una volta al giorno nel RCC (n = 320), con un follow-up minimo di 16,0 mesi, le reazioni avverse riportate più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono state diarrea (64,7%), stanchezza (51,3%), eritrodisestesia palmo-plantare (40,0%), stomatite (38,8%), dolore muscoloscheletrico (37,5%), ipertensione (37,2%), eruzione cutanea (36,3%), ipotiroidismo (35,6%), appetito ridotto (30,3%), nausea (28,8%), dolore addominale (25,0%), disgeusia (23,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (20,6%), tosse (20,6%), prurito (20,6%), artralgia (19,4%), vomito (18,4%), disfonia (17,8%), cefalea (16,3%), dispepsia (15,9%), capogiro (14,1%), stipsi (14,1%), piressia (14,1%), edema (13,4%), spasmo muscolare (12,2%), dispnea (11,6%), proteinuria (10,9%) ed ipertiroidismo (10,0%). L'incidenza delle reazioni avverse di grado 3-5 è stata del 78%, con lo 0,3% delle reazioni avverse fatali attribuite al farmaco in studio.

### *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse riportate nei dati aggregati relativi a pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia) (n = 2094), nivolumab in associazione a chemioterapia (n = 1268) e nivolumab in associazione a cabozantinib (n = 320) sono elencate nella Tabella 7. Queste reazioni sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati post-commercializzazione disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 7. Reazioni avverse di nivolumab in associazione ad altri agenti terapeutici**

	<b>In associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia)</b>	<b>In associazione a chemioterapia</b>	<b>In associazione a cabozantinib</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori		infezione delle vie respiratorie superiori
Comune	infezione polmonare, bronchite, congiuntivite	infezione delle vie respiratorie superiori, infezione polmonare <sup>a</sup>	infezione polmonare
Raro	meningite asettica		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Molto comune	anemia <sup>b,i</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>	neutropenia <sup>b</sup> , anemia <sup>b,i</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup>	anemia <sup>b</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
Comune	eosinofilia	neutropenia febbrile <sup>a</sup>	eosinofilia
Non comune	neutropenia febbrile	eosinofilia	
Non nota	linfoistiocitosi emofagocitica		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
Comune	reazione correlata a infusione (inclusa sindrome da rilascio di citochine), ipersensibilità	ipersensibilità, reazione correlata a infusione (inclusa sindrome da rilascio di citochine)	ipersensibilità (inclusa reazione anafilattica)
Non comune			reazione di ipersensibilità correlata a infusione
Raro	sarcoidosi		
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido <sup>f</sup>		

	<b>In associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia)</b>	<b>In associazione a chemioterapia</b>	<b>In associazione a cabozantinib</b>
<b>Patologie endocrine</b>			
Molto comune	ipotiroidismo		ipotiroidismo, ipertiroidismo
Comune	ipertiroidismo, tiroidite, insufficienza surrenalica, ipofisite, ipopituitarismo, diabete mellito	ipotiroidismo, ipertiroidismo	insufficienza surrenalica
Non comune	chetoacidosi diabetica	insufficienza surrenalica, tiroidite, ipopituitarismo, diabete mellito	ipofisite, tiroidite
Raro	ipoparatiroidismo	ipofisite	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Molto comune	appetito ridotto, iperglicemia <sup>b</sup> , ipoglicemia <sup>b</sup>	appetito ridotto, ipoalbuminemia, iperglicemia <sup>b</sup> , ipoglicemia <sup>b</sup>	appetito ridotto, ipoglicemia <sup>b</sup> , iperglicemia <sup>b</sup> , peso diminuito
Comune	disidratazione, ipoalbuminemia, ipofosfatemia, peso diminuito	ipofosfatemia	disidratazione
Non comune	acidosi metabolica		
Raro		sindrome da lisi tumorale	
Non nota	sindrome da lisi tumorale <sup>g</sup>		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Molto comune	cefalea, capogiro	neuropatia periferica	disgeusia, capogiro, cefalea
Comune	neuropatia periferica	parestesia, capogiro, cefalea	neuropatia periferica
Non comune	polineuropatia, paralisi del nervo peroneale, neuropatia autoimmune (inclusa paresi del nervo facciale e abducente), encefalite, miastenia gravis		encefalite autoimmune, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica
Raro	sindrome di Guillain-Barré, neurite, mielite (compresa mielite trasversa)	sindrome di Guillain-Barré, encefalite	
Non nota		mielite (compresa mielite trasversa)	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
Comune			tinnito
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Comune	visione offuscata, occhio secco	occhio secco, visione offuscata	occhio secco, visione offuscata
Non comune	uveite, episclerite	uveite	uveite
Raro	sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada		

	<b>In associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia)</b>	<b>In associazione a chemioterapia</b>	<b>In associazione a cabozantinib</b>
<b>Patologie cardiache</b>			
Comune	tachicardia, fibrillazione atriale	tachicardia, fibrillazione atriale	fibrillazione atriale, tachicardia
Non comune	miocardite <sup>a</sup> , aritmia (inclusa aritmia ventricolare) <sup>a</sup> , bradicardia	miocardite	miocardite
Non nota	malattie del pericardio <sup>h</sup>		
<b>Patologie vascolari</b>			
Molto comune			ipertensione
Comune	ipertensione	trombosi <sup>a,j</sup> , ipertensione, vasculite	trombosi <sup>i</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Molto comune	tosse, dispnea	tosse	disfonia, dispnea, tosse
Comune	polmonite <sup>a</sup> , embolia polmonare <sup>a</sup> , versamento della pleura	polmonite <sup>a</sup> , dispnea	polmonite, embolia polmonare, versamento della pleura, epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Molto comune	diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, stipsi	diarrea <sup>a</sup> , stomatite, vomito, nausea, dolore addominale, stipsi	diarrea, vomito, nausea, stipsi, stomatite, dolore addominale, dispepsia
Comune	colite <sup>a</sup> , pancreatite, stomatite, gastrite, bocca secca	colite, bocca secca	colite, gastrite, dolore orale, bocca secca, emorroidi
Non comune	duodenite	pancreatite	pancreatite, perforazione dell'intestino tenue <sup>a</sup> , glossodinia
Raro	perforazione intestinale <sup>a</sup>		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
Comune	epatite		epatite
Non comune		epatite	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Molto comune	eruzione cutanea <sup>c</sup> , prurito	eruzione cutanea <sup>c</sup>	eritrodisestesia palmo-plantare, eruzione cutanea <sup>c</sup> , prurito
Comune	alopecia, vitiligine, orticaria, cute secca, eritema	eritrodisestesia palmo-plantare, prurito, iperpigmentazione cutanea, alopecia, cute secca, eritema	alopecia, cute secca, eritema, cambiamento del colore dei capelli
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoriasi		psoriasi, orticaria
Raro	necrolisi epidermica tossica <sup>a,d</sup> , lichen scleroso, altri tipi di lichen		
Non nota			lichen scleroso, altri tipi di lichen

	<b>In associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia)</b>	<b>In associazione a chemioterapia</b>	<b>In associazione a cabozantinib</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Molto comune	dolore muscoloscheletrico <sup>c</sup> , artralgia	dolore muscoloscheletrico <sup>c</sup>	dolore muscoloscheletrico <sup>c</sup> , artralgia, spasmo muscolare
Comune	spasmi muscolari, debolezza muscolare, artrite	artralgia, debolezza muscolare	artrite
Non comune	polimialgia reumatica, miopatia, miosite (inclusa polimiosite) <sup>a</sup>		miopatia, osteonecrosi della mascella, fistola
Raro	spondiloartropatia, sindrome di Sjogren, rabdomiolisi <sup>a</sup>		
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Molto comune			proteinuria
Comune	insufficienza renale (inclusa lesione traumatica renale acuta) <sup>a</sup>	insufficienza renale <sup>a</sup>	insufficienza renale, lesione traumatica renale acuta
Non comune	nefrite tubulo-interstiziale, nefrite	cistite non infettiva	nefrite
Raro	cistite non infettiva	nefrite	cistite non infettiva <sup>g</sup>
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Molto comune	stanchezza, piressia, edema (incluso edema periferico)	stanchezza, piressia, edema (incluso edema periferico)	stanchezza, piressia, edema
Comune	dolore toracico, dolore, brividi	malessere	dolore, dolore toracico
<b>Esami diagnostici</b>			
Molto comune	fosfatasi alcalina aumentata <sup>b</sup> , AST aumentata <sup>b</sup> , ALT aumentata <sup>b</sup> , bilirubina totale aumentata <sup>b</sup> , creatinina aumentata <sup>b</sup> , amilasi aumentata <sup>b</sup> , lipasi aumentata <sup>b</sup> , iponatremia <sup>b</sup> , iperkaliemia <sup>b</sup> , ipokaliemia <sup>b</sup> , ipercalcemia <sup>b</sup> , ipocalcemia <sup>b</sup>	ipocalcemia <sup>b</sup> , transaminasi aumentate <sup>b</sup> , iponatremia <sup>b</sup> , amilasi aumentata <sup>b</sup> , ipomagnesiemia <sup>b</sup> , fosfatasi alcalina aumentata <sup>b</sup> , ipokaliemia <sup>b</sup> , creatinina aumentata <sup>b</sup> , lipasi aumentata <sup>b</sup> , iperkaliemia <sup>b</sup> , bilirubina totale aumentata <sup>b</sup>	fosfatasi alcalina aumentata <sup>b</sup> , ALT aumentata <sup>b</sup> , AST aumentata <sup>b</sup> , bilirubina totale aumentata <sup>b</sup> , creatinina aumentata <sup>b</sup> , amilasi aumentata <sup>b</sup> , lipasi aumentata <sup>b</sup> , ipokaliemia <sup>b</sup> , ipomagnesiemia <sup>b</sup> , iponatremia <sup>b</sup> , ipocalcemia <sup>b</sup> , ipercalcemia <sup>b</sup> , ipofosfatemia <sup>b</sup> , iperkaliemia <sup>b</sup> , ipermagnesiemia <sup>b</sup> , ipernatremia <sup>b</sup>
Comune	ipernatremia <sup>b</sup> , ipermagnesiemia <sup>b</sup> , ormone tireostimolante aumentato, gamma-glutamilttransferasi aumentata	ipernatremia <sup>b</sup> , ipercalcemia <sup>b</sup> , ipermagnesiemia <sup>b</sup>	colesterolo ematico aumentato, ipertrigliceridemia

Le frequenze delle reazioni avverse indicate nella Tabella 7 possono essere non interamente attribuibili a nivolumab da solo o in associazione ad altri agenti terapeutici, ma possono essere influenzate dalla patologia sottostante o dai medicinali usati in associazione.

<sup>a</sup> Negli studi clinici completati o in quelli in corso sono stati riportati casi ad esito fatale.

<sup>b</sup> Le frequenze degli esami di laboratorio riflettono la proporzione di pazienti che hanno presentato un peggioramento dei parametri di laboratorio rispetto al basale. Vedere di seguito “Descrizione di reazioni avverse selezionate; anomalie di laboratorio”.

<sup>c</sup> Eruzione cutanea è un termine composito che include eruzione maculo-papulosa, eruzione eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pustolosa, eruzione cutanea papulo-squamosa, eruzione cutanea

vescicolare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, dermatite atopica, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, eruzione da farmaci, eruzione cutanea nodulare e pemfigoide.

<sup>d</sup> Riportato anche in studi al di fuori dei dati aggregati. La frequenza è basata su un programma di esposizione estesa.

<sup>e</sup> Dolore muscoloscheletrico è un termine composito che include dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico muscoloscheletrico, fastidio muscoloscheletrico, mialgia, mialgia intercostale, dolore al collo, dolore a un arto e dolore spinale.

<sup>f</sup> Evento successivo alla commercializzazione (vedere anche paragrafo 4.4).

<sup>g</sup> Riportato negli studi clinici e nella fase successiva all'immissione in commercio.

<sup>h</sup> Malattie del pericardio è un termine composito che include pericarditi, versamento pericardico, tamponamento cardiaco e sindrome di Dressler.

<sup>i</sup> Anemia è un termine composito che include, tra le altre cause, anemia emolitica e anemia autoimmune, emoglobina diminuita, anemia da carenza di ferro e conta eritrocitaria diminuita.

<sup>j</sup> Trombosi è un termine composito che include trombosi della vena porta, trombosi della vena polmonare, trombosi polmonare, trombosi aortica, trombosi arteriosa, trombosi venosa profonda, trombosi della vena pelvica, trombosi della vena cava, trombosi venosa, trombosi venosa di un arto.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nivolumab o nivolumab in associazione ad altri agenti terapeutici potrebbe determinare reazioni avverse immuno-correlate. In gran parte dei casi, le reazioni avverse immuno-correlate si sono risolte con una terapia medica appropriata. L'interruzione permanente del trattamento è stata in genere necessaria in una percentuale più elevata di pazienti trattati con nivolumab in associazione ad altri agenti rispetto ai pazienti trattati con nivolumab in monoterapia. La Tabella 8 riporta la percentuale di pazienti con reazioni avverse immuno-correlate che hanno interrotto permanentemente il trattamento per regime di dosaggio. In aggiunta, nei pazienti che manifestavano un evento, la Tabella 8 riporta la percentuale di pazienti che hanno richiesto corticosteroidi ad alte dosi (equivalenti ad almeno 40 mg giornalieri di prednisone) per regime di dosaggio. Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

**Tabella 8. Reazioni avverse immuno-correlate che hanno portato ad una interruzione permanente del trattamento o che hanno richiesto alte dosi di corticosteroidi per regime di dosaggio (nivolumab in monoterapia, nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), nivolumab in associazione a chemioterapia o nivolumab in associazione a cabozantinib)**

	Nivolumab in monoterapia %	Nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia) %	Nivolumab in associazione a chemioterapia %	Nivolumab in associazione a cabozantinib %
<b>Reazioni avverse immuno-correlate che hanno portato ad una interruzione permanente del trattamento</b>				
Polmonite	1,4	2,5	2,1	2,5
Colite	1,2	6	2,1	2,5
Epatite	1,1	5	1,0	4,1
Nefrite e disfunzione renale	0,3	1,2	3,0	0,6
Endocrinopatie	0,5	2,0	0,5	1,3
Cute	0,8	1,0	1,1	2,2
Ipersensibilità/Reazione all'infusione	0,1	0,3	,2,3	0

	Nivolumab in monoterapia %	Nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia) %	Nivolumab in associazione a chemioterapia %	Nivolumab in associazione a cabozantinib %
<b>Reazioni avverse immuno-correlate che hanno richiesto alte dosi di corticosteroidi<sup>a,b</sup></b>				
Polmonite	65	59	59	56
Colite	14	32	8	8
Epatite	21	37	8	23
Nefrite e disfunzione renale	22	27	9	9
Endocrinopatie	5	20	5	4,2
Cute	3,3	8	6	8
Ipersensibilità/Reazione all'infusione	18	16	23	0

<sup>a</sup> Equivalenti ad almeno 40 mg giornalieri di prednisone

<sup>b</sup> La frequenza è basata sul numero di pazienti che hanno manifestato la reazione avversa immuno-correlata

#### *Polmonite immuno-correlata*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di polmonite, inclusa malattia polmonare interstiziale ed infiltrazione polmonare, è stata del 3,3% (155/4646). La maggioranza dei casi sono stati di grado di severità 1 o 2, riportati, rispettivamente, nello 0,9% (42/4646) e 1,7% (77/4646) dei pazienti. Casi di grado 3 e 4 sono stati riportati, rispettivamente, nello 0,7% (33/4646) ed in meno dello 0,1% (1/4646) dei pazienti. Per sei pazienti (0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 15,1 settimane (intervallo: 0,7-85,1). La risoluzione si è verificata in 107 pazienti (69,0%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,7 settimane (intervallo: 0,1<sup>+</sup>-109,1<sup>+</sup>); il simbolo <sup>+</sup> denota un'osservazione censurata.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di polmonite, inclusa la malattia polmonare interstiziale, è stata del 6,9% (145/2094). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) e 0,4% (8/2094) dei pazienti. Per quattro pazienti (0,2%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,7 mesi (intervallo: 0,1-56,8). La risoluzione si è verificata in 119 pazienti (82,1%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,1 settimane (intervallo: 0,3-149,3<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di polmonite, inclusa la malattia polmonare interstiziale, è stata del 4,8% (61/1268). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 2,4% (31/1268), 1,0% (13/1268) e 0,2% (3/1268), dei pazienti. Per due pazienti (0,2%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 24,1 settimane (intervallo: 1,6-96,9). La risoluzione si è verificata in 42 pazienti (68,9%) con un tempo mediano alla risoluzione di 10,4 settimane (intervallo: 0,3<sup>+</sup>-121,3<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di polmonite, inclusa la malattia polmonare interstiziale è stata del 5,6% (18/320). Casi di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nell'1,9% (6/320) e 1,6% (5/320) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 26,9 settimane (intervallo: 12,3-74,3 settimane). La risoluzione si è verificata in 14 pazienti (77,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 7,5 settimane (intervallo: 2,1-60,7<sup>+</sup> settimane).

#### *Colite immuno-correlata*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di diarrea, colite o defecazioni frequenti è stata del 15,4% (716/4646). La maggioranza dei casi sono stati di severità di grado 1 o 2, riportati, rispettivamente, nel 9,9% (462/4646) e 4,0% (186/4646) dei pazienti. Casi di grado 3 e 4 sono stati riportati rispettivamente nell'1,4% (67/4646) ed in meno dello 0,1% (1/4646) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 8,3 settimane (intervallo: 0,1-115,6). La risoluzione si è

verificata in 639 pazienti (90,3%) con un tempo mediano alla risoluzione di 2,9 settimane (intervallo: 0,1-124,4<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di diarrea o colite è stata del 27,7% (580/2094). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nell'8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) e 0,1% (3/2094) dei pazienti. Per un paziente (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 1,4 mesi (intervallo: 0,0-48,9). La risoluzione si è verificata in 577 pazienti (90,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 2,7 settimane (intervallo: 0,1-159,4<sup>+</sup>). Tra i pazienti trattati con nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg, l'incidenza di diarrea o colite è stata del 46,7%, inclusi casi di grado 2 (13,6%), grado 3 (15,8%) e grado 4 (0,4%).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di diarrea o colite è stata del 26,4% (335/1268). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nell'8,2% (104/1268), 3,5% (45/1268) e 0,5% (6/1268) dei pazienti. Per un paziente (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 4,3 settimane (intervallo: 0,1-93,6). La risoluzione si è verificata in 293 pazienti (88,0%) con un tempo mediano alla risoluzione di 1,4 settimane (intervallo: 0,1-117,6<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di diarrea, colite, defecazioni frequenti o enterite è stata del 59,1% (189/320). Casi di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 25,6% (82/320) e 6,3% (20/320) dei pazienti. Casi di grado 4 sono stati riportati nello 0,6% dei pazienti (2/320). Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 12,9 settimane (intervallo: 0,3-110,9 settimane). La risoluzione si è verificata in 143 pazienti (76,1%) con un tempo mediano alla risoluzione di 12,9 settimane (intervallo: 0,1-139,7<sup>+</sup> settimane).

#### *Epatite immuno-correlata*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di anomalie nelle prove di funzionalità epatica è stata dell'8,0% (371/4646). La maggioranza dei casi sono stati di severità di grado 1 o 2, riportati, rispettivamente, nel 4,3% (200/4646) e 1,8% (82/4646) dei pazienti. Casi di grado 3 e 4 sono stati riportati, rispettivamente nell'1,6% (74/4646) e 0,3% (15/4646) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10,6 settimane (intervallo: 0,1-132,0). La risoluzione si è verificata in 298 pazienti (81,4%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,1 settimane (intervallo: 0,1-126,4<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 19,2% (402/2094). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) e 1,2% (25/2094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 1,9 mesi (intervallo: 0,0-36,6). La risoluzione si è verificata in 351 pazienti (87,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 5,3 settimane (intervallo: 0,1-175,9<sup>+</sup>). Tra i pazienti trattati con nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg, l'incidenza delle anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 30,1%, inclusi casi di grado 2 (6,9%), grado 3 (15,8%) e grado 4 (1,8%).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 20,0% (253/1268). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 6,2% (78/1268), 2,9% (37/1268) e < 0,1% (1/1268) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 7,0 settimane (intervallo: 0,1-84,1). La risoluzione si è verificata in 202 pazienti (81,1%) con un tempo mediano alla risoluzione di 7,4 settimane (intervallo: 0,4-150,6<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di anomalie delle prove di funzionalità epatica è stata del 41,6% (133/320). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) e 0,6% (2/320) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 8,3 settimane (intervallo: 0,1-107,9 settimane). La risoluzione si è verificata in 101 pazienti (75,9%) con un tempo mediano alla risoluzione di 9,6 settimane (intervallo: 0,1-89,3<sup>+</sup> settimane).

### *Nefrite e disfunzione renale immuno-correlate*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di nefrite o disfunzione renale è stata del 2,6% (121/4646). La maggioranza dei casi sono stati di severità di grado 1 o 2, riportati, rispettivamente, nell'1,5% (69/4646) e 0,7% (32/4646) dei pazienti. Casi di grado 3 e 4 sono stati riportati, rispettivamente, nello 0,4% (18/4646) ed in meno dello 0,1% (2/4646) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 12,1 settimane (intervallo: 0,1-79,1). La risoluzione si è verificata in 80 pazienti (69,0%) con un tempo mediano alla risoluzione di 8,0 settimane (intervallo: 0,3-79,1<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di nefrite o disfunzione renale è stata del 6,1% (128/2094). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) e 0,5% (10/2094) dei pazienti. Per due pazienti (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 2,5 mesi (intervallo: 0,0-34,8). La risoluzione si è verificata in 97 pazienti (75,8%) con un tempo mediano alla risoluzione di 6,3 settimane (intervallo: 0,1-172,1<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di nefrite o disfunzione renale è stata dell'8,8% (112/1268). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,3% (42/1268), 1,0% (13/1268) e 0,2% (2/1268) dei pazienti. Per un paziente (< 0,1%) è stato riportato un esito fatale. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 9,6 settimane (intervallo: 0,7-60,7). La risoluzione si è verificata in 72 pazienti (64,3%) con un tempo mediano alla risoluzione di 11,1 settimane (intervallo: 0,1-191,1<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di nefrite, nefrite immuno-mediata, insufficienza renale, lesione traumatica renale acuta, creatinina ematica aumentata o urea ematica aumentata è stata del 10,0% (32/320). Casi di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 3,4% (11/320) e 1,3% (4/320) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 14,2 settimane (intervallo: 2,1-87,1 settimane). La risoluzione si è verificata in 18 pazienti (58,1%) con un tempo mediano alla risoluzione di 10,1 settimane (intervallo: 0,6-90,9<sup>+</sup> settimane).

### *Endocrinopatie immuno-correlate*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di disturbi alla tiroide, inclusi ipotiroidismo o ipertiroidismo, è stata del 13,0% (603/4646). La maggioranza dei casi sono stati di severità di grado 1 o 2, riportati, rispettivamente, nel 6,6% (305/4646) e 6,2% (290/4646) dei pazienti. Casi di disturbi alla tiroide di grado 3 sono stati riportati nello 0,2% (8/4646) dei pazienti. Sono stati riportati casi di ipofisite (3 di grado 1, 7 di grado 2, 9 di grado 3 e 1 di grado 4), ipopituitarismo (6 di grado 2 e 1 di grado 3), insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria, insufficienza corticosurrenalica acuta e corticotropina ematica diminuita) (2 di grado 1, 23 di grado 2 e 11 di grado 3), diabete mellito (incluso diabete mellito di tipo 1 e chetoacidosi diabetica) (1 di grado 1, 3 di grado 2, 8 di grado 3 e 2 di grado 4). Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 11,1 settimane (intervallo: 0,1-126,7). La risoluzione si è verificata in 323 pazienti (48,7%). Il tempo mediano alla risoluzione è stato di 48,6 settimane (intervallo: 0,4-204,4<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di disturbi alla tiroide è stata del 22,9% (479/2094). Disturbi alla tiroide di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 12,5% (261/2094) e 1,0% (21/2094) dei pazienti. Ipofisite (inclusa ipofisite linfocitica) di grado 2 e grado 3 si è manifestata, rispettivamente, nel 2,0% (42/2094) e 1,6% (33/2094) dei pazienti. Ipopituitarismo di grado 2 e grado 3 si è manifestato, rispettivamente, nello 0,8% (16/2094) e 0,5% (11/2094) dei pazienti. Insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria) di grado 2, di grado 3 e di grado 4 si è manifestata, rispettivamente, nel 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) e 0,2% (4/2094) dei pazienti. Diabete mellito di grado 1, grado 2, grado 3 e grado 4 si è manifestato, rispettivamente, nello 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) e 0,1% (3/2094) dei pazienti e chetoacidosi diabetica di grado 4 è stata riportata in < 0,1% (2/2094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 2,1 mesi (intervallo: 0,0-28,1). La risoluzione si è verificata in 201 pazienti (40,7%). Il tempo alla risoluzione è variato da 0,3 a 257,1<sup>+</sup> settimane.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di disturbi alla tiroide è stata del 10,8% (137/1268). Disturbi alla tiroide di grado 2 sono stati riportati nel 4,8% (61/1268) dei pazienti. Ipofisite di grado 3 si è manifestata in < 0,1% (1/1268) dei pazienti. Ipofisite di grado 2 e grado 3 si è manifestata, rispettivamente, nello 0,2% (3/1268) e 0,2% (3/1268) dei pazienti. Insufficienza surrenalica di grado 2, grado 3 e grado 4 si è manifestata, rispettivamente, nello 0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) e < 0,1% (1/1268) dei pazienti. Sono stati riportati diabete mellito incluso diabete mellito di tipo 1 e diabete mellito di tipo 1 fulminante (2 di grado 2, 2 di grado 3 ed 1 di grado 4), e chetoacidosi diabetica (1 di grado 4). Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 13,0 settimane (intervallo: 2,0-124,3). La risoluzione si è verificata in 63 pazienti (40,9%). Il tempo alla risoluzione è variato da 0,4 a 221,6<sup>+</sup> settimane.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di disturbi alla tiroide è stata del 43,1% (138/320). Disturbi alla tiroide di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 23,1% (74/320) e 0,9% (3/320) dei pazienti. Ipofisite si è manifestata nello 0,6% (2/320) dei pazienti, tutti di grado 2. Insufficienza surrenalica (inclusa insufficienza corticosurrenalica secondaria) si è manifestata nel 4,7% (15/320) dei pazienti. Insufficienza surrenalica di grado 2 e grado 3 è stata riportata, rispettivamente, nel 2,2% (7/320) e 1,9% (6/320) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di queste endocrinopatie è stato di 12,3 settimane (intervallo: 2,0-89,7 settimane). La risoluzione si è verificata in 50 pazienti (35,2%). Il tempo alla risoluzione è variato da 0,9 a 132,0<sup>+</sup> settimane.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 30,0% (1396/4646). La maggior parte dei casi sono stati di severità di grado 1, riportati nel 22,8% (1060/4646) dei pazienti. Casi di grado 2 e 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 5,9% (274/4646) e 1,3% (62/4646) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 6,7 settimane (intervallo: 0,1-121,1). La risoluzione si è verificata in 896 pazienti (64,6%) con un tempo mediano alla risoluzione di 20,1 settimane (0,1-192,7<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 46,2% (968/2094). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) e < 0,1% (2/2094) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 0,7 mesi (intervallo: 0,0-33,8). La risoluzione si è verificata in 671 pazienti (69,6%) con un tempo mediano alla risoluzione di 11,1 settimane (intervallo: 0,1-268,7<sup>+</sup>). Tra i pazienti trattati con nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg, l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 65,2%, inclusi casi di grado 2 (20,3%) e grado 3 (7,8%).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 24,1% (306/1268). Casi di grado 2 e di grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 6,4% (81/1268) e 2,4% (31/1268) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 6,6 settimane (intervallo: 0,1-97,4). La risoluzione si è verificata in 205 pazienti (67,0%) con un tempo mediano alla risoluzione di 13,6 settimane (intervallo: 0,1-188,1<sup>+</sup>).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di eruzione cutanea è stata del 62,8% (201/320). Casi di grado 2 e grado 3 sono stati riportati, rispettivamente, nel 23,1% (74/320) e 10,6% (34/320) dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 6,14 settimane (intervallo: 0,1-104,4 settimane). La risoluzione si è verificata in 137 pazienti (68,2%) con un tempo mediano alla risoluzione di 18,1 settimane (intervallo: 0,1-130,6<sup>+</sup> settimane).

Sono stati osservati rari casi di SJS e TEN alcuni dei quali ad esito fatale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Reazioni all'infusione*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 4,0% (188/4646), inclusi 9 casi di grado 3 e 3 casi di grado 4.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 4,9% (103/2094). Casi di grado 1, grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) e < 0,1% (1/2094) dei pazienti. Tra i pazienti con MPM trattati con nivolumab 3 mg/kg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 12%.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 9,8% (124/1268). Casi di grado 2, grado 3 e grado 4 sono stati riportati, rispettivamente, nel 5,7% (72/1268), 1,4% (18/1268) e 0,2% (3/1268) dei pazienti.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, l'incidenza di ipersensibilità/reazioni all'infusione è stata del 2,5% (8/320). Tutti gli 8 pazienti presentavano casi di grado 1 o 2. Casi di grado 2 sono stati riportati nello 0,3% (1/320) dei pazienti.

#### *Complicanze dell'HSCT allogenico nel linfoma di Hodgkin classico*

GVHD ad insorgenza rapida è stata riportata con l'uso di nivolumab prima e dopo HSCT allogenico (vedere paragrafo 4.4).

Su 62 pazienti, valutati in due studi sul cHL, sottoposti ad HSCT allogenico dopo aver interrotto nivolumab in monoterapia, GVHD acuta di grado 3 o 4 è stata riportata in 17/62 pazienti (27,4%). GVHD iperacuta, definita come una GVHD acuta che si verifica entro 14 giorni dall'infusione delle cellule staminali, è stata riportata in quattro pazienti (6%). Una sindrome febbrile che ha richiesto steroidi, senza identificazione di una causa infettiva, è stata riportata in sei pazienti (12%) entro le prime 6 settimane post-trapianto. Gli steroidi sono stati usati in quattro pazienti, tre dei quali hanno risposto agli steroidi. Malattia veno-occlusiva epatica si è verificata in due pazienti, uno dei quali è deceduto a causa di GVHD ed insufficienza multi-organo. Diciannove dei 62 pazienti (30,6%) sono deceduti a causa delle complicanze del HSCT allogenico dopo nivolumab. I 62 pazienti hanno avuto un follow-up mediano dopo il successivo HSCT allogenico di 38,5 mesi (intervallo: 0-68 mesi).

#### *Aumento degli enzimi epatici quando nivolumab è associato a cabozantinib nel RCC*

In uno studio clinico su pazienti con RCC non precedentemente trattati che hanno ricevuto nivolumab in associazione a cabozantinib, è stata osservata una maggiore incidenza di ALT aumentata (10,1%) e AST aumentata (8,2%) di grado 3 e 4 rispetto alla monoterapia con nivolumab in pazienti con RCC avanzato. In pazienti con ALT o AST aumentata di grado  $\geq 2$  (n=85): il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10,1 settimane (intervallo: 2,0 - 106,6 settimane), il 26% dei pazienti ha ricevuto corticosteroidi per una durata mediana di 1,4 settimane (intervallo: 0,9 - 75,3 settimane), e la risoluzione a grado 0-1 si è verificata nel 91% dei pazienti, con un tempo mediano alla risoluzione di 2,3 settimane (intervallo: 0,4 - 108,1<sup>+</sup> settimane). Tra i 45 pazienti con ALT o AST aumentata di grado  $\geq 2$  che sono stati sottoposti a rechallenge con nivolumab (n=10) o cabozantinib (n=10) somministrati come agenti singoli, o con entrambi (n=25), la ripresentazione di ALT o AST aumentata di grado  $\geq 2$  è stata osservata in 3 pazienti che hanno ricevuto OPDIVO, 4 pazienti che hanno ricevuto cabozantinib, e 8 pazienti che hanno ricevuto sia OPDIVO sia cabozantinib.

#### *Anomalie di laboratorio*

Nei pazienti trattati con nivolumab in monoterapia, la proporzione di pazienti che ha presentato un cambiamento dal valore basale di un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 3,4% per l'anemia (tutti casi di grado 3), 0,7% per la trombocitopenia, 0,7% per la leucopenia, 8,7% per la linfopenia, 0,9% per la neutropenia, 1,7% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 2,6% per l'aumento di AST, 2,3% per l'aumento di ALT, 0,8% per l'aumento della bilirubina totale, 0,7% per l'aumento della creatinina, 2,0% per l'iperglicemia, 0,7% per l'ipoglicemia, 3,8% per l'aumento dell'amilasi, 6,9% per l'aumento della lipasi, 4,7% per l'iponatremia, 1,6% per l'iperkaliemia, 1,3% per l'ipokaliemia, 1,1% per l'ipercalcemia, 0,6% per l'ipermagnesiemia, 0,4% per l'ipomagnesiemia, 0,6% per l'ipocalcemia, 0,6% per l'ipoalbuminemia ed in meno dello 0,1% per l'ipernatremia.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (con o senza chemioterapia), la proporzione di pazienti che ha presentato un peggioramento dal valore basale di un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 4,9% per l'anemia, 1,5% per la trombocitopenia, 2,3%

per la leucopenia, 7,3% per la linfopenia, 3,4% per la neutropenia, 2,9% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 7,3% per l'aumento di AST, 8,4% per l'aumento di ALT, 1,2% per l'aumento della bilirubina totale, 1,6% per l'aumento della creatinina, 5,8% per l'iperglicemia, 0,9% per l'ipoglicemia, 8,4% per l'aumento dell'amilasi, 16,7% per l'aumento della lipasi, 0,8% per l'ipocalcemia, 0,2% per l'ipernatremia, 1,0% per l'ipercalemia, 1,9% per l'iperkaliemia, 0,5% per l'ipermagnesiemia, 3,4% per l'ipokaliemia e 9,8% per l'iponatremia.

Tra i pazienti trattati con nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg, una percentuale più alta di pazienti ha presentato un peggioramento dal valore basale per ALT aumentata di grado 3 o 4 (15,3%).

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a chemioterapia, la proporzione di pazienti che ha presentato un peggioramento dal valore basale di un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 14,5% per l'anemia, 5,4% per la trombocitopenia, 10,7% per la leucopenia, 14,0% per la linfopenia, 25,7% per la neutropenia, 2,4% per l'aumento della fosfatasi alcalina, 3,6% per l'aumento di AST, 2,7% per l'aumento di ALT, 1,9% per l'aumento della bilirubina, 1,2% per l'aumento della creatinina, 4,6% per l'aumento dell'amilasi, 5,6% per l'aumento della lipasi, 0,5% per l'ipernatremia, 7,8% per l'iponatremia, 1,6% per l'iperkaliemia, 6,4% per l'ipokaliemia, 0,9% per l'ipercalemia, 1,8% per l'ipocalcemia, 1,7% per l'ipomagnesiemia, 3,4% per l'iperglicemia e 0,6% per l'ipoglicemia.

Nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, la proporzione di pazienti che ha presentato un peggioramento dal valore basale di un'anomalia di laboratorio di grado 3 o 4 è stata la seguente: 3,5% per l'anemia (tutti casi di grado 3), 0,3% per la trombocitopenia, 0,3% per la leucopenia, 7,5% per la linfopenia, 3,5% per la neutropenia, 3,2% per la fosfatasi alcalina aumentata, 8,2% per l'AST aumentata, 10,1% per l'ALT aumentata, 1,3% per la bilirubina totale aumentata, 1,3% per la creatinina aumentata, 11,9% per l'amilasi aumentata, 15,6% per la lipasi aumentata, 3,5% per l'iperglicemia, 0,8% per l'ipoglicemia, 2,2% per l'ipocalcemia, 0,3% per l'ipercalemia, 5,4% per l'iperkaliemia, 4,2% per l'ipermagnesiemia, 1,9% per l'ipomagnesiemia, 3,2% per l'ipokaliemia, 12,3% per l'iponatremia e 21,2% per l'ipofosfatemia.

### *Immunogenicità*

Dei 3529 pazienti che sono stati trattati con 3 mg/kg o 240 mg di nivolumab in monoterapia ogni 2 settimane e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco, 328 pazienti (9,3%) sono risultati positivi per gli anticorpi anti-farmaco derivanti dal trattamento, con 21 pazienti (0,6%) che risultavano positivi per gli anticorpi neutralizzanti.

La co-somministrazione con la chemioterapia non ha influito sulla immunogenicità di nivolumab. Tra i pazienti trattati con nivolumab 240 mg ogni 2 settimane o 360 mg ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia e valutabili per la presenza di anticorpi anti-farmaco, il 7,5% è risultato positivo per gli anticorpi anti-farmaco derivanti dal trattamento, con lo 0,5% che è risultato positivo per gli anticorpi neutralizzanti.

Tra i pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab e valutabili per la presenza di anticorpi anti-nivolumab, l'incidenza di anticorpi anti-nivolumab è stata del 26,0% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane, del 24,9% con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane e ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e del 37,8% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane. L'incidenza di anticorpi neutralizzanti contro nivolumab è stata dello 0,8% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane, dell'1,5% con nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane e ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e del 4,6% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane. Tra i pazienti valutabili per la presenza di anticorpi anti-ipilimumab, l'incidenza di anticorpi anti-ipilimumab variava tra il 6,3 e il 13,7% e l'incidenza di anticorpi neutralizzanti contro ipilimumab variava tra lo 0 e lo 0,4%.

Tra i pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia e valutabili per la presenza di anticorpi anti-nivolumab o anticorpi neutralizzanti contro nivolumab, l'incidenza di anticorpi anti-nivolumab è stata del 33,8%, e l'incidenza di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,6%. Tra i pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia e valutabili per la presenza di anticorpi anti-ipilimumab o anticorpi neutralizzanti contro ipilimumab, l'incidenza di anticorpi anti-ipilimumab è stata del 7,5%, e l'incidenza di anticorpi neutralizzanti è stata dell'1,6%.

Sebbene la clearance di nivolumab sia aumentata del 20% quando erano presenti anticorpi anti-nivolumab, sulla base delle analisi di farmacocinetica e di esposizione-risposta non ci sono state evidenze di perdita di efficacia o di alterazione del profilo tossicologico in presenza degli anticorpi né per nivolumab in monoterapia né per l'associazione.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza di nivolumab in monoterapia (3 mg/kg ogni 2 settimane) e in associazione ad ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg o 3 mg/kg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane per le prime 4 dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg in monoterapia ogni 2 settimane) è stata valutata in 97 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 anno e 18 anni (inclusi 53 pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni) con tumori solidi o ematologici ricorrenti o refrattari, incluso melanoma avanzato, nello studio clinico CA209070. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici era generalmente simile a quello osservato negli adulti trattati con nivolumab in monoterapia o in associazione ad ipilimumab. Non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine sull'uso di nivolumab negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

Le reazioni avverse più comuni, riportate in almeno il 20% dei pazienti pediatrici trattati con nivolumab in monoterapia, sono state stanchezza (35,9%) e appetito ridotto (21,9%). La maggior parte delle reazioni avverse riportate per nivolumab in monoterapia è stata di grado 1 o 2 di severità.

Ventuno pazienti (33%) hanno manifestato una o più reazioni avverse di gradi 3-4.

Le reazioni avverse più comuni, riportate in almeno il 20% dei pazienti pediatrici trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab, sono state stanchezza (33,3%) ed eruzione maculo-papulosa (21,2%). La maggior parte delle reazioni avverse riportate per nivolumab in associazione ad ipilimumab è stata di grado 1 o 2 di severità. Dieci pazienti (30%) hanno manifestato una o più reazioni avverse di gradi 3-4.

Nello studio clinico CA209908 su 151 pazienti pediatrici con tumori maligni primari di alto grado del sistema nervoso centrale (CNS) (vedere paragrafo 5.1) non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza rispetto ai dati disponibili negli studi su adulti nelle varie indicazioni.

#### Anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) ed i pazienti più giovani ( $< 65$  anni). I dati sui pazienti con SCCHN, melanoma adiuvante e OC o GEJC adiuvante di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione (vedere paragrafo 5.1). I dati sui pazienti con CRC dMMR o MSI-H di età pari o superiore a 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1). I dati sui pazienti con cHL di età pari o superiore a 65 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con MPM, la percentuale di reazioni avverse gravi e di interruzione a causa di reazioni avverse, è stata maggiore nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (rispettivamente 68% e 35%) rispetto a tutti i pazienti che hanno ricevuto nivolumab in associazione ad ipilimumab (rispettivamente 54% e 28%).

Per i pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, i dati sui pazienti con RCC di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per trarre conclusioni su tale popolazione (vedere paragrafo 5.1).

#### Compromissione epatica o renale

Nello studio nel NSCLC non squamoso (CA209057) il profilo di sicurezza nei pazienti con compromissione renale o epatica al basale è stato comparabile a quello nella popolazione complessiva. Questi risultati devono essere interpretati con cautela a causa delle piccole dimensioni del campione all'interno dei sottogruppi.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a stretto monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito immediatamente un appropriato trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo farmaco, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina/ligando di morte cellulare programmata-1). Codice ATC: L01FF01.

#### Meccanismo d'azione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore programmed death-1 [morte programmata 1] (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. In modelli singenici murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato ad una diminuzione della crescita del tumore.

L'inibizione mediata dall'associazione di nivolumab (anti-PD-1) ad ipilimumab (anti-CTLA-4) migliora le risposte anti-tumorali nel melanoma metastatico. In modelli singenici murini di tumore, il duplice blocco di PD-1 e CTLA-4 ha indotto un'attività anti-tumorale sinergica.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sulla base del modello dose/esposizione che valuta l'efficacia e la sicurezza, non vi sono differenze clinicamente significative nell'efficacia e nella sicurezza tra una dose di nivolumab di 240 mg ogni 2 settimane o 3 mg/kg ogni 2 settimane. Inoltre, sulla base di queste valutazioni, non ci sono state differenze clinicamente significative tra una dose di nivolumab di 480 mg ogni 4 settimane o 3 mg/kg ogni 2 settimane nel trattamento adiuvante del melanoma, nel melanoma avanzato e nel RCC avanzato.

#### *Melanoma*

#### Trattamento del melanoma avanzato

##### Studio randomizzato di Fase 3 vs dacarbazina (CA209066)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (CA209066). Lo studio includeva pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni), non precedentemente trattati, con melanoma BRAF 'wild-type' confermato allo stadio III o IV ed un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, melanoma oculare, metastasi cerebrali o leptomeningee attive.

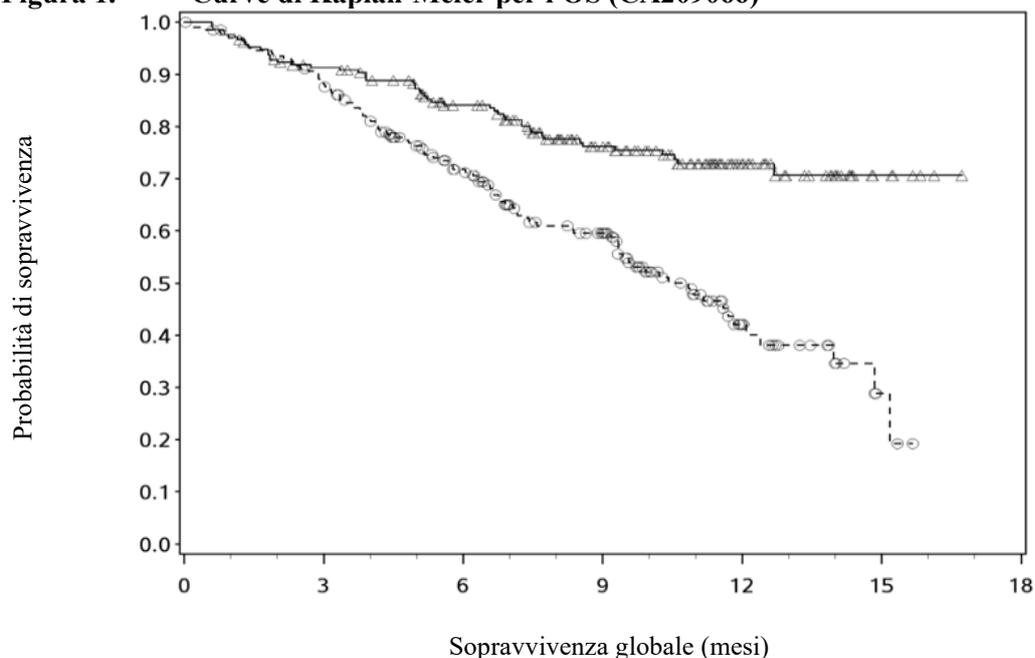
Un totale di 418 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o nivolumab (n=210) somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane o

dacarbazina (n=208) alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane. La popolazione randomizzata è stata stratificata in base allo stato PD-L1 del tumore ed allo stadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Il trattamento è continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Il trattamento dopo progressione della malattia è stato consentito per i pazienti che in base alle valutazioni dello sperimentatore mostravano un beneficio clinico e non avevano eventi avversi sostanziali con il farmaco in studio. Le valutazioni del tumore, in accordo ai Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (RECIST), versione 1.1, sono state condotte 9 settimane dopo la randomizzazione, e continuate ogni 6 settimane durante il primo anno e poi successivamente ogni 12 settimane. La misura primaria di efficacia era la OS. Le misure secondarie di efficacia erano la PFS ed il tasso di risposta obiettiva (ORR) valutate dallo sperimentatore.

Le caratteristiche basali erano bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 65 anni (intervallo: 18-87), il 59% dei pazienti erano maschi ed il 99,5% erano bianchi. La maggior parte dei pazienti aveva un punteggio di performance ECOG pari a 0 (64%) o a 1 (34%). All'ingresso nello studio, il 61% dei pazienti aveva malattia allo stadio M1c. Il 74% dei pazienti aveva melanoma cutaneo e l'11% aveva melanoma mucosale; il 35% dei pazienti aveva melanoma positivo per il PD-L1 (espressione sulla membrana della cellula tumorale  $\geq$  5%). Il 16% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia adiuvante; il più comune trattamento adiuvante era interferone (9%). Il 4% dei pazienti aveva storia di metastasi cerebrali ed il 37% dei pazienti aveva, all'ingresso nello studio, livelli di LDH al basale superiori al LSN.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 1.

**Figura 1. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209066)**



Numero di soggetti a rischio

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

—△— Nivolumab (eventi: 50/210), mediana e 95% CI: N.A.

---○--- Dacarbazina (eventi: 96/208), mediana e 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Il beneficio osservato in termini di OS è stato dimostrato in maniera consistente nei sottogruppi di pazienti inclusi punteggio di performance ECOG al basale, stadio M, storia di metastasi cerebrali, e livello di LDH al basale. Il beneficio in sopravvivenza è stato osservato indipendentemente dal fatto che il paziente avesse un tumore classificato come PD-L1 positivo o PD-L1 negativo (cut-off del 5% o del 10% dell'espressione a livello della membrana delle cellule tumorali).

I dati disponibili indicano che l'insorgenza dell'effetto di nivolumab è ritardato e pertanto il beneficio di nivolumab rispetto alla chemioterapia può richiedere 2-3 mesi.

I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 9.

**Tabella 9. Risultati di efficacia (CA209066)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>dacarbazina (n = 208)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Hazard ratio		0,42
99,79% CI		(0,25; 0,73)
95% CI		(0,30; 0,60)
p-value		< 0,0001
Mediana (95% CI)	Non raggiunta	10,8 (9,33; 12,09)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12 mesi	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Hazard ratio		0,43
95% CI		(0,34; 0,56)
p-value		< 0,0001
Mediana (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12 mesi	41,8 (34,0; 49,3)	NA
<b>Risposta obiettiva</b>		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Odds ratio (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-value		< 0,0001
Risposta Completa (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Risposta parziale (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Malattia stabile (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	Non raggiunta (0 <sup>+</sup> -12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1-10,0 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” denota un'osservazione censurata.

***Studio randomizzato di Fase 3 vs chemioterapia (CA209037)***

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, in

aperto (CA209037). Lo studio includeva pazienti adulti in progressione durante o dopo terapia con ipilimumab e, se positivi per la mutazione BRAF V600, in progressione anche durante o dopo la terapia con l'inibitore della chinasi BRAF. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, melanoma oculare, metastasi cerebrali o leptomeningee attive o con storia nota di pregresse reazioni avverse di grado elevato (grado 4 secondo CTCAE v4.0) correlate a ipilimumab, fatta eccezione per nausea, stanchezza, reazioni all'infusione ed endocrinopatie che si erano risolte.

Un totale di 405 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab (n = 272) somministrato per via endovenosa in 60 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane o chemioterapia (n = 133) che consisteva, a scelta dello sperimentatore, in dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane) o carboplatino (AUC 6 ogni 3 settimane) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane). La popolazione randomizzata era stratificata per stato BRAF e PD-L1 del tumore e migliore risposta al precedente trattamento con ipilimumab.

Le misure co-primarie di efficacia erano ORR confermato nei primi 120 pazienti trattati con nivolumab, misurato dal Comitato Indipendente di Revisione Radiologica (IRRC) utilizzando i RECIST, versione 1.1, ed un confronto per quanto riguarda l'OS tra nivolumab e chemioterapia. Le misure di esito aggiuntive comprendevano la durata ed il tempo alla risposta.

L'età mediana era di 60 anni (intervallo: 23-88). Il 64% dei pazienti erano maschi ed il 98% erano bianchi. Il punteggio di performance ECOG era 0 per il 61% dei pazienti e 1 per il 39% dei pazienti. La maggior parte dei pazienti (75%) aveva malattia in stadio M1c all'ingresso nello studio. Il 73% dei pazienti presentava melanoma cutaneo ed il 10% melanoma delle mucose. Il numero dei precedenti regimi sistemici ricevuti era di 1 per il 27% dei pazienti, 2 per il 51% dei pazienti e > 2 per il 21% dei pazienti. Il 22% dei pazienti aveva un tumore testato come positivo per la mutazione BRAF ed il 50% dei pazienti aveva un tumore considerato PD-L1 positivo. Il 64% dei pazienti non aveva avuto alcun precedente beneficio clinico [risposta completa/risposta parziale (CR/PR) o malattia stabile (SD)] dalla terapia con ipilimumab. Le caratteristiche basali erano bilanciate tra i gruppi, fatta eccezione per le percentuali di pazienti con anamnesi di metastasi cerebrali (rispettivamente 19% e 13% nel gruppo nivolumab e nel gruppo chemioterapia) e di pazienti con LDH maggiore del LSN al basale (rispettivamente 51% e 35%).

Al momento di questa analisi finale dell'ORR, sono stati analizzati i risultati relativi a 120 pazienti trattati con nivolumab ed a 47 pazienti trattati con chemioterapia che avevano avuto un minimo di 6 mesi di follow-up. I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 10.

**Tabella 10. Migliore risposta globale, tempo e durata della risposta (CA209037)**

	<b>nivolumab (n = 120)</b>	<b>chemioterapia (n = 47)</b>
<b>Risposta obiettiva confermata (IRRC)</b> (95% CI)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Risposta completa (CR)	4 (3,3%)	0
Risposta parziale (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Malattia stabile (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	Non raggiunta	3,6 (Non disponibile)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

I dati disponibili indicano che l'insorgenza dell'effetto di nivolumab è ritardato e pertanto il beneficio di nivolumab rispetto alla chemioterapia può richiedere 2-3 mesi.

### Analisi aggiornata (follow-up di 24 mesi)

Tra tutti i pazienti randomizzati, l'ORR era del 27,2% (95% CI: 22,0; 32,9) nel gruppo nivolumab e del 9,8% (95% CI: 5,3; 16,1) nel gruppo chemioterapia. La durata mediana della risposta era di 31,9 mesi (intervallo: 1,4<sup>+</sup>-31,9) e 12,8 mesi (intervallo: 1,3<sup>+</sup>-13,6<sup>+</sup>), rispettivamente. L'HR per la PFS per nivolumab vs la chemioterapia era 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). L'ORR e la PFS erano valutati dall'IRRC in accordo ai RECIST versione 1.1.

Nell'analisi finale dell' OS non c'era una differenza statisticamente significativa tra nivolumab e la chemioterapia. L'analisi primaria dell'OS non era stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive, con 54 (40,6%) pazienti nel braccio chemioterapia che avevano ricevuto un successivo trattamento con un anti-PD1. Fattori confondenti per l'OS possono essere la cessazione della terapia, il non bilanciamento delle successive terapie e le differenze nei fattori al basale. Più pazienti nel braccio nivolumab rispetto a quelli nel braccio chemioterapia avevano fattori prognostici sfavorevoli (LDH elevate e metastasi cerebrali).

Efficacia secondo lo stato BRAF: le risposte obiettive a nivolumab (in accordo alla definizione dell'obiettivo co-primario) sono state osservate nei pazienti con melanoma con o senza mutazione BRAF. Gli ORR erano del 17% (95% CI: 8,4; 29,0) per nivolumab e dell'11% (95% CI: 2,4; 29,2) per la chemioterapia nel sottogruppo con mutazione BRAF positiva e del 30% (95% CI: 24,0; 36,7) e del 9% (95% CI: 4,6; 16,7), rispettivamente, nel sottogruppo BRAF 'wild-type'.

Gli HR per la PFS per nivolumab vs la chemioterapia erano 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) per i pazienti positivi per la mutazione BRAF e 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) per i pazienti con tumori BRAF wild-type. Gli HR per l'OS per nivolumab vs la chemioterapia erano 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) per i pazienti positivi per la mutazione BRAF e 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) per i pazienti con tumori BRAF wild-type.

Efficacia secondo l'espressione tumorale del PD-L1: le risposte obiettive a nivolumab sono state osservate indipendentemente dall'espressione tumorale del PD-L1. Tuttavia, il ruolo di questo biomarcatore (espressione tumorale del PD-L1) non è stato completamente chiarito.

Nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , l'ORR era del 33,5% per nivolumab (n = 179; 95% CI: 26,7; 40,9) e del 13,5% per la chemioterapia (n = 74; 95% CI: 6,7; 23,5). Nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $< 1\%$ , l'ORR secondo l'IRRC era del 13,0% (n = 69; 95% CI: 6,1; 23,3) e del 12,0% (n=25; 95% CI: 2,5; 31,2), rispettivamente.

Gli HR per la PFS per nivolumab vs la chemioterapia erano 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  e 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $< 1\%$ .

Gli HR per l'OS per nivolumab vs la chemioterapia erano 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96) nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  e 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $< 1\%$ .

Queste analisi di sottogruppo devono essere interpretate con cautela data la piccola dimensione dei sottogruppi e l'assenza di una differenza statisticamente significativa in OS in tutta la popolazione randomizzata.

### Studio in aperto di dose-escalation, di Fase I (MDX1106-03)

La sicurezza e la tollerabilità di nivolumab sono state esaminate in uno studio di dose-escalation, di Fase I, in aperto in diversi tipi di tumore, incluso il melanoma maligno. Dei 306 pazienti, precedentemente trattati, arruolati nello studio, 107 erano affetti da melanoma ed hanno ricevuto nivolumab ad una dose di 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg per un massimo di 2 anni. In questa popolazione di pazienti, la risposta obiettiva è stata riportata in 33 pazienti (31%) con una durata mediana della risposta di 22,9 mesi (95% CI: 17,0; NR). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 3,7 mesi (95% CI: 1,9; 9,3). La sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di 17,3 mesi (95% CI: 12,5; 37,8) ed i tassi di OS stimati sono stati del 42% (95%

CI: 32; 51) a 3 anni, 35% (95% CI: 26; 44) a 4 anni, e 34% (95% CI: 25; 43) a 5 anni (follow-up minimo di 45 mesi).

Studio di Fase 2 a braccio singolo (CA209172)

Lo studio CA209172 era uno studio a braccio singolo, in aperto, con nivolumab in monoterapia in pazienti con melanoma metastatico di stadio III (non resecabile) o stadio IV dopo precedente trattamento con anticorpo monoclonale anti-CTLA-4. L'endpoint primario era la sicurezza e l'endpoint secondario era l'efficacia. Dei 1008 pazienti trattati, 103 (10%) avevano melanoma oculare/uveale, 66 (7%) avevano un punteggio di performance ECOG pari a 2, 165 (16%) avevano metastasi del SNC asintomatiche trattate o non trattate, 13 (1,3%) avevano metastasi leptomeningee trattate, 25 (2%) avevano una malattia autoimmune e 84 (8%) avevano avuto eventi avversi immunocorrelati di grado 3-4 con una precedente terapia anti-CTLA-4. In tutti i pazienti trattati non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza ed il profilo di sicurezza complessivo di nivolumab è stato simile in tutti i sottogruppi. I risultati di efficacia basati sui tassi di risposta valutati dagli sperimentatori alla settimana 12 sono mostrati, di seguito, nella Tabella 11.

**Tabella 11. Tasso di risposta alla settimana 12 – tutti i pazienti valutabili per la risposta e per sottogruppo (CA209172)**

	Totale	Melanoma oculare/uveale	PS ECOG 2	Metastasi del SNC	Malattia autoimmune	irAE di grado 3-4 con anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) <sup>a</sup>	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

<sup>a</sup> Le risposte sono state valutate, in accordo ai RECIST 1.1, in 588/1008 (58,3%) dei pazienti che hanno continuato il trattamento fino alla settimana 12 e che hanno avuto una rivalutazione strumentale di follow-up alla settimana 12.

Studio randomizzato di Fase 3 di nivolumab in associazione ad ipilimumab o di nivolumab in monoterapia vs ipilimumab come monoterapia (CA209067)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 1 mg/kg in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg vs ipilimumab 3 mg/kg in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco (CA209067). Le differenze tra i due gruppi di trattamento contenenti nivolumab sono state valutate in maniera descrittiva. Questo studio includeva pazienti adulti con melanoma confermato non resecabile di stadio III o stadio IV. I pazienti dovevano avere un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1. Sono stati arruolati i pazienti che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica anti-tumorale per il melanoma non resecabile o metastatico. Una precedente terapia adiuvante o neoadiuvante era consentita se era stata completata almeno 6 settimane prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune in atto, melanoma oculare/uveale o metastasi cerebrali o leptomeningee attive sono stati esclusi dallo studio.

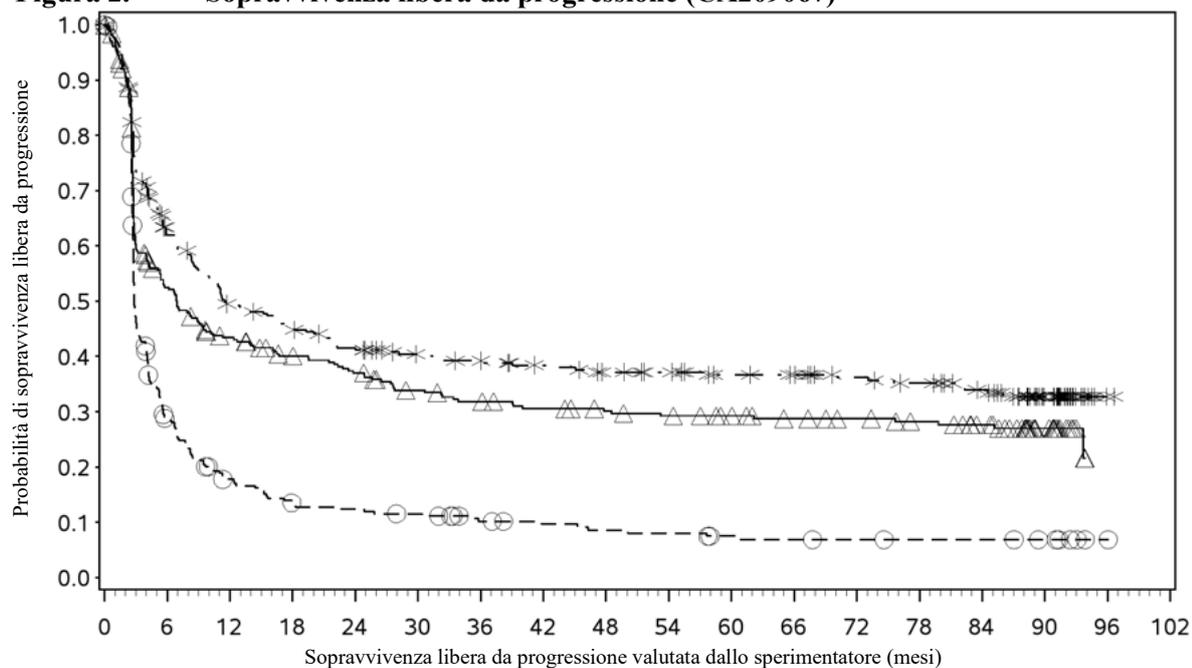
Un totale di 945 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab (n = 314), nivolumab in monoterapia (n = 316) o ipilimumab in monoterapia (n = 315). I pazienti nel braccio di associazione hanno ricevuto nivolumab 1 mg/kg mediante infusione della durata di 60 minuti e ipilimumab 3 mg/kg mediante infusione della durata di 90 minuti somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane per le prime 4 dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg in monoterapia ogni 2 settimane. I pazienti nel braccio nivolumab in monoterapia hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane. I pazienti nel braccio di confronto hanno ricevuto ipilimumab 3 mg/kg e un placebo corrispondente a nivolumab per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 dosi, seguito dal placebo ogni 2 settimane. La popolazione randomizzata è stata stratificata per espressione di PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs  $< 5\%$  espressione sulla membrana della cellula tumorale), stato BRAF e stadio M secondo il sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Il trattamento è continuato fino a quando si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le rivalutazioni del tumore sono state condotte 12 settimane dopo la randomizzazione e quindi ogni 6 settimane per il primo anno ed ogni 12 settimane successivamente. Le misure primarie di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione e l'OS. Sono stati inoltre valutati l'ORR e la durata della risposta.

Le caratteristiche al basale tra i tre gruppi di trattamento erano bilanciate. L'età mediana era pari a 61 anni (intervallo: 18-90 anni), il 65% dei pazienti erano maschi ed il 97% erano bianchi. Il punteggio di performance ECOG era pari a 0 (73%) o 1 (27%). La maggioranza dei pazienti aveva una malattia in stadio IV secondo AJCC (93%); il 58% aveva una malattia M1c all'ingresso nello studio. Il 22% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia adiuvante. Il 32% dei pazienti aveva un melanoma con mutazione BRAF positiva; il 26,5% dei pazienti aveva un'espressione del tumore sulla membrana cellulare PD-L1  $\geq$  5%. Il 4% dei pazienti aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali ed il 36% dei pazienti aveva un livello di LDH al basale superiore al limite superiore della norma (LSN) all'ingresso nello studio. Tra i pazienti con espressione tumorale del PD-L1 quantificabile, la distribuzione dei pazienti era bilanciata tra i tre gruppi di trattamento. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

All'analisi primaria (follow-up minimo di 9 mesi) la PFS mediana era di 6,9 mesi nel gruppo nivolumab rispetto a 2,9 mesi nel gruppo ipilimumab (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76;  $p < 0,0001$ ). La PFS mediana era di 11,5 mesi nel gruppo nivolumab in associazione ad ipilimumab, rispetto a 2,9 mesi nel gruppo ipilimumab (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57;  $p < 0,0001$ ).

I risultati della PFS dall'analisi descrittiva (con un follow-up minimo di 90 mesi) sono mostrati nella Figura 2 (tutta la popolazione randomizzata), nella Figura 3 (cut-off del PD-L1 tumorale del 5%) e nella Figura 4 (cut-off del PD-L1 tumorale dell'1%).

**Figura 2. Sopravvivenza libera da progressione (CA209067)**



Numero di soggetti a rischio

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

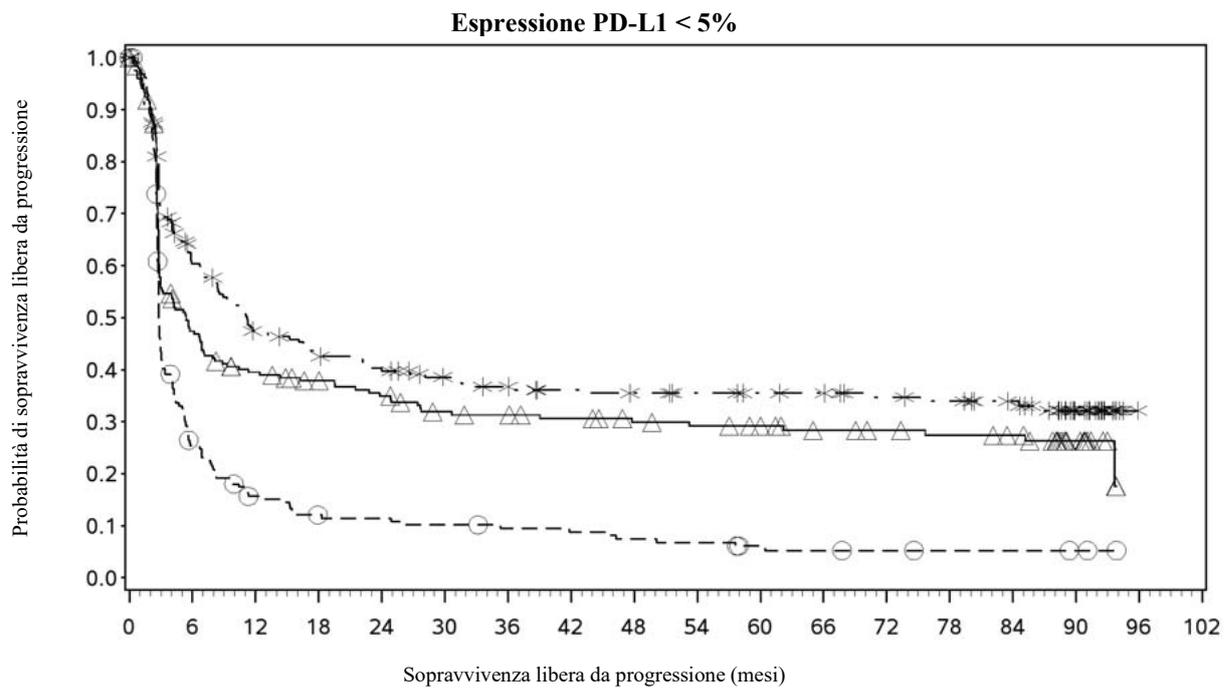
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 189/314), mediana e 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).  
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 49% (44; 55), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 36% (32; 42), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 33% (27; 39)
- △— Nivolumab (eventi: 208/316), mediana e 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).  
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 42% (36; 47), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 29% (24; 35), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 27% (22; 33)
- Ipilimumab (eventi: 261/315), mediana e 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).  
Tasso PFS a 12 mesi e 95% CI: 18% (14; 23), tasso PFS a 60 mesi e 95% CI: 8% (5; 12), tasso PFS a 90 mesi e 95% CI: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

**Figura 3. Sopravvivenza libera da progressione per espressione PD-L1: cut-off del 5% (CA209067)**



Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 127/210), mediana e 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (eventi: 139/208), mediana e 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)

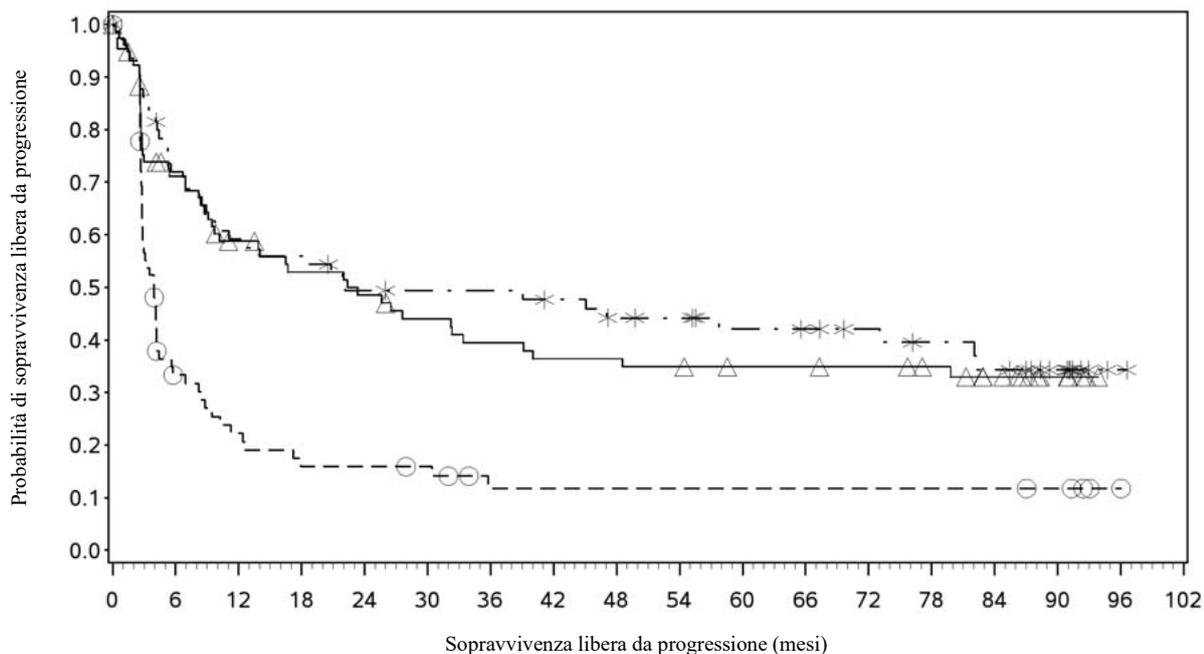
---○--- Ipilimumab (eventi: 171/202), mediana e 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

### Espressione PD-L1 ≥ 5%



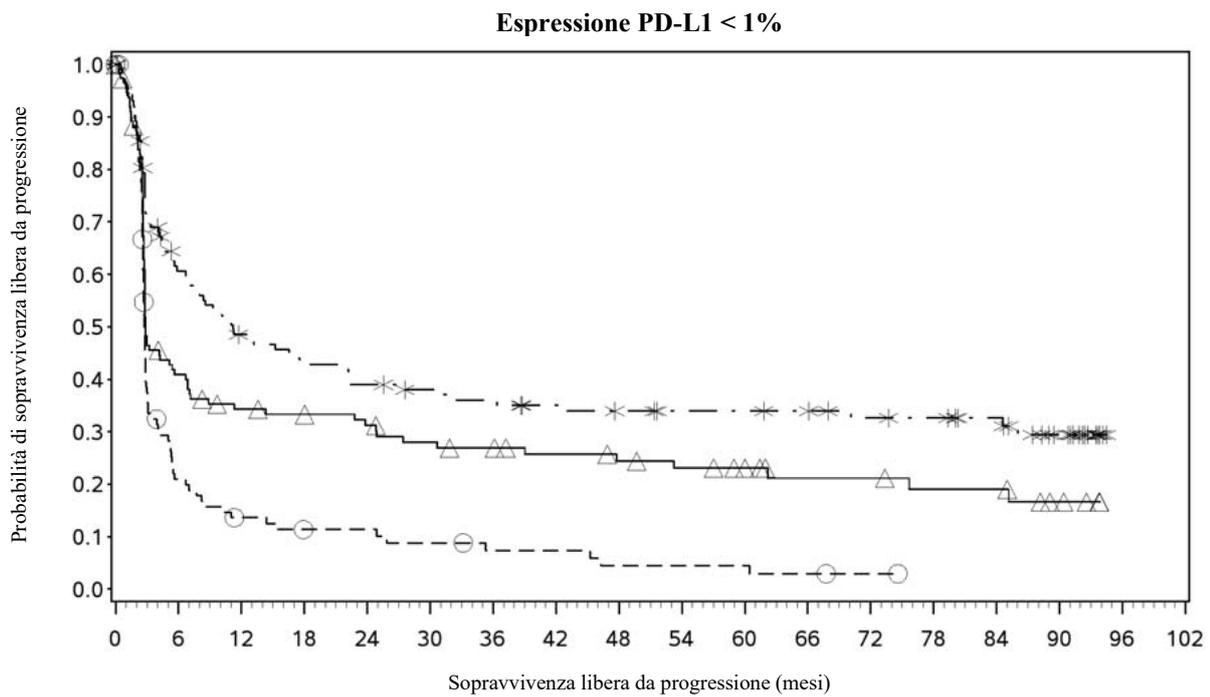
#### Numero di soggetti a rischio

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	
Nivolumab + ipilimumab	68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab	80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab	75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 36/68), mediana e 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)  
 ---△--- Nivolumab (eventi: 48/80), mediana e 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)  
 ---○--- Ipilimumab (eventi: 60/75), mediana e 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)  
 Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)  
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

**Figura 4. Sopravvivenza libera da progressione per espressione PD-L1: cut-off del 1% (CA209067)**



Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 76/123), mediana e 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (eventi: 85/117), mediana e 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

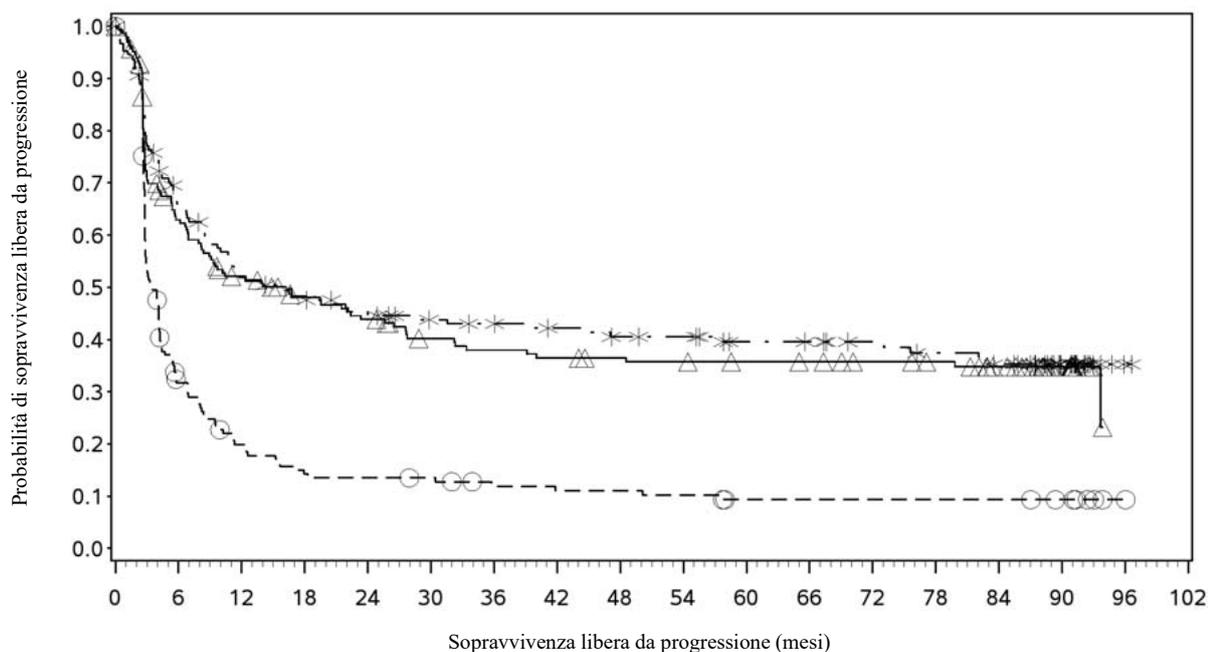
---○--- Ipilimumab (eventi: 94/113), mediana e 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

### Espressione PD-L1 $\geq 1\%$



Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 90/155), mediana e 95% CI: 16,13 (8,90; 45,08)  
 ---△--- Nivolumab (eventi: 102/171), mediana e 95% CI: 16,20 (8,11; 27,60)  
 ---○--- Ipilimumab (eventi: 137/164), mediana e 95% CI: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)  
 Nivolumab vs ipilimumab - hazard ratio e 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)  
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - hazard ratio e 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

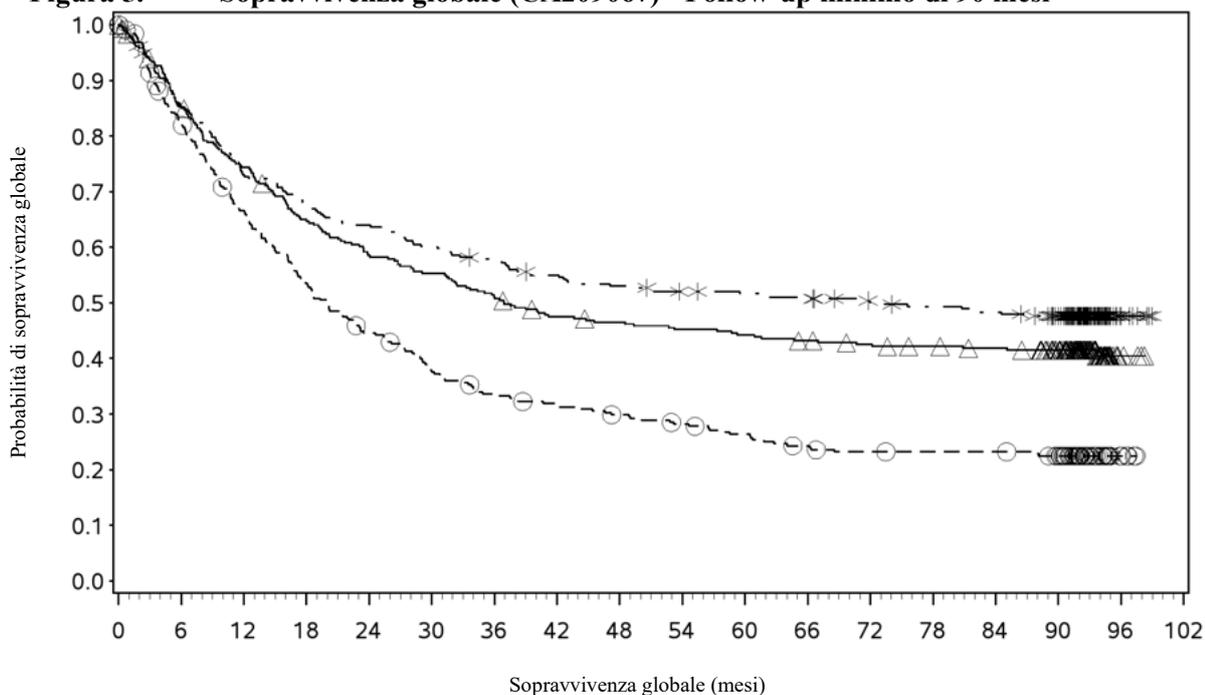
L'analisi finale (primaria) dell'OS è stata effettuata quando tutti i pazienti avevano follow-up minimo di 28 mesi. A 28 mesi, l'OS mediana non è stata raggiunta nel gruppo nivolumab rispetto ai 19,98 mesi raggiunti nel gruppo ipilimumab (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-value: < 0,0001). L'OS mediana non è stata raggiunta nel gruppo nivolumab in associazione ad ipilimumab rispetto al gruppo ipilimumab (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-value: < 0,0001).

Un'analisi descrittiva aggiuntiva effettuata ad un follow-up minimo di 90 mesi mostra risultati dell'OS coerenti con quelli dell'analisi primaria iniziale. I risultati dell'OS derivanti da queste analisi di follow-up sono mostrati nella Figura 5 (tutti i randomizzati), nella Figura 6 e 7 (cut-off per il PD-L1 al 5% e all'1% valutato a livello tumorale).

L'analisi dell'OS non era stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive. Una terapia sistemica successiva era stata ricevuta dal 36,0%, 49,1% e dal 66,3% dei pazienti, rispettivamente, nel braccio di associazione, nel braccio nivolumab in monoterapia e nel braccio ipilimumab.

Un'immunoterapia successiva (inclusa terapia anti-PD1, anticorpi anti-CTLA-4 o altra immunoterapia) era stata ricevuta dal 19,1%, 34,2%, e 48,3% dei pazienti, rispettivamente, nel braccio di associazione, nel braccio nivolumab in monoterapia e nel braccio ipilimumab.

**Figura 5. Sopravvivenza globale (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi**



Numero di soggetti a rischio

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

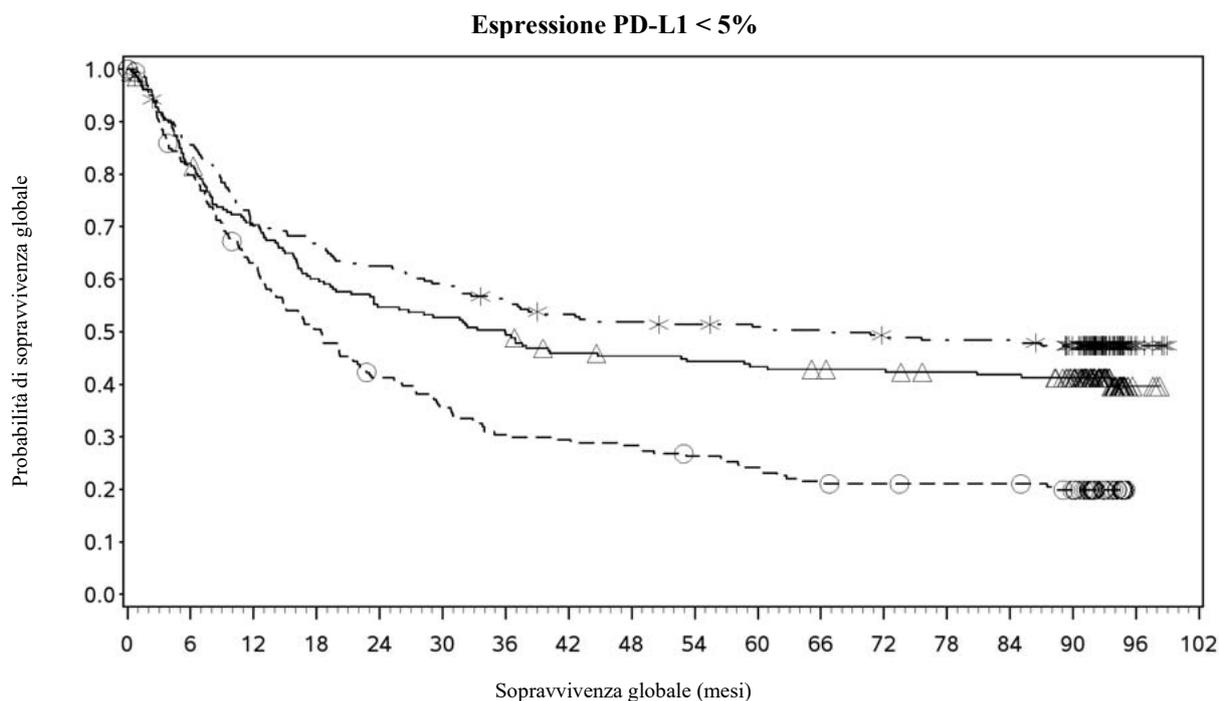
- \*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 162/314), mediana e 95% CI: 72,08 (38,18; N.A.)  
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 73% (68; 78), 24 mesi: 64% (59; 69), 36 mesi: 58% (52; 63), 60 mesi: 52% (46; 57) e 90 mesi: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (eventi: 182/316), mediana e 95% CI: 36,93 mesi (28,25; 58,71)  
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 74% (69; 79), 24 mesi: 59% (53; 64), 36 mesi: 52% (46; 57), 60 mesi: 44% (39; 50) e 90 mesi: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (eventi: 235/315), mediana e 95% CI: 19,94 mesi (16,85; 24,61)  
Tasso OS e 95% CI a 12 mesi: 67% (61; 72), 24 mesi: 45% (39; 50), 36 mesi: 34% (29; 39), 60 mesi: 26% (22; 31) e 90 mesi: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

**Figura 6: Sopravvivenza globale per espressione PD-L1: cut-off del 5% (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

210 178 146 139 130 123 116 109 106 104 102 100 98 96 96 88 6 -

Nivolumab

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 86 84 83 80 79 70 3 -

Ipilimumab

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 46 41 39 38 38 33 0 -

---\*---

Nivolumab+ipilimumab (eventi: 109/210), mediana e 95% CI: 65,94 (32,72; N.A.)

—△—

Nivolumab (eventi: 121/208), mediana e 95% CI: 35,94 mesi (23,06; 60,91)

---○---

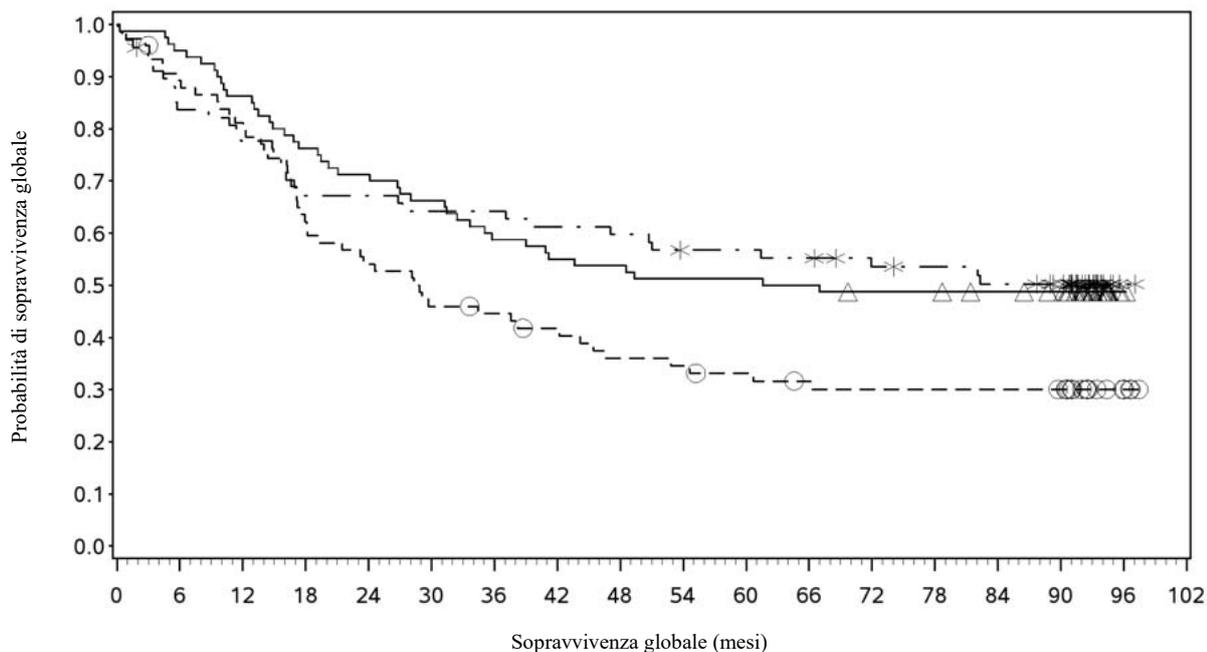
Ipilimumab (eventi: 157/202), mediana e 95% CI: 18,40 mesi (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

### Espressione PD-L1 ≥ 5%



Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 33/68), mediana e 95% CI: N.A. (39,06; N.A.)

---△--- Nivolumab (eventi: 41/80), mediana e 95% CI: 64,28 mesi (33,64; N.A.)

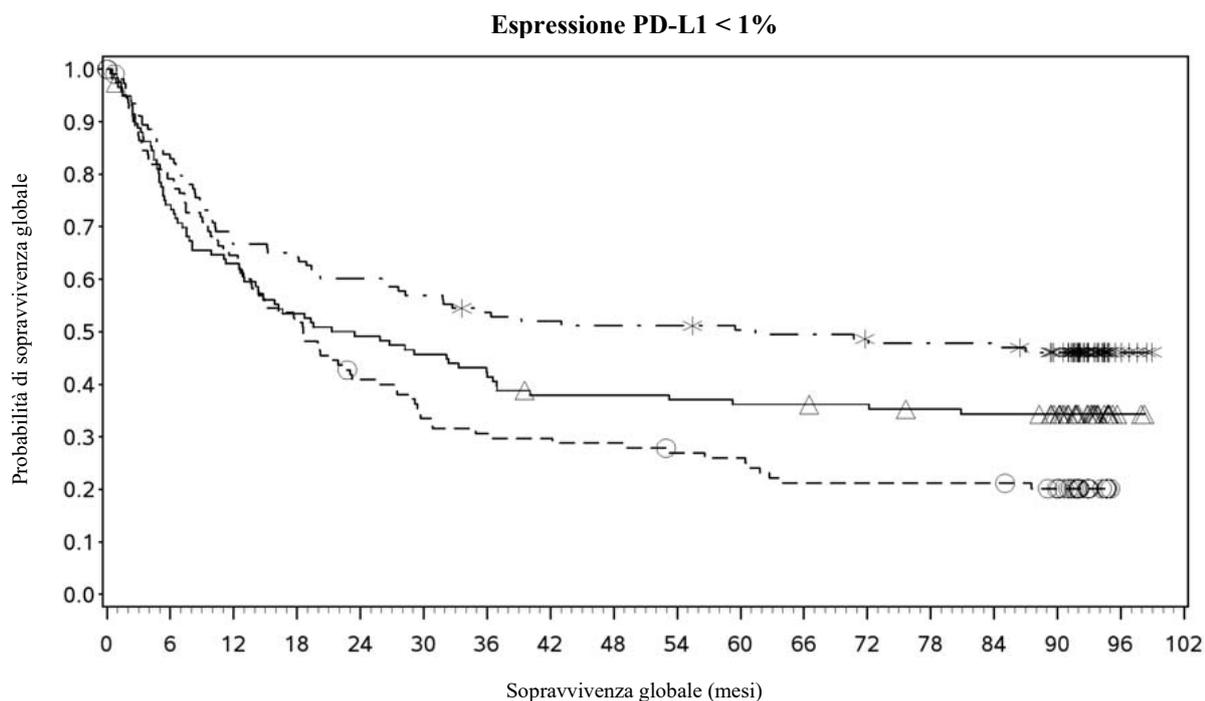
---○--- Ipilimumab (eventi: 51/75), mediana e 95% CI: 28,88 mesi (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

**Figura 7. Sopravvivenza globale per espressione PD-L1: cut-off del 1% (CA209067) - Follow-up minimo di 90 mesi**



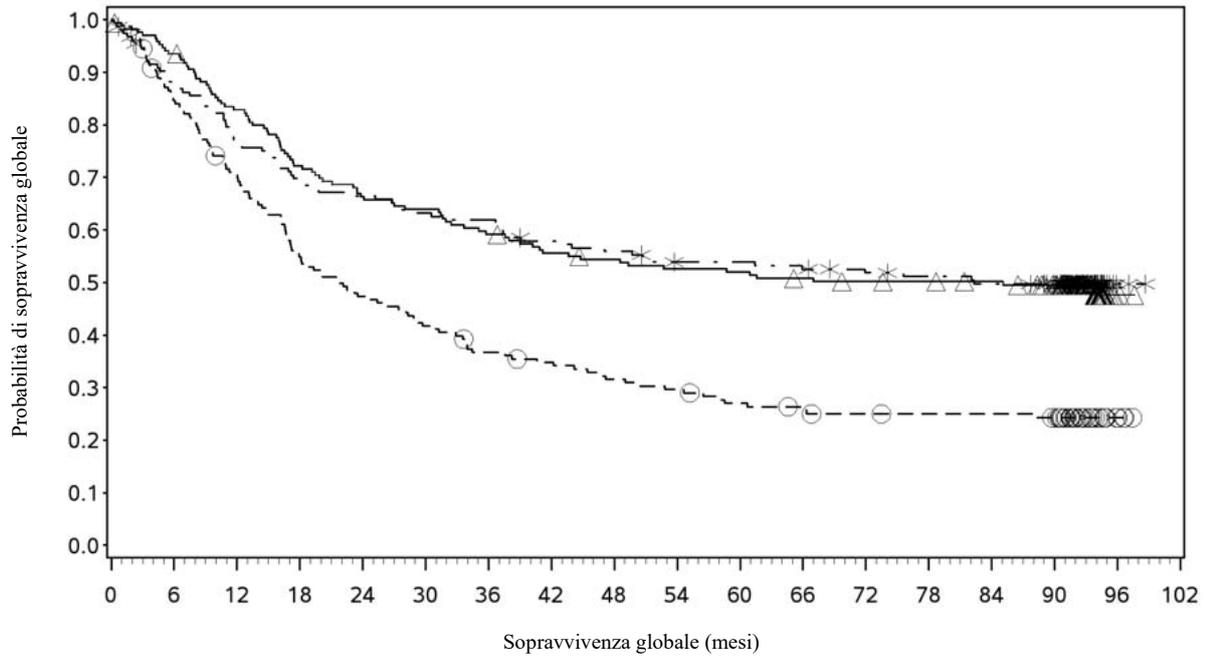
Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 66/123), mediana e 95% CI: 61,44 (26,45; N.A.)  
 —△— Nivolumab (eventi: 76/117), mediana e 95% CI: 23,46 mesi (13,01; 36,53)  
 ---○--- Ipilimumab (eventi: 87/113), mediana e 95% CI: 18,56 mesi (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)  
 Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)  
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

Espressione PD-L1 ≥ 1%



Numero di soggetti a rischio

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

---\*--- Nivolumab+ipilimumab (eventi: 76/155), mediana e 95% CI: 82,30 (39,06; N.A.)  
 ---△--- Nivolumab (eventi: 86/171), mediana e 95% CI: 85,09 mesi. (39,00; N.A.)  
 ---○--- Ipilimumab (eventi: 121/164), mediana e 95% CI: 21,49 mesi (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)  
 Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)  
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Il follow-up minimo per le analisi di ORR era 90 mesi. Le risposte sono riassunte nella Tabella 12.

**Tabella 12. Risposta obiettiva (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Risposta Obiettiva</b>	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Risposta completa (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Risposta Parziale (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Malattia stabile (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
<b>Durata della risposta</b>			
Mediana (intervallo), mesi	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporzione ≥12 mesi in durata	68%	73%	44%
Proporzione ≥24 mesi in durata	58%	63%	30%
<b>ORR (95% CI) per livello di espressione tumorale del PD-L1</b>			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Entrambi i bracci di trattamento che prevedevano nivolumab hanno dimostrato un beneficio significativo in termini di PFS ed OS ed un maggiore ORR rispetto ad ipilimumab. I risultati di PFS osservati a 18 mesi di follow-up ed i risultati di ORR e OS a 28 mesi di follow-up sono stati dimostrati in maniera consistente nei sottogruppi di pazienti, inclusi punteggio di performance ECOG al basale, stato BRAF, stadio M, età, anamnesi di metastasi cerebrali e livello di LDH al basale. Questa osservazione è confermata con i risultati dell'OS ad un follow-up minimo di 90 mesi.

Nei 131 pazienti che hanno interrotto l'associazione a causa delle reazioni avverse dopo 28 mesi di follow-up l'ORR è stato del 71% (93/131), con il 20% (26/131) dei pazienti che ha ottenuto una risposta completa, e l'OS mediana non è stata raggiunta.

Entrambi i bracci di trattamento che prevedevano nivolumab hanno dimostrato tassi di risposta obiettiva più elevati rispetto a ipilimumab, indipendentemente dai livelli di espressione del PD-L1. Dopo un follow-up di 90 mesi, l'ORR era più elevato per l'associazione di nivolumab ad ipilimumab rispetto a nivolumab in monoterapia per tutti i livelli di espressione tumorale del PD-L1 (vedere Tabella 12), con la migliore risposta complessiva di risposta completa correlata ad un miglioramento del tasso di sopravvivenza.

Dopo un follow-up di 90 mesi, la durata mediana della risposta per pazienti con un livello di espressione tumorale PD-L1 ≥5% era pari a 78,19 mesi (intervallo: 18,07-N.A.) nel braccio di associazione, era pari a 77,21 mesi (intervallo: 26,25-N.A.) nel braccio nivolumab in monoterapia ed era pari a 31,28 mesi (intervallo: 6,08-N.A.) nel braccio ipilimumab. Al livello di espressione tumorale PD-L1 <5%, la durata mediana della risposta non è stata raggiunta (intervallo: 61,93-N.A.) nel braccio di associazione, era pari a 90,84 mesi (intervallo: 50,43-N.A.) nel braccio nivolumab in monoterapia ed era pari a 19,25 mesi (intervallo: 5,32-47,44) nel braccio ipilimumab in monoterapia.

Non è possibile stabilire in modo affidabile un chiaro cut-off per l'espressione del PD-L1 quando si considerano gli esiti rilevanti della risposta tumorale, la PFS e l'OS. I risultati delle analisi multivariate esplorative hanno identificato caratteristiche del paziente e del tumore (punteggio di performance ECOG, stadio M, LDH al basale, status di mutazione BRAF, status PD-L1 e sesso) che possono contribuire all'esito della sopravvivenza.

#### Efficacia secondo lo stato BRAF:

Dopo un follow-up di 90 mesi i pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab avevano rispettivamente una PFS mediana di 16,76 mesi (95% CI: 8,28; 32,0) e di 11,7 mesi (95% CI: 7,0; 19,32), mentre quelli nel braccio nivolumab in monoterapia avevano rispettivamente una PFS mediana di 5,62 mesi (95% CI: 2,79; 9,46) e di 8,18 mesi (95% CI: 5,13; 19,55). I pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in monoterapia avevano una PFS mediana rispettivamente di 3,09 mesi (95% CI: 2,79; 5,19) e di 2,83 mesi (95% CI: 2,76; 3,06).

Dopo un follow-up di 90 mesi i pazienti positivi per la mutazione BRAF[V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab avevano un ORR di 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) e 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211) rispettivamente, mentre i pazienti randomizzati a nivolumab in monoterapia avevano una ORR di 37,87% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) e di 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218), rispettivamente. I pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] ed i pazienti con tumori BRAF wild-type randomizzati a ricevere ipilimumab in monoterapia avevano un ORR rispettivamente di 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) e di 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Dopo un follow-up di 90 mesi, nei pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600], l'OS mediana non è stata raggiunta nel braccio di associazione ed era pari a 45,5 mesi nel braccio nivolumab in monoterapia. L'OS mediana per i pazienti positivi per la mutazione BRAF [V600] nel braccio ipilimumab in monoterapia era di 24,6 mesi. Nei pazienti con tumori BRAF wild-type, l'OS mediana era di 39,06 mesi nel braccio di associazione, di 34,37 mesi nel braccio nivolumab in monoterapia, e di 18,5 mesi nel braccio ipilimumab in monoterapia. L'HR per l'OS per nivolumab in associazione ad ipilimumab vs nivolumab in monoterapia era 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) per i pazienti positivi per la mutazione BRAF[V600] e 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) per i pazienti con tumori BRAF wild-type.

#### Studio randomizzato di Fase 2 di nivolumab in associazione ad ipilimumab e ipilimumab (CA209069)

Lo studio CA209069 era uno studio di Fase 2, randomizzato, in doppio cieco, che valutava la associazione di nivolumab ad ipilimumab rispetto al solo ipilimumab in 142 pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) con criteri di inclusione simili a quelli dello studio CA209067 ed analisi primaria in pazienti con melanoma BRAF wild-type (77% dei pazienti). L'ORR come valutato dallo sperimentatore è stato del 61% (95% CI: 48,9; 72,4) nel braccio di associazione (n = 72) versus l'11% (95% CI: 3,0; 25,4) nel braccio ipilimumab (n = 37). I tassi stimati di OS a 2 e a 3 anni sono stati rispettivamente del 68% (95% CI: 56; 78) e del 61% (95% CI: 49; 71) per l'associazione (n = 73) e del 53% (95% CI: 36; 68) e del 44% (95% CI: 28; 60) per ipilimumab (n = 37).

#### Trattamento adiuvante del melanoma

##### Studio randomizzato di Fase 3 di nivolumab vs placebo (CA20976K)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 480 mg in monoterapia per il trattamento di pazienti con melanoma completamente resecato sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco (CA20976K). Lo studio includeva pazienti con un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1, con melanoma istologicamente confermato allo stadio IIB o IIC secondo l'8ª edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), completamente resecato chirurgicamente. L'arruolamento richiedeva la resezione completa del melanoma primario con margini negativi e una biopsia negativa del linfonodo sentinella nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con melanoma oculare/uveale o mucosale, malattia autoimmune attiva, qualsiasi condizione che richiedesse trattamento sistemico con corticosteroidi (dose di prednisone  $\geq$  10 mg al giorno o equivalente) o altri medicinali immunosoppressivi, nonché i pazienti sottoposti a precedente terapia per il melanoma ad eccezione della chirurgia.

Un totale di 790 pazienti è stato randomizzato (2:1) a ricevere nivolumab (n = 526) somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 30 minuti, alla dose di 480 mg ogni 4 settimane oppure placebo (n = 264) per una durata massima di 1 anno o fino a recidiva di malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base alla categoria T (T3b vs T4a vs T4b) secondo l'8<sup>a</sup> edizione dell'AJCC. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 26 settimane negli anni 1-3 e ogni 52 settimane negli anni 3-5. La misura primaria di efficacia era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). La RFS, valutata dallo sperimentatore, era definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale, o metastasi a distanza), di nuovo melanoma primario o morte per tutte le cause, a seconda di quale evento si verificasse per primo. Le misure di esito secondarie includevano l'OS e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS).

Le caratteristiche al basale tra i due gruppi di trattamento erano generalmente bilanciate. L'età mediana era pari a 62 anni (intervallo: 19-92), il 61% dei pazienti erano maschi e il 98% erano bianchi. Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (94%) o 1 (6%). Il 60% presentava la malattia allo stadio IIB e il 40% allo stadio IIC.

Da un'analisi ad interim primaria pre-specificata (follow-up minimo di 7,8 mesi) è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella RFS con nivolumab rispetto al placebo con un HR di 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; p< 0,0001). In un'analisi aggiornata della RFS di tipo descrittivo (con follow-up minimo di 15,6 mesi), nivolumab ha continuato a dimostrare un miglioramento nella RFS con un HR di 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). La OS non era matura. I risultati riportati dalle analisi con follow-up minimo di 15,6 mesi sono riassunti nella Tabella 13 e nella Figura 8.

**Tabella 13. Risultati di efficacia (CA20976K)**

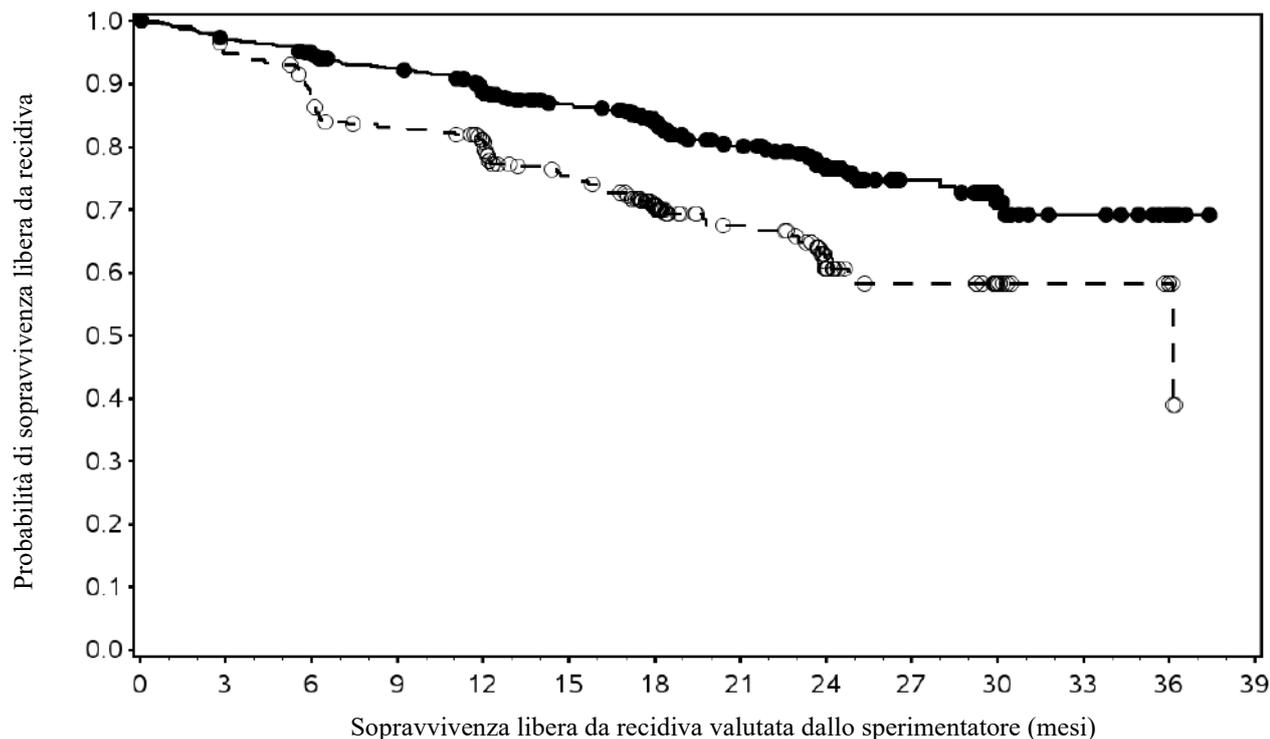
	<b>nivolumab (n = 526)</b>	<b>placebo (n = 264)</b>
<b>Sopravvivenza libera da recidiva con follow-up minimo di 15,6 mesi</b>		
<b>Sopravvivenza libera da recidiva</b>		
Eventi	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Mediana (95% CI) mesi	NR	36,14 (24,77; NR)
Tasso (95% CI) a 12 mesi <sup>b</sup>	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Tasso (95% CI) a 18 mesi <sup>b</sup>	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

<sup>a</sup> Basato su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> Basato sulle stime di Kaplan-Meier.

Il beneficio in termini di RFS è risultato coerente nei sottogruppi principali, inclusi stadio della malattia, categoria T ed età.

**Figura 8. Sopravvivenza libera da recidiva (CA20976K)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab		Placebo	
526	492	474	456
422	386	291	210
210	122	74	40
22	13	0	0
264	244	224	208
193	165	120	77
44	25	12	7
4	0	0	0

- Nivolumab (eventi: 102/526), mediana e 95% CI: NR
- - -○- - - Placebo (eventi: 84/264), mediana e 95% CI: 36,14 (24,77; NR)
- Nivolumab vs placebo - HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Sulla base del cut-off dei dati al 21 febbraio 2023, follow-up minimo di 15,6 mesi

I dati relativi all'espressione tumorale del PD-L1 erano disponibili per 302/790 (38,2%) pazienti randomizzati (il 36,3% e il 42,0% nei bracci nivolumab e placebo rispettivamente), poiché l'espressione del PD-L1 non rappresentava un fattore di stratificazione per la randomizzazione. Le analisi esplorative della RFS per l'espressione del PD-L1 hanno mostrato un HR per nivolumab vs placebo di 0,43 (95% CI: 0,22; 0,84) nei pazienti (N = 167) con espressione del PD-L1  $\geq 1\%$ , 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54) nei pazienti (N = 135) con espressione del PD-L1  $< 1\%$  e 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73) nei pazienti (N = 488) con espressione del PD-L1 indeterminata/non riportata/non valutabile.

#### Studio randomizzato di Fase 3 di nivolumab vs ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg in monoterapia per il trattamento di pazienti con melanoma completamente resecato sono state valutate in uno studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco (CA209238). Lo studio includeva pazienti adulti, con un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1, con melanoma istologicamente confermato allo stadio IIIB/C o IV secondo la 7ma edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), completamente resecato chirurgicamente. In accordo all'ottava edizione, questi corrispondono a pazienti con coinvolgimento dei linfonodi e metastasi. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con precedente malattia autoimmune e con qualsiasi condizione che ha richiesto un trattamento sistemico con corticosteroidi (dose di prednisone  $\geq 10$  mg al giorno o equivalente) o altri medicinali immunosoppressivi, così come i pazienti sottoposti a precedente terapia per il melanoma (ad eccezione di pazienti sottoposti a chirurgia, radioterapia adiuvante dopo resezione neurochirurgica di lesioni del sistema nervoso centrale e precedente interferone adiuvante completato un numero di mesi  $\geq 6$  prima della randomizzazione), precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticorpi anti CTLA-4 (incluso ipilimumab o qualsiasi altro anticorpo o

farmaco che specificatamente ha come target la co-stimolazione delle cellule T o le pathway dei checkpoint).

Un totale di 906 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab somministrato per via endovenosa alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (n = 453) o ipilimumab somministrato alla dose di 10 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi e poi ogni 12 settimane a partire dalla settimana 24 per un periodo fino ad 1 anno. La popolazione randomizzata è stata stratificata per espressione di PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs  $< 5\%$ /indeterminata) e stadio della malattia secondo il sistema di stadiazione dell'AJCC. Le valutazioni del tumore erano effettuate ogni 12 settimane per i primi 2 anni e continuate successivamente ogni 6 mesi. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). La RFS, valutata dallo sperimentatore, era definita come il tempo intercorso tra la data di arruolamento e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale, o metastasi a distanza), di nuovo melanoma primario o morte per tutte le cause, quale delle eventualità si verificava prima.

Le caratteristiche al basale tra i due gruppi di trattamento erano generalmente bilanciate. L'età mediana era pari a 55 anni (intervallo: 18-86), il 58% dei pazienti erano maschi ed il 95% erano bianchi. Il punteggio di performance ECOG era pari a 0 (90%) o 1 (10%). La maggioranza dei pazienti aveva una malattia in stadio III secondo AJCC (81%) ed il 19% aveva una malattia in stadio IV. Il quarantotto per cento dei pazienti aveva linfonodi macroscopici ed il 32 per cento aveva un tumore ulcerato. Il quarantadue per cento dei pazienti aveva un melanoma con mutazione BRAF V600 positiva mentre il 45% dei pazienti era BRAF wild type ed il 13% dei pazienti aveva uno status BRAF non noto. Per quanto riguarda l'espressione tumorale PD-L1, il 34% dei pazienti aveva un'espressione PD-L1, come determinata dal test dello studio clinico,  $\geq 5\%$  ed il 62% l'aveva  $< 5\%$ . Tra i pazienti con espressione tumorale del PD-L1 quantificabile, la distribuzione dei pazienti era bilanciata tra i gruppi di trattamento. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Da un'analisi *ad interim* primaria pre-specificata (follow-up minimo di 18 mesi) è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella RFS con nivolumab rispetto a ipilimumab con HR di 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; log-rank test stratificato  $p < 0,0001$ ). In un'analisi aggiornata della RFS di tipo descrittivo, con follow-up minimo di 24 mesi, il miglioramento era confermato con HR di 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81;  $p < 0,0001$ ) e la OS non era matura. I risultati di efficacia al follow-up minimo di 36 mesi (analisi finale pre-specificata della RFS) e di 48 mesi (analisi finale pre-specificata della OS) sono mostrati nella Tabella 14 e nella Figura 9 e 10 (tutta la popolazione randomizzata).

**Tabella 14. Risultati di efficacia (CA209238)**

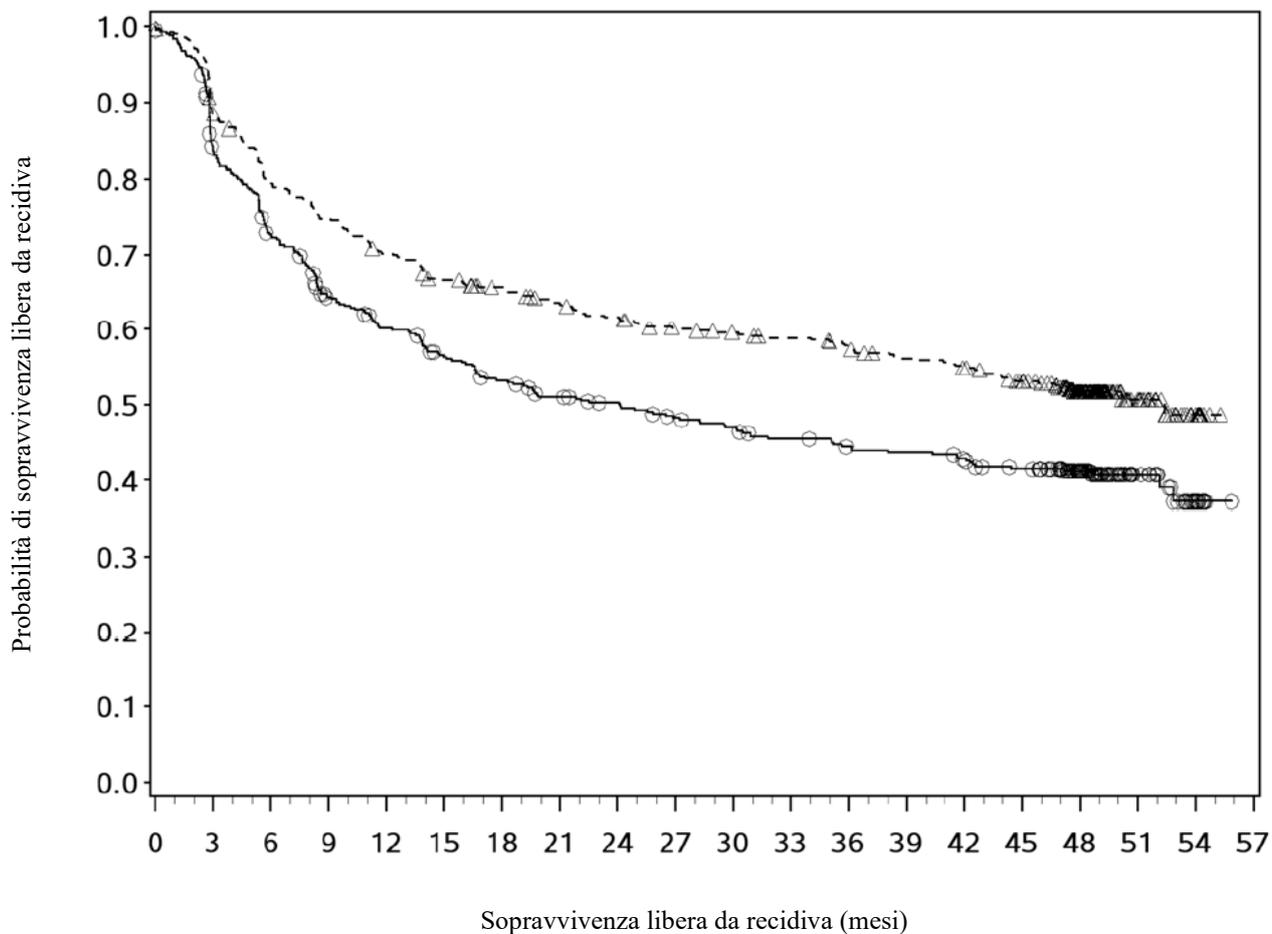
	<b>nivolumab (n = 453)</b>	<b>ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Analisi finale pre-specificata</b>		
<b>Sopravvivenza libera da recidiva con follow-up minimo di 36 mesi</b>		
Eventi	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-value		$p < 0,0001$
Mediana (95% CI) mesi	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

	<b>nivolumab (n = 453)</b>	<b>ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Sopravvivenza libera da recidiva con follow-up minimo di 48 mesi</b>		
Eventi	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Mediana (95% CI) mesi	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Tasso (95% CI) a 18 mesi	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Tasso (95% CI) a 36 mesi	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Tasso (95% CI) a 48 mesi	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
<b>Analisi finale pre-specificata Sopravvivenza totale con follow-up minimo di 48 mesi</b>		
Eventi	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-value		0,3148
Mediana (95% CI) mesi	Non raggiunta	Non raggiunta
Tasso (95% CI) a 12 mesi	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Tasso (95% CI) a 18 mesi	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Tasso (95% CI) a 36 mesi	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Tasso (95% CI) a 48 mesi	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

<sup>a</sup> Derivato da un modello a rischi proporzionali stratificato.

Con un follow-up minimo di 36 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della RFS nei pazienti randomizzati nel braccio nivolumab rispetto a quelli nel braccio ipilimumab 10 mg/kg. Il beneficio in RFS è stato dimostrato in maniera consistente nei sottogruppi di pazienti, inclusi espressione PD-L1 del tumore, stato di BRAF e stadio della malattia. Con un follow-up minimo di 48 mesi, mostrato in Figura 9, lo studio ha continuato a dimostrare un miglioramento della RFS nel braccio con nivolumab comparato con il braccio ipilimumab. Il beneficio della RFS era stato mantenuto in tutti i sottogruppi.

**Figura 9. Sopravvivenza libera da recidiva (CA209238)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab

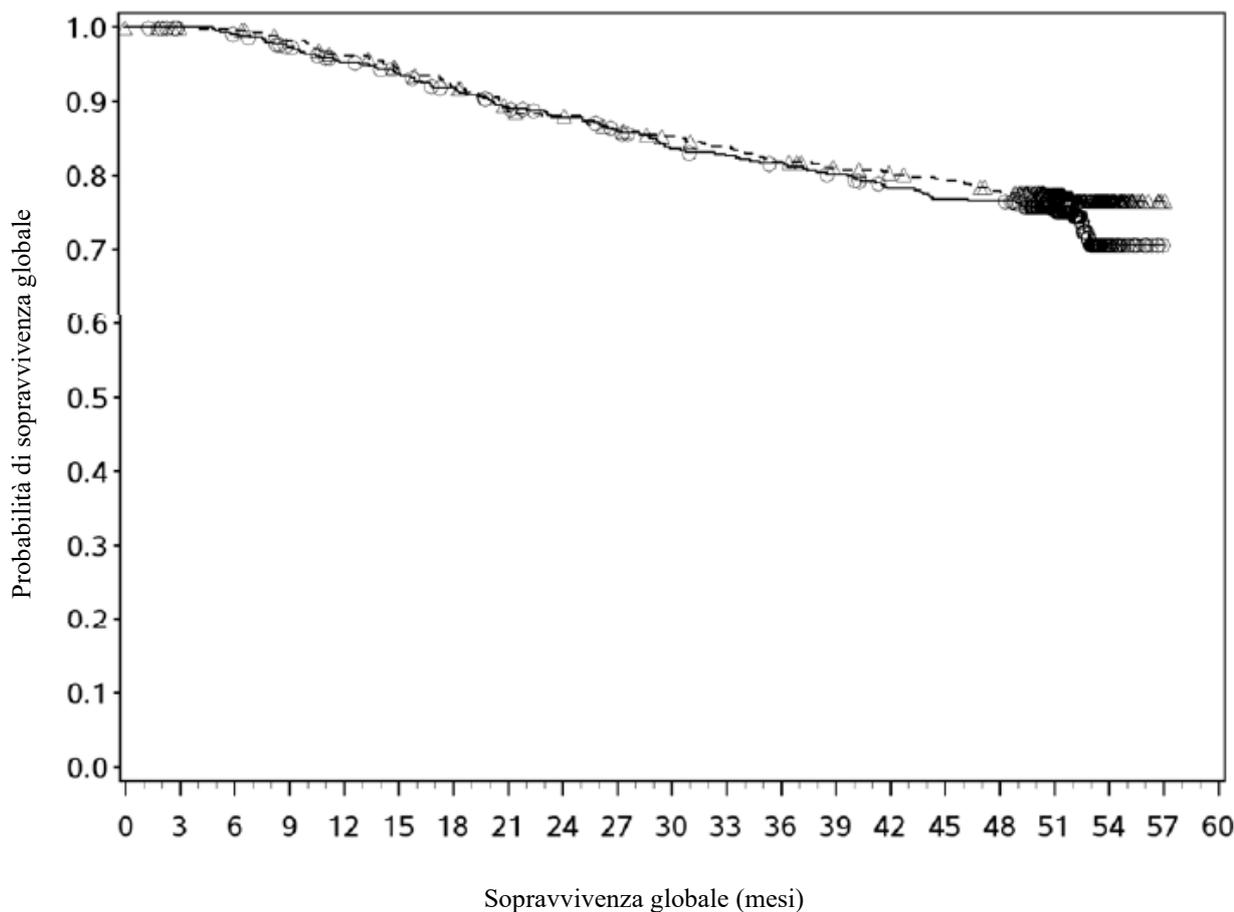
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab      —○— Ipilimumab

**Figura 10. Sopravvivenza globale (CA209238)**



Numero di soggetti a rischio

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

---△--- Nivolumab      —○— Ipilimumab

Con un follow-up minimo di 48 mesi, mostrato in Figura 10, l'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-value: 0,3148). I dati di sopravvivenza globale sono confusi dagli effetti dei successivi trattamenti anti-tumorali disponibili. Una successiva terapia sistemica è stata ricevuta dal 33% e dal 42% dei pazienti nei bracci nivolumab e ipilimumab rispettivamente. Una successiva immunoterapia (inclusa una terapia con anti-PD1, con l'anticorpo anti-CTLA-4, o altra immunoterapia) è stata ricevuta dal 23% e dal 34% dei pazienti nei bracci nivolumab e ipilimumab rispettivamente.

La qualità di vita (QoL) con nivolumab durante il trattamento si è mantenuta stabile e vicina ai valori di base, come valutato da scale valide ed affidabili quali quella della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30, l'EQ-5D utility index e la scala analogica visiva (VAS).

#### *Carcinoma polmonare non a piccole cellule*

##### Tattamento neoadiuvante del NSCLC

##### Studio di fase 3, randomizzato, in aperto di nivolumab in associazione a chemioterapia a base di platino vs chemioterapia a base di platino (CA209816)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab in associazione a chemioterapia a base di platino per 3 cicli sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209816). Lo studio includeva

pazienti con punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1, malattia misurabile (secondo RECIST versione 1.1) e il cui tumore era NSCLC resecabile, di stadio IB ( $\geq 4$  cm), II o IIIA (in base ai criteri di stadiazione dell'AJCC/Union for International Cancer Control (UICC) versione 7) confermato istologicamente.

I pazienti ad alto rischio di recidiva che rientrano nell'indicazione terapeutica riflettono una popolazione di pazienti con malattia allo stadio II-IIIa secondo i criteri di stadiazione dell'AJCC/UICC versione 7 e sono definiti in base ai seguenti criteri: qualsiasi paziente con dimensione del tumore  $\geq 5$  cm; qualsiasi paziente con malattia N1 o N2 (indipendentemente dalla dimensione del tumore primario); pazienti con più noduli tumorali nello stesso lobo o in lobi ipsilaterali diversi; pazienti con noduli tumorali che invadono le strutture toraciche (con invasione diretta di pleura viscerale, pleura parietale, parete toracica, diaframma, nervo frenico, pleura mediastinica, pericardio parietale, mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena); o noduli tumorali che interessano il bronco principale; o noduli tumorali associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare o che coinvolge l'intero polmone.

Lo studio non includeva pazienti che presentavano stato N2 con noduli tumorali che invadono anche mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carena oppure con noduli tumorali separati in un lobo ipsilaterale diverso.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con NSCLC non resecabile o metastatico, mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK note (non era obbligatorio eseguire un test di identificazione delle mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK al momento dell'ammissione allo studio), neuropatia periferica di grado 2 o superiore, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. La popolazione randomizzata è stata stratificata in base al livello di espressione tumorale del PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o non quantificabile), allo stadio della malattia (IB/II vs IIIA) e al sesso (maschio vs femmina). I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato del PD-L1 del tumore. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Un totale di 358 pazienti è stato randomizzato a ricevere nivolumab in associazione a chemioterapia a base di platino ( $n = 179$ ) o chemioterapia a base di platino ( $n = 179$ ). I pazienti nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia hanno ricevuto nivolumab 360 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per un massimo di 3 cicli. I pazienti nel braccio chemioterapia hanno ricevuto chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane per un massimo di 3 cicli. La chemioterapia a base di platino consisteva, a scelta dello sperimentatore, in paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> o 200 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5 o AUC 6 (qualsiasi istologia); pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (istologia non squamosa); o gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> o 1250 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (istologia squamosa). Nel braccio chemioterapia, due ulteriori opzioni di regimi di trattamento includevano vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> o 30 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>; o docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> o 75 mg/m<sup>2</sup> e cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> (qualsiasi istologia).

Le valutazioni tumorali venivano effettuate al basale, entro 14 giorni dall'intervento chirurgico, ogni 12 settimane dopo l'intervento chirurgico per 2 anni, poi ogni 6 mesi per 3 anni e ogni anno per 5 anni fino a recidiva o progressione di malattia. Le misure primarie di efficacia erano sopravvivenza libera da eventi (EFS) in base alla valutazione da BICR e il tasso di risposta patologica completa (pCR) secondo la revisione indipendente in cieco della patologia (BIPR). L'OS era una misura secondaria di efficacia e gli endpoint esplorativi includevano la fattibilità dell'intervento chirurgico.

Le caratteristiche al basale nella popolazione ITT erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. L'età mediana era pari a 65 anni (intervallo: 34-84) con il 51% di pazienti con età  $\geq 65$  anni e il 7% di pazienti con età  $\geq 75$  anni; il 50% dei pazienti era di razza asiatica, il 47% era di razza bianca e il 71% era di sesso maschile. Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (67%) o 1 (33%); il 50% dei pazienti presentava espressione del PD-L1  $\geq 1\%$  e il 43% espressione del PD-L1  $< 1\%$ ; il 5% presentava malattia allo stadio IB, il 17% allo stadio IIA, il 13% allo stadio IIB

e il 64% allo stadio IIIA; il 51% presentava istologia squamosa e il 49% istologia non squamosa; e l'89% era fumatore o ex fumatore. L'intervento chirurgico definitivo è stato eseguito nell'83% dei pazienti nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia e nel 75% dei pazienti nel braccio chemioterapia. Il trattamento adiuvante sistemico è stato ricevuto dal 14,8% dei pazienti nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia e dal 25% dei pazienti nel braccio chemioterapia.

Da un'analisi finale di pCR e da un'analisi *ad interim* pre-specificata dell'EFS (follow-up minimo di 21 mesi) su tutti i pazienti randomizzati, è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di pCR e dell'EFS per i pazienti randomizzati nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. Il tasso di risposta pCR è stato del 24% nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia e del 2,2% nel braccio chemioterapia (differenza di pCR pari a 21,6; 99% CI: 13,0; 30,3; odds ratio di pCR pari a 13,9; 99% CI: 3,49; 55,75; p-value stratificato < 0,0001). La EFS mediana è risultata di 31,6 mesi nel braccio nivolumab in associazione a chemioterapia e di 20,8 mesi nel braccio chemioterapia (HR = 0,63; 97,38% CI: 0,43; 0,91; p-value log-rank stratificato 0,0052). L'HR per l'OS era 0,57 (99,67% CI: 0,30; 1,07) per nivolumab in associazione a chemioterapia vs chemioterapia.

#### Analisi esplorativa dei sottogruppi per espressione tumorale di PD-L1 e stadio di malattia

In Tabella 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per i sottogruppi di pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa ottenuti da un'analisi esplorativa con follow-up minimo di 32,9 mesi.

**Tabella 15. Risultati di efficacia in pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa\* (CA209816)**

	nivolumab + chemioterapia (n = 81)	chemioterapia (n = 86)
<b>Sopravvivenza libera da eventi valutata da BICR</b>		
Eventi	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)		0,49 (0,29; 0,83)
Mediana (mesi) <sup>b</sup> (95% CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
<b>Risposta patologica completa valutata da BIPR</b>		
Risposte	26 (32,1%)	2 (2,3%)
95% CI <sup>c</sup>	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Differenza di pCR (95% CI) <sup>d</sup>		29,8% (19,0; 40,7)

<sup>a</sup> Basato su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> Stima di Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Basato sul metodo Clopper e Pearson.

<sup>d</sup> L'intervallo di confidenza a due code al 95% per la differenza non pesata è stato calcolato usando il metodo di Newcombe.

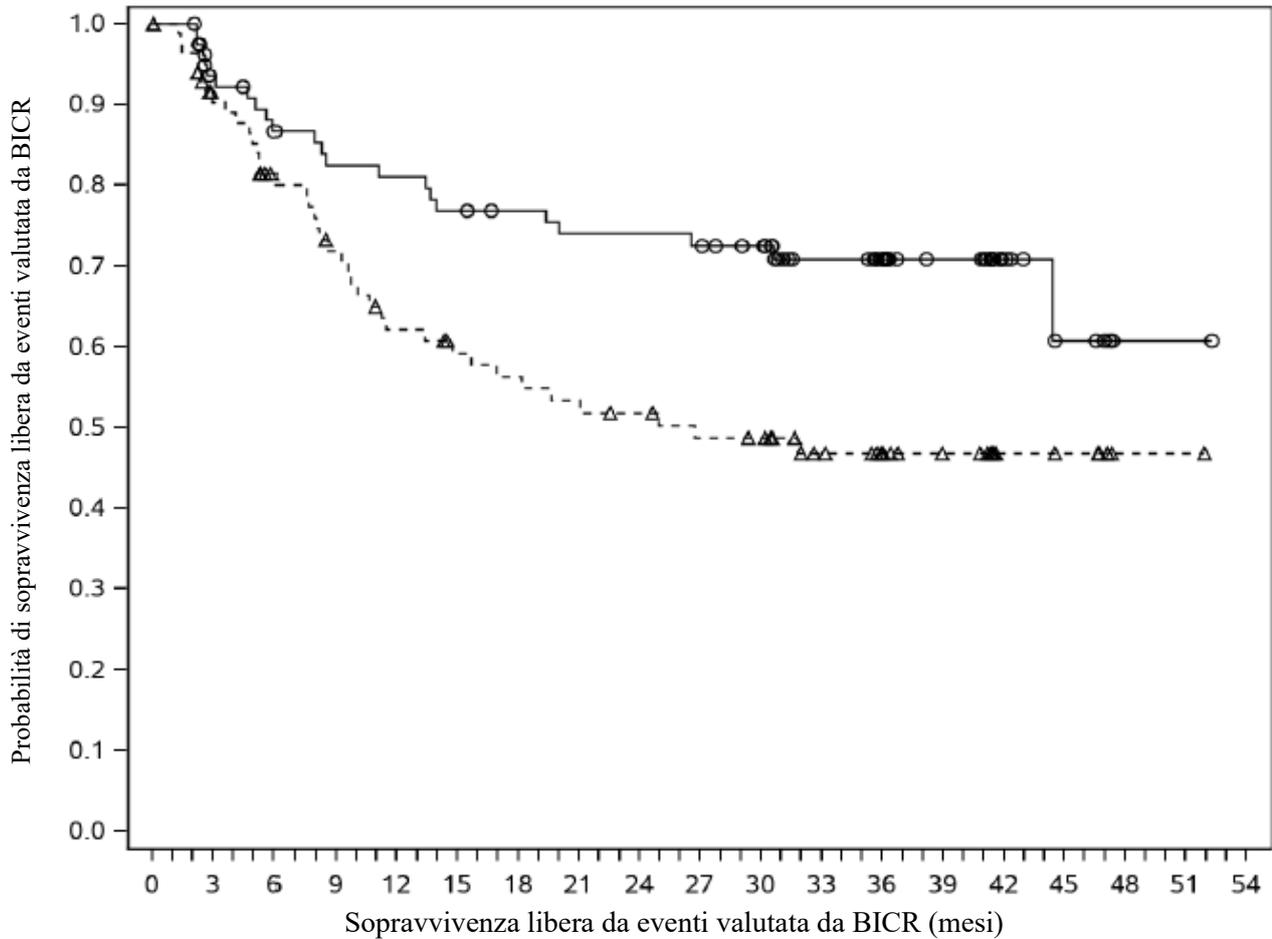
\* Criteri di stadiazione dell'AJCC/UICC versione 7.

Il follow-up minimo per l'EFS è stato di 32,9 mesi; cut-off dei dati al 6 settembre 2022

Cut-off dei dati per pCR al 28 luglio 2020

Le curve di Kaplan-Meier per l'EFS per il sottogruppo di pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa, con un follow-up minimo di 32,9 mesi sono mostrate nella Figura 11.

**Figura 11. Curve di Kaplan-Meier per l'EFS in pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa (CA209816)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Chemioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

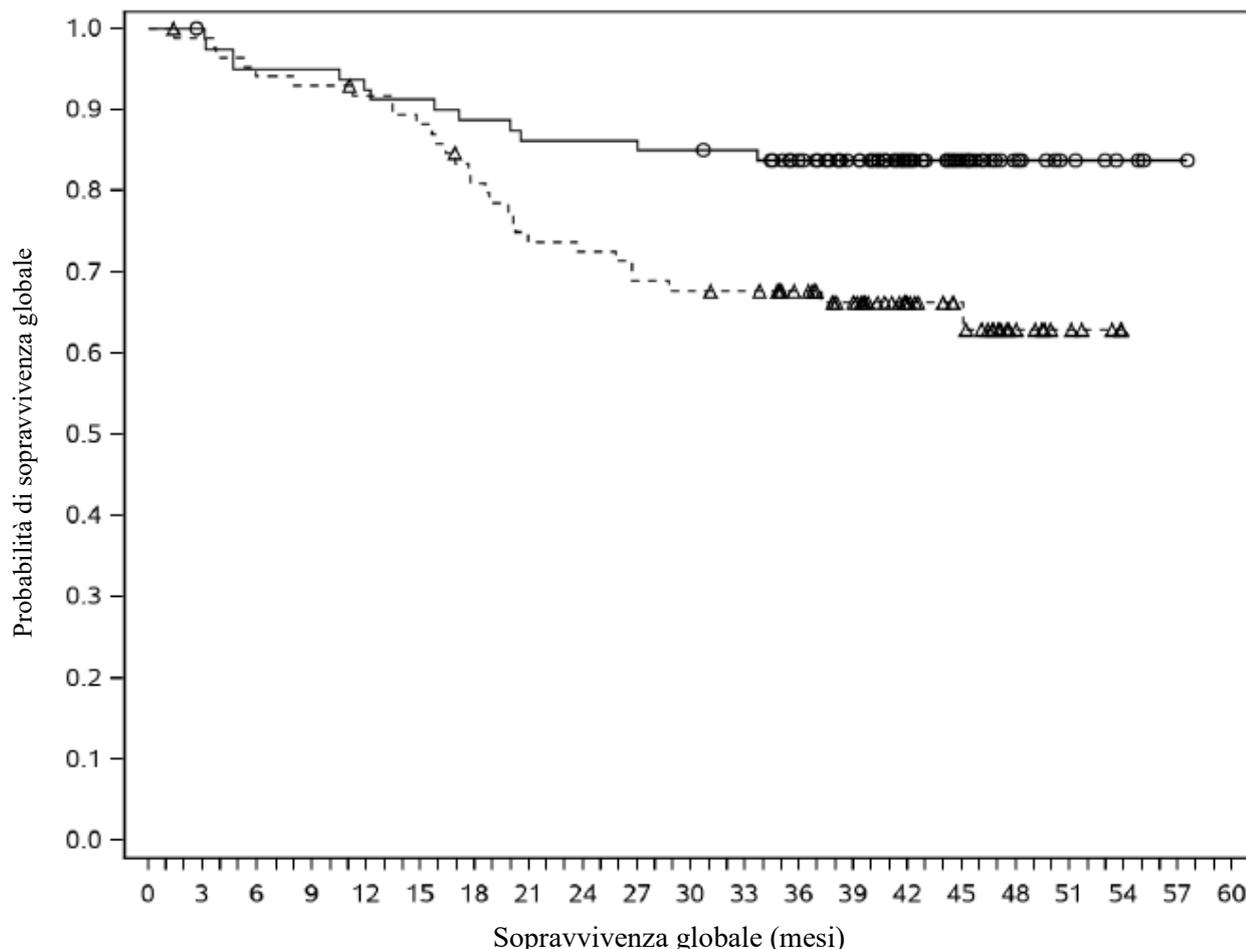
—○— Nivolumab + chemioterapia (eventi: 22/81), mediana e 95% CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemioterapia (eventi: 39/86), mediana e 95% CI: 26,71 (13,40; NR)

Sulla base del cut-off dei dati al 6 settembre 2022, follow-up minimo di 32,9 mesi

Al momento dell'analisi di EFS aggiornata, è stata eseguita un'analisi ad interim per l'OS (follow-up minimo di 32,9 mesi). L'HR descrittivo esplorativo per l'OS in pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa è risultato pari a 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) per nivolumab in associazione a chemioterapia vs chemioterapia. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS per il sottogruppo di pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa, con un follow-up minimo di 32,9 mesi sono mostrate nella Figura 12.

**Figura 12. Curve di Kaplan-Meier per l'OS in pazienti con espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  e malattia allo stadio II-IIIa (CA209816)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Chemioterapia

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Nivolumab + chemioterapia (eventi: 13/81), mediana e 95% CI: NR

---△--- Chemioterapia (eventi: 29/86), mediana e 95% CI: NR

Sulla base del cut-off dei dati al 6 settembre 2022, follow-up minimo di 32,9 mesi

### Trattamento in prima linea del NSCLC

#### Studio randomizzato di Fase 3 di nivolumab in associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino vs 4 cicli di chemioterapia a base di platino (CA2099LA)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 360 mg ogni 3 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e 2 cicli di chemioterapia a base di platino sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA2099LA). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con NSCLC confermato istologicamente non-squamoso o squamoso di Stadio IV o ricorrente (in base alla classificazione della Association for the Study of Lung Cancer versione 7), punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1, e senza precedente terapia antitumorale (inclusi gli inibitori di EGFR ed ALK). I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK, metastasi cerebrali attive (non trattate), meningite carcinomatosa, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se da un punto di vista neurologico erano tornati alla situazione basale almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, e non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con

una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone. La popolazione randomizzata è stata stratificata per istologia (squamoso vs non-squamoso), espressione tumorale del PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$ ) e sesso (maschio vs femmina).

Un totale di 719 pazienti è stato randomizzato a ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia a base di platino (n = 361) o chemioterapia a base di platino (n = 358). I pazienti nel braccio nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia a base di platino hanno ricevuto nivolumab 360 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane e chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane per 2 cicli. I pazienti nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto chemioterapia a base di platino somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli; i pazienti con istologia non-squamosa potevano ricevere pemetrexed come terapia opzionale di mantenimento.

La chemioterapia a base di platino consisteva in carboplatino (AUC 5 o 6) e pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>; o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> per il NSCLC non-squamoso; o carboplatino (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> per il NSCLC squamoso.

Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Il trattamento poteva continuare oltre la progressione di malattia se il paziente era clinicamente stabile e aveva ottenuto un beneficio clinico secondo il giudizio dello sperimentatore. Ai pazienti che interrompevano la terapia di associazione a causa di un evento avverso attribuito ad ipilimumab era consentito di continuare la monoterapia con nivolumab. Le valutazioni del tumore venivano effettuate ogni 6 settimane dopo la prima dose del trattamento in studio per i primi 12 mesi, quindi ogni 12 settimane fino a progressione di malattia o fino a che il trattamento in studio fosse interrotto.

Nello studio CA2099LA le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra tutti i gruppi di trattamento. L'età mediana era pari a 65 anni (intervallo: 26-86) con il 51% di età  $\geq 65$  anni ed il 10% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (89%) e di sesso maschile (70%). Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (31%) o 1 (68%), il 57% dei pazienti presentava espressione del PD-L1  $\geq 1\%$  ed il 37% espressione del PD-L1  $< 1\%$ , il 31% presentava istologia squamosa ed il 69% presentava istologia non-squamosa, il 17% presentava metastasi cerebrali, e l'86% erano precedenti/attuali fumatori. Nessun paziente aveva ricevuto precedente immunoterapia.

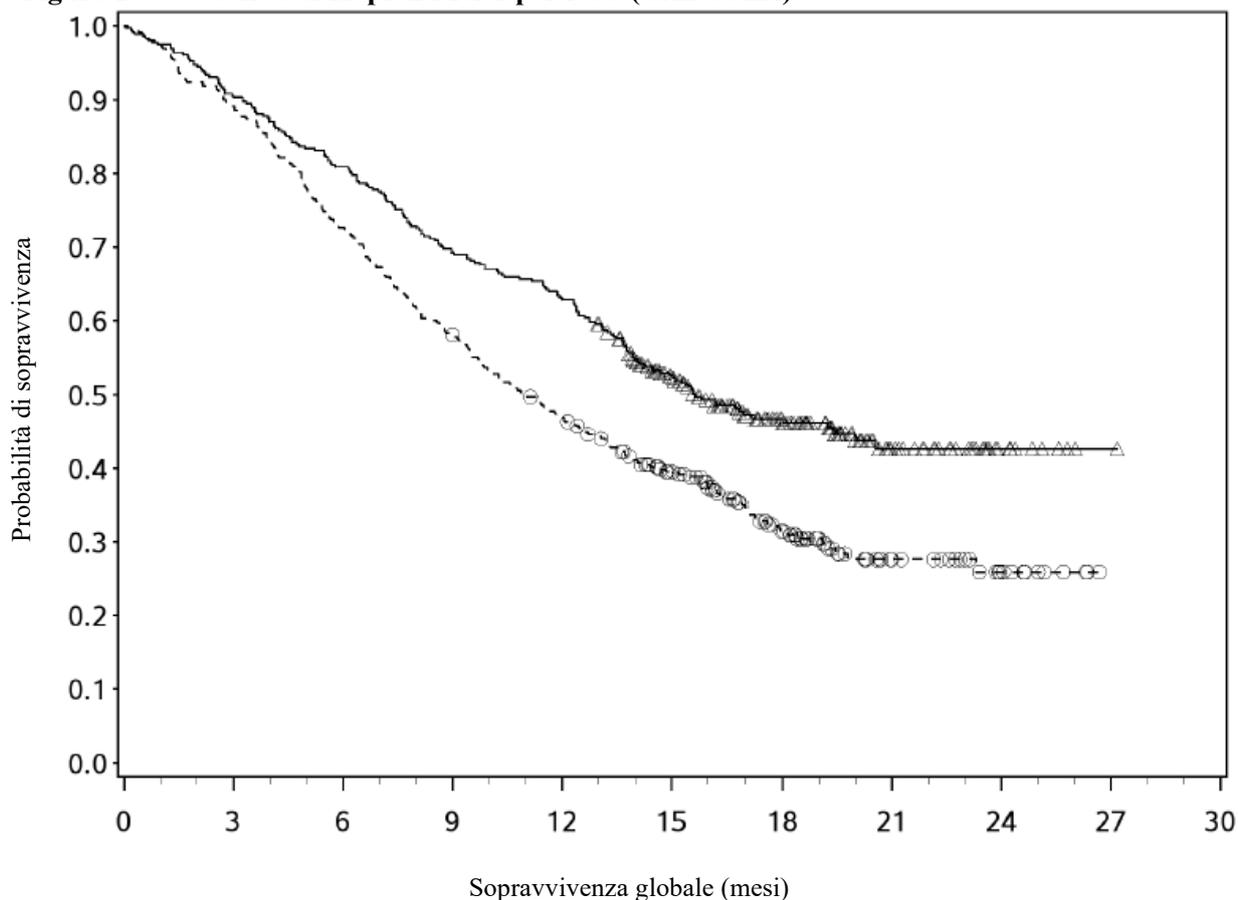
Nello studio CA2099LA la misura primaria di efficacia è stata l'OS. Misure addizionali di efficacia sono state la PFS, l'ORR e la durata della risposta valutate dal BICR.

Lo studio ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS, PFS ed ORR per i pazienti randomizzati nel braccio nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia a base di platino rispetto alla sola chemioterapia a base di platino nell'analisi ad interim prespecificata quando erano stati osservati 351 eventi (87% del numero di eventi pianificati per l'analisi finale). Il follow-up minimo di OS è stato di 8,1 mesi.

I risultati di efficacia sono mostrati nella Figura 13 (analisi di OS aggiornata con un follow-up minimo di 12,7 mesi) e nella Tabella 16 (analisi primaria con un follow-up minimo di 8,1 mesi).

Un'analisi di efficacia aggiornata è stata condotta quando tutti i pazienti avevano raggiunto un follow-up minimo di 12,7 mesi (vedere Figura 13). Al momento di questa analisi, l'hazard ratio per l'OS è stata 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80) e l'hazard ratio per la PFS è stata 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

**Figura 13. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA2099LA)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chemioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chemioterapia (eventi: 190/361), mediana e 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Chemioterapia (eventi: 242/358), mediana e 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

**Tabella 16. Risultati di efficacia (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chemioterapia (n = 361)	chemioterapia (n = 358)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Hazard ratio (96,71% CI) <sup>a</sup>		0,69 (0,55; 0,87)
p-value log-rank stratificato <sup>b</sup>		0,0006
Mediana (mesi) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	<b>nivolumab + ipilimumab + chemioterapia (n = 361)</b>	<b>chemioterapia (n = 358)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazard ratio (97,48% CI) <sup>a</sup>		0,70 (0,57; 0,86)
p-value log-rank stratificato <sup>c</sup>		0,0001
Mediana (mesi) <sup>d</sup> (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
<b>Tasso complessivo di risposta<sup>e</sup></b>		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
p-value CMH test stratificato <sup>f</sup>		0,0003
Risposta completa (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Risposta parziale (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
<b>Durata della risposta</b>		
Mediana (mesi) (95% CI) <sup>d</sup>	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% con durata ≥ 6 mesi <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,0329 per questa analisi ad interim.

<sup>c</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,0252 per questa analisi ad interim.

<sup>d</sup> Stima di Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Proporzioni con risposta completa o parziale; CI basato sul metodo Clopper and Pearson.

<sup>f</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,025 per questa analisi ad interim.

<sup>g</sup> Basata sulla stima di Kaplan-Meier di durata della risposta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Successiva terapia sistemica è stata ricevuta, rispettivamente, dal 28,8% e 41,1% dei pazienti nel braccio di associazione e nel braccio di chemioterapia. Successiva immunoterapia (inclusi anti-PD-1, anti-PD-L1 ed anti-CTLA4) è stata ricevuta, rispettivamente, dal 3,9% e 27,9% dei pazienti nei bracci associazione e chemioterapia.

Nello studio CA2099LA, nell'analisi descrittiva dei sottogruppi, rispetto alla chemioterapia, il beneficio in termini di OS è stato dimostrato nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia con istologia squamosa (HR [95% CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) ed in pazienti con istologia non squamosa (HR [95% CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

La Tabella 17 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per espressione tumorale del PD-L1 nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

**Tabella 17. Risultati di efficacia per espressione tumorale del PD-L1 (CA2099LA)**

	nivolumab + ipilimumab + chemio- terapia	chemio- terapia	nivolumab + ipilimumab + chemio- terapia	chemio- terapia	nivolumab + ipilimumab + chemio- terapia	chemio- terapia	nivolumab + ipilimumab + chemio- terapia	chemio- terapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% - 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
<b>OS hazard ratio (95% CI)<sup>a</sup></b>	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
<b>PFS hazard ratio (95% CI)<sup>a</sup></b>	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
<b>ORR %</b>	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

<sup>a</sup> Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

Nello studio CA2099LA sono stati arruolati un totale di 70 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni (37 pazienti nel braccio di nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia e 33 pazienti nel braccio della chemioterapia). All'interno di questo sottogruppo è stata osservata una HR di 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52) per l'OS ed una HR di 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) per la PFS per nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia vs chemioterapia. L'ORR è stata del 27,0% nel braccio nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia e del 15,2% nel braccio chemioterapia. Il 43% dei pazienti di età ≥ 75 anni ha interrotto il trattamento con nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia. I dati di efficacia e sicurezza di nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia sono limitati in questa popolazione di pazienti.

Nell'analisi del sottogruppo, è stato osservato un beneficio di sopravvivenza ridotto per nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia rispetto alla chemioterapia per i pazienti che non sono mai stati fumatori. Tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, da questi dati non possono essere tratte conclusioni definitive.

#### Trattamento del NSCLC dopo precedente chemioterapia NSCLC squamoso

##### Studio randomizzato di Fase 3 vs docetaxel (CA209017)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del NSCLC squamoso avanzato o metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209017). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni), che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino a due farmaci ed un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica o metastasi cerebrali attive. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se da un punto di vista neurologico erano tornati alla situazione basale almeno due settimane prima dell'arruolamento, e non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone.

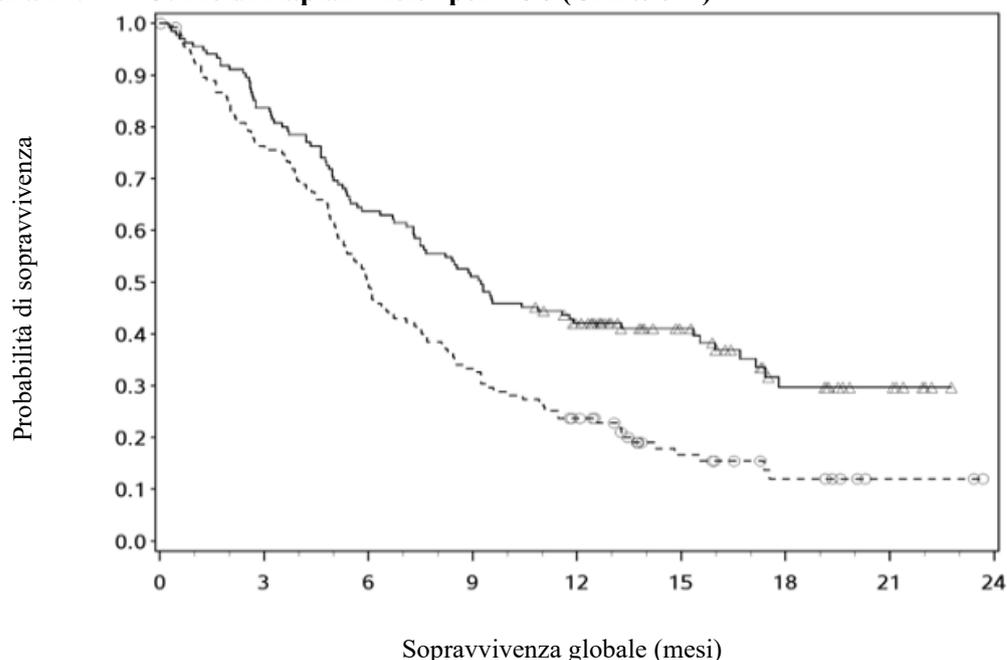
Un totale di 272 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab somministrato per via endovenosa, nell'arco di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (n = 135) o docetaxel alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane (N = 137). Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le valutazioni del tumore, in accordo ai RECIST, versione 1.1, erano effettuate 9 settimane dopo la randomizzazione, e continuate successivamente ogni 6 settimane. La misura primaria di efficacia era l'OS. Le misure secondarie di efficacia erano l'ORR e la PFS valutati dallo sperimentatore. Inoltre, il miglioramento dei sintomi e lo

stato generale di salute sono stati valutati utilizzando l'indice del carico sintomatico medio secondo la scala Lung cancer symptom score (LCSS) e la Scala Visuo-Analogica EQ-5D (EQ-VAS), rispettivamente.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 63 anni (intervallo: 39-85) con il 44% di pazienti di età  $\geq 65$  anni e l'11% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (93%) e di sesso maschile (76%). Il 31% dei pazienti aveva progressione di malattia riportata come miglior risposta al più recente regime precedente ed il 45% aveva ricevuto nivolumab entro 3 mesi dal completamento del più recente regime precedente. Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (24%) o a 1 (76%).

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 14.

**Figura 14. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209017)**



Numero di soggetti a rischio

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (eventi: 86/135), mediana e 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Docetaxel (eventi: 113/137), mediana e 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Il beneficio osservato in termini di OS è stato dimostrato in maniera consistente nei sottogruppi di pazienti. Il beneficio di sopravvivenza è stato osservato indipendentemente dal fatto che il paziente avesse un tumore classificato come PD-L1 negativo o PD-L1 positivo (cut-off del 1%, 5% o del 10% dell'espressione a livello della membrana delle cellule tumorali). Tuttavia il ruolo di questo biomarcatore (espressione tumorale del PD-L1) non è stato completamente chiarito. Con un follow-up minimo di 62,6 mesi, il beneficio in OS si è confermato in modo consistente nei sottogruppi.

Lo studio CA209017 includeva un numero limitato di pazienti di età  $\geq 75$  anni (11 nel gruppo nivolumab e 18 nel gruppo docetaxel). Nivolumab ha mostrato un effetto numericamente inferiore sull'OS (HR 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51); PFS (HR = 1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) e ORR (9,1% vs 16,7%). A causa delle piccole dimensioni del campione, da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.

I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 18.

**Tabella 18. Risultati di efficacia (CA209017)**

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Analisi primaria</b> Follow-up minimo: 10,6 mesi		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-value		0,0002
Mediana (95% CI) mesi	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
<b>Risposta obiettiva confermata</b>		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-value		0,0083
Risposta Completa (CR)	1 (0,7%)	0
Risposta parziale (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Malattia stabile (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	Non raggiunta (2,9-20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Hazard ratio		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-value		< 0,0004
Mediana (95% CI) (mesi)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
<b>Analisi aggiornata</b> Follow-up minimo: 24,2 mesi		
<b>Sopravvivenza globale<sup>a</sup></b>		
Eventi	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62
95% CI		(0,47; 0,80)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
<b>Risposta obiettiva confermata</b>		
(95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)

	<b>nivolumab (n = 135)</b>	<b>docetaxel (n = 137)</b>
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 <sup>+</sup> -18,0 <sup>+</sup> )
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Tasso (95% CI) a 24 mesi	15,6 (9,7; 22,7)	Sono stati censurati tutti i pazienti che hanno avuto progressione o che sono stati persi al follow-up
<b>Analisi aggiornata</b>		
Follow-up minimo: 62,6 mesi		
<b>Sopravvivenza globale<sup>a</sup></b>		
Eventi	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Hazard ratio		0,62
95% CI		(0,48; 0,79)
Tasso (95% CI) a 60 mesi	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
<b>Risposta obiettiva confermata (95% CI)</b>	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	25,2 (2,9-70,6 <sup>+</sup> )	7,5 (0,0 <sup>+</sup> ; 18,0 <sup>+</sup> )
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Tasso (95% CI) a 60 mesi	9,4 (4,8; 15,8)	Sono stati censurati tutti i pazienti che hanno avuto progressione o che sono stati persi al follow-up

<sup>a</sup> Sei pazienti (4%) randomizzati a ricevere docetaxel ad un certo momento sono andati incontro a cross over ricevendo il trattamento con nivolumab.

“+” Denota un'osservazione censurata.

Il tasso di miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, come misurato dal LCSS è stato simile tra il gruppo nivolumab (18,5%) ed il gruppo docetaxel (21,2%). La EQ-VAS media è aumentata nel tempo in entrambi i gruppi di trattamento, indicando un miglior stato di salute generale nei pazienti che sono rimasti in trattamento.

#### Studio di Fase 2 a braccio singolo (CA209063)

Lo studio CA209063 era uno studio a braccio singolo, in aperto, condotto su 117 pazienti con NSCLC squamoso localmente avanzato o metastatico dopo due o più linee di terapia; a parte questo, i criteri di inclusione applicati erano simili a quelli dello studio CA209017. Nivolumab alla dose di 3 mg/kg ha mostrato un tasso di risposta globale del 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), una OS mediana di 8,21 mesi (95% CI: 6,05-10,9 mesi), e una PFS mediana di 1,87 mesi (95% CI: 1,77-3,15 mesi). La PFS è stata misurata secondo i RECIST, versione 1.1. Il tasso di sopravvivenza stimato ad un anno era pari a 41%.

#### Studio di Fase 2 a braccio singolo (CA209171)

Lo studio CA209171 era uno studio a braccio singolo, in aperto, di nivolumab in monoterapia in pazienti, precedentemente trattati, con NSCLC squamoso avanzato o metastatico. L'endpoint primario era la sicurezza e l'endpoint secondario era l'efficacia. Degli 811 pazienti trattati, 103 (13%) avevano un punteggio di performance ECOG pari a 2, 686 (85%) avevano un'età < 75 anni e 125 (15%) avevano un'età ≥ 75 anni. In tutti i pazienti trattati non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza ed il profilo di sicurezza complessivo di nivolumab è stato simile in tutti i sottogruppi. I risultati di efficacia basati sull'ORR valutato dagli sperimentatori sono mostrati, di seguito, nella Tabella 19.

**Tabella 19. ORR basata su tutti i pazienti valutabili per la risposta– totale e per sottogruppo (CA209171)**

Risultati	Totale	PS ECOG 2	< 75 anni	≥ 75 anni
N responders/ N valutabili <sup>a</sup> (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI <sup>b</sup>	(7,7;12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

<sup>a</sup> Include risposte confermate e non confermate, le valutazioni strumentali erano obbligatorie solo alla settimana 8/9 ed alla settimana 52.

<sup>b</sup> CR+PR, intervallo di confidenza basato su metodo Clopper e Pearson

### NSCLC non squamoso

#### Studio di fase 3 randomizzato vs docetaxel (CA209057)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del NSCLC non squamoso avanzato o metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209057). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni), che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo un precedente regime chemioterapico a base di platino a due farmaci che poteva avere incluso una terapia di mantenimento e che avevano un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1. Un'ulteriore linea di trattamento con TKI era permessa per i pazienti con mutazione EGFR o traslocazione ALK note. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del loro tumore. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, malattia polmonare interstiziale sintomatica o metastasi cerebrali attive. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se da un punto di vista neurologico erano tornati alla situazione basale almeno due settimane prima dell'arruolamento, e non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone.

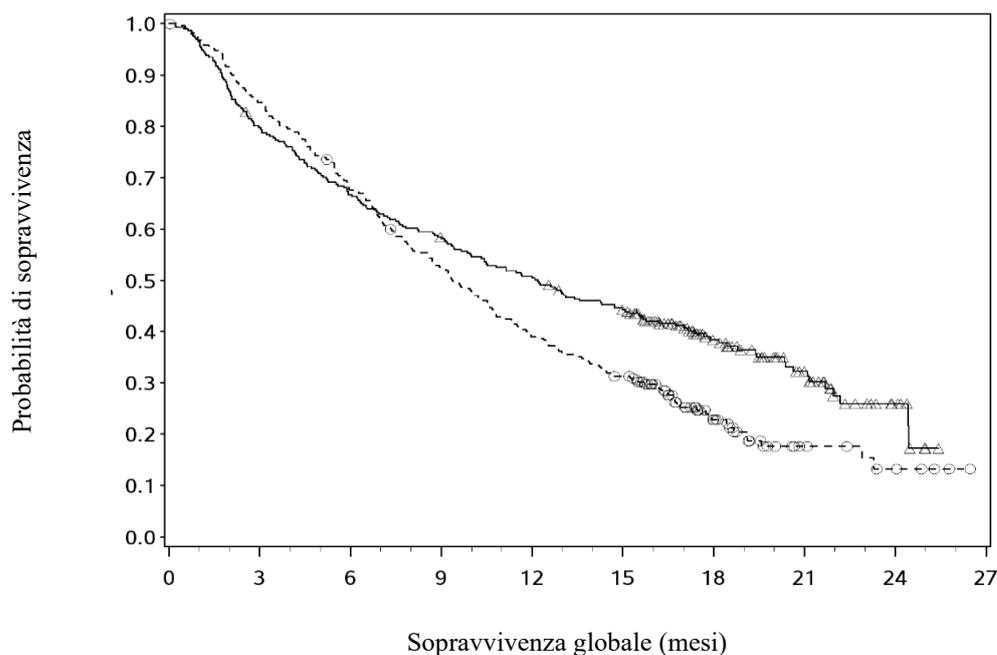
Un totale di 582 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o nivolumab somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane (n = 292) o docetaxel alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane (n = 290). Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le valutazioni del tumore erano effettuate in accordo ai RECIST versione 1.1. La misura primaria di efficacia era l'OS. Le misure secondarie di efficacia erano l'ORR e la PFS valutati dallo sperimentatore. Sono state condotte ulteriori analisi di sottogruppi prespecificati per valutare l'efficacia dell'espressione tumorale del PD-L1 ai livelli predefiniti di 1%, 5% e 10%. Nelle analisi prespecificate non era inclusa la valutazione in accordo agli intervalli discreti di espressione del PD-L1 a causa della piccola dimensione del campione all'interno degli intervalli.

I campioni di tessuto tumorale pre-studio erano sistematicamente raccolti prima della randomizzazione al fine di condurre le analisi di efficacia pre-pianificate in accordo all'espressione tumorale del PD-L1. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

L'età mediana era pari a 62 anni (intervallo: 21-85) con il 34% di pazienti di età ≥65 anni ed il 7% di età ≥75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (92%) e di sesso maschile (55%). Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (31%) o 1 (69%). Il 79% dei pazienti era fumatore o ex fumatore.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 15.

**Figura 15. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209057)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab 3 mg/kg		Docetaxel	
292	232	194	169
146	123	88	62
32	9	5	0
0	0	0	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (eventi: 190/292), mediana 95% CI: 12,19 (9,66; 14,98)  
 ---○--- Docetaxel (eventi: 223/290), mediana e 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Lo studio ha dimostrato, al momento dell'analisi ad interim prespecificata quando si erano verificati 413 eventi (93% del numero di eventi pianificati per l'analisi finale), un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati nel gruppo nivolumab rispetto a quelli randomizzati nel gruppo docetaxel. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 20.

**Tabella 20. Risultati di efficacia (CA209057)**

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Analisi ad interim prespecificata</b>		
Follow-up minimo: 13,2 mesi		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95,92% IC)		0,73 (0,59; 0,89)
p-value <sup>b</sup>		0,0015
Mediana (95% CI) mesi	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Risposta obiettiva confermata</b>	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Odds ratio (95% CI)		1,68 (1,07; 2,64)
p-value		0,0246
Risposta completa (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Risposta parziale (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Malattia stabile (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	17,15 (1,8-22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (1,2 <sup>+</sup> -15,2 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio		0,92
95% CI		(0,77; 1,11)
p-value		0,3932
Mediana (95% CI) (mesi)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
<b>Analisi aggiornata</b>		
Follow-up minimo: 24,2 mesi		
<b>Sopravvivenza globale<sup>c</sup></b>		
Eventi	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,75
(95% CI)		(0,63; 0,91)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
<b>Risposta obiettiva confermata</b>	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	17,2 (1,8-33,7 <sup>+</sup> )	5,6 (1,2 <sup>+</sup> -16,8)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Tasso (95% CI) a 24 mesi	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	<b>nivolumab (n = 292)</b>	<b>docetaxel (n = 290)</b>
<b>Analisi aggiornata</b> Follow-up minimo: 62,7 mesi		
<b>Sopravvivenza globale<sup>d</sup></b>		
Eventi	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Tasso (95% CI) a 60 mesi	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
<b>Risposta obiettiva confermata</b> (95% CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	17,2 (1,8-70,4 <sup>+</sup> )	5,6 (0,0 <sup>+</sup> ; 33,4)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Tasso (95% CI) a 60 mesi	7,5 (4,5; 11,4)	Sono stati censurati tutti i pazienti che hanno avuto progressione o che sono stati persi al follow-up

<sup>a</sup> Derivato da un modello a rischi proporzionali stratificato.

<sup>b</sup> Il P-value è derivato da un log-rank test stratificato per terapia di mantenimento precedente e linea di terapia; il corrispondente livello di significatività del limite di efficacia O'Brien-Fleming è 0,0408.

<sup>c</sup> Sedici pazienti (6%) randomizzati a ricevere docetaxel ad un certo momento sono andati incontro a "cross over" ricevendo il trattamento con nivolumab.

<sup>d</sup> Diciassette pazienti (6%) randomizzati a ricevere docetaxel ad un certo momento sono andati incontro a "cross over" ricevendo il trattamento con nivolumab.

“+” Denota un'osservazione censurata.

L'espressione tumorale quantificabile del PD-L1 è stata misurata nel 79% dei pazienti nel gruppo nivolumab e nel 77% dei pazienti nel gruppo docetaxel. I livelli di espressione tumorale del PD-L1 erano bilanciati tra i due gruppi di trattamento (nivolumab vs docetaxel) ad ognuno dei livelli predefiniti di espressione tumorale  $\geq 1\%$  (53% vs 55%),  $\geq 5\%$  (41% vs 38%), o  $\geq 10\%$  (37% vs 35%).

I pazienti nel gruppo nivolumab con espressione tumorale del PD-L1 per tutti i livelli di espressione predefiniti hanno dimostrato rispetto a quelli del gruppo docetaxel di avere una maggiore probabilità di aumento della sopravvivenza, mentre la sopravvivenza è stata simile a quella del docetaxel nei pazienti con bassa o assente espressione tumorale del PD-L1. In termini di ORR, un aumento dell'espressione del PD-L1 è stato associato ad una più ampio ORR. In rapporto alla popolazione totale, la durata mediana della risposta è aumentata con nivolumab vs docetaxel per i pazienti senza espressione del PD-L1 (18,3 mesi vs 5,6 mesi) e per i pazienti con espressione del PD-L1 (16,0 mesi vs 5,6 mesi).

La Tabella 21 riassume i risultati di ORR e OS per espressione tumorale del PD-L1.

**Tabella 21. ORR e OS per espressione tumorale del PD-L1 (CA209057)**

Espressione del PD-L1	nivolumab	docetaxel	
<b>ORR per espressione tumorale del PD-L1</b>			
Follow-up minimo: 13,2 mesi			
			<b>Odds ratio (95% CI)</b>
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
da ≥ 1% a < 10% <sup>a</sup>	6/37 (16,2%) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
da ≥ 10% a < 50% <sup>a</sup>	5/20 (25,0%) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% <sup>a</sup>	27/66 (40,9%) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
<b>OS per espressione tumorale del PD-L1</b>			
Follow-up minimo: 13,2 mesi			
	<b>Numero di eventi (numero di pazienti)</b>		<b>Hazard ratio non stratificato (95% CI)</b>
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
da ≥ 1% a < 10% <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
Da ≥ 10% a < 50% <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
<b>Analisi aggiornata</b>			
Follow-up minimo: 24,2 mesi			
<1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
<b>Analisi aggiornata</b>			
Follow-up minimo: 62,7 mesi			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

<sup>a</sup> Analisi post-hoc; i risultati devono essere interpretati con cautela a causa delle piccole dimensioni del campione del sottogruppo e poiché al momento dell'analisi, il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx non era ancora stato validato analiticamente per i livelli di espressione 10% e 50%.

Nei primi tre mesi di trattamento, è deceduta una più alta percentuale di pazienti nel braccio nivolumab (59/292, 20,2%) rispetto al braccio docetaxel (44/290, 15,2%). I risultati di un'analisi post hoc multivariata hanno indicato che i pazienti trattati con nivolumab con fattori prognostici più sfavorevoli e/o maggiore aggressività della malattia associati ad una più bassa (ad es. < 50%) o assente espressione tumorale del PD-L1 possono essere a maggior rischio di morte nei primi 3 mesi.

Nelle analisi per sottogruppo, il beneficio di sopravvivenza rispetto a docetaxel non è stato dimostrato per i pazienti che non sono mai stati fumatori e per quelli il cui tumore presentava mutazioni attivanti di EGFR; tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti da questi dati non possono essere tratte delle conclusioni definitive.

## *Mesotelioma maligno della pleura*

### Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in associazione ad ipilimumab vs chemioterapia (CA209743)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane, sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209743). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con mesotelioma maligno della pleura con istologia epitelioide o non epitelioide confermato istologicamente e non precedentemente trattato, punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1 e nessuna radioterapia palliativa nei 14 giorni precedenti alla prima somministrazione della terapia in studio. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del tumore.

I pazienti con mesotelioma primitivo del peritoneo, del pericardio, del testicolo o della tunica vaginale, malattia polmonare interstiziale, malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica e metastasi cerebrali (a meno che non siano state resecate chirurgicamente o trattate con radioterapia stereotassica e non vi sia stata alcuna evoluzione nei 3 mesi precedenti all'inclusione nello studio) sono stati esclusi dalla sperimentazione. La popolazione randomizzata è stata stratificata per istologia (epitelioide vs sarcomatoide o sottotipi di istologia mista) e sesso (maschio vs femmina).

Un totale di 605 pazienti sono stati randomizzati per ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab (n = 303) o chemioterapia (n = 302). I pazienti nel braccio nivolumab in associazione ad ipilimumab hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 6 settimane fino a 2 anni. I pazienti nel braccio della chemioterapia hanno ricevuto la chemioterapia fino a 6 cicli (ogni ciclo era di 21 giorni). La chemioterapia consisteva in cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> e pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino 5 AUC e pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>.

Il trattamento è stato continuato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Il trattamento poteva continuare oltre la progressione di malattia se il paziente era clinicamente stabile e aveva ottenuto un beneficio clinico secondo il giudizio dello sperimentatore. Ai pazienti che interrompevano la terapia di associazione a causa di un evento avverso attribuito ad ipilimumab era consentito di continuare la monoterapia con nivolumab. Le valutazioni del tumore venivano effettuate ogni 6 settimane dopo la prima dose del trattamento in studio per i primi 12 mesi, quindi ogni 12 settimane fino a progressione di malattia o fino a che il trattamento in studio fosse interrotto.

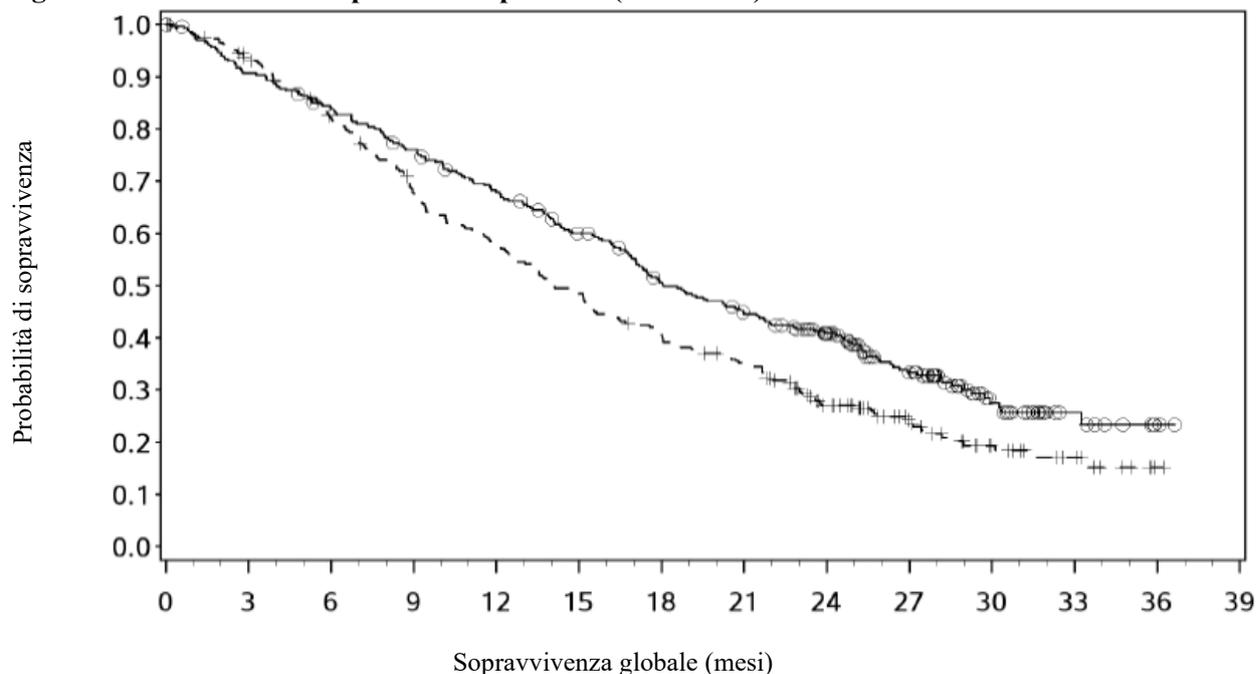
Nello studio CA209743 le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra tutti i gruppi di trattamento. L'età mediana era pari a 69 anni (intervallo: 25-89) con il 72% di età ≥ 65 anni ed il 26% di età ≥ 75 anni. La maggioranza dei pazienti era bianca (85%) e di sesso maschile (77%). Il punteggio di performance ECOG al basale era pari a 0 (40%) o 1 (60%), l'80% dei pazienti presentava espressione del PD-L1 ≥ 1% ed il 20% espressione del PD-L1 < 1%, il 75% presentava istologia epitelioide ed il 25% presentava istologia non-epitelioide.

Nello studio CA209743 la misura primaria di efficacia è stata l'OS. I principali obiettivi secondari di efficacia erano la PFS, l'ORR e la durata della risposta valutate dal Blinded Independent Central Review (BICR) in accordo ai criteri RECIST modificati per il mesotelioma della pleura. Analisi descrittive per questi obiettivi secondari sono presentati nella Tabella 22.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati con nivolumab in associazione ad ipilimumab rispetto alla chemioterapia al momento dell'analisi ad interim prespecificata quando si erano osservati 419 eventi (89% del numero di eventi pianificati per l'analisi finale). Il follow-up minimo per l'OS è stato di 22 mesi.

I risultati di efficacia sono mostrati in Figura 16 e Tabella 22.

**Figura 16. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209743)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Chemioterapia

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

---○--- Nivolumab + ipilimumab (eventi: 200/303), mediana e 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Chemioterapia (eventi: 219/302), mediana e 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

**Tabella 22. Risultati di efficacia (CA209743)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 303)</b>	<b>chemioterapia (n = 302)</b>
<b>Sopravvivenza Globale</b>		
Eventi	200 (66%)	219 (73%)
Hazard ratio (96,6% CI) <sup>a</sup>		0,74 (0,60; 0,91)
p-value log-rank stratificato <sup>b</sup>		0,002
Mediana (mesi) <sup>c</sup> (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Tasso (95% CI) a 24 mesi <sup>c</sup>	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>		1,0 (0,82; 1,21)
Mediana (mesi) <sup>c</sup> (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 303)</b>	<b>chemioterapia (n = 302)</b>
<b>Tasso complessivo di risposta</b>	40%	43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Risposta completa (CR)	1,7%	0
Risposta parziale (PR)	38%	43%
<b>Durata della risposta</b>		
Mediana (mesi) <sup>c</sup>	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

<sup>a</sup> Modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,0345 per questa analisi ad interim.

<sup>c</sup> Stima di Kaplan-Meier.

Successiva terapia sistemica è stata ricevuta dal 44,2% e dal 40,7% dei pazienti, rispettivamente nei bracci di associazione e di chemioterapia. Successiva immunoterapia (inclusi anti-PD-1, anti-PD-L1 ed anti-CTLA4) è stata ricevuta dal 3,3% e 20,2% dei pazienti, rispettivamente nei bracci di associazione e di chemioterapia.

La Tabella 23 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per istologia nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

**Tabella 23. Risultati di efficacia per istologia (CA209743)**

	<b>Epitelioide (n = 471)</b>		<b>Non-Epitelioide (n = 134)</b>	
	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 236)</b>	<b>chemioterapia (n = 235)</b>	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 67)</b>	<b>chemioterapia (n = 67)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>				
Eventi	157	164	43	55
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Mediana (mesi) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>				
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (mesi) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
<b>Tasso complessivo di risposta</b>	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95% CI) <sup>b</sup>	(32,3; 45,1)	(40,7; 53,8)	(31,2; 56,0)	(16,8; 39,1)
<b>Durata della risposta</b>	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (mesi) (95% CI) <sup>c</sup>	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

<sup>a</sup> Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> Intervallo di confidenza basato su metodo Clopper e Pearson

<sup>c</sup> Mediana calcolata usando il metodo Kaplan-Meier

La Tabella 24 riassume i risultati di efficacia in termini di OS, PFS ed ORR per espressione tumorale del PD-L1 nelle analisi di sottogruppi prespecificati.

**Tabella 24. Risultati di efficacia per espressione tumorale del PD-L1 (CA209743)**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chemioterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chemioterapia (n = 219)
<b>Sopravvivenza globale</b>				
Eventi	40	58	150	157
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (mesi) (95% CI) <sup>b</sup>	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>				
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (mesi) (95% CI) <sup>b</sup>	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
<b>Tasso complessivo di risposta</b> (95% CI) <sup>c</sup>	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

<sup>a</sup> Hazard ratio basata su un modello di Cox non stratificato a rischi proporzionali.

<sup>b</sup> Mediana calcolata usando il metodo Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza basato su metodo Clopper e Pearson

Nello studio CA209743 sono stati arruolati un totale di 157 pazienti con MPM di età ≥ 75 anni (78 pazienti nel braccio di nivolumab in associazione ad ipilimumab e 79 pazienti nel braccio della chemioterapia). All'interno di questo sottogruppo è stata osservata una HR di 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) per l'OS di nivolumab in associazione ad ipilimumab vs chemioterapia. È stata dimostrata una percentuale più alta di reazioni avverse gravi e di interruzione a causa di reazioni avverse nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni rispetto a tutti i pazienti che hanno ricevuto nivolumab in associazione ad ipilimumab (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, a causa della natura esplorativa di questa analisi del sottogruppo, non si possono trarre conclusioni definitive.

### *Carcinoma a cellule renali*

#### Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in monoterapia vs everolimus (CA209025)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del RCC con una componente a cellule chiare sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209025). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni), che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo 1 o 2 precedenti regimi anti-angiogenici e non più di 3 regimi di trattamento sistemici precedenti. I pazienti dovevano avere un Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 70%. Questo studio includeva pazienti indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con storia di metastasi cerebrali o con metastasi cerebrali concomitanti, precedente trattamento con un inibitore del mammalian target of rapamycin (mTOR), malattia autoimmune attiva, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica.

Un totale di 821 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o nivolumab (n = 410) somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane o

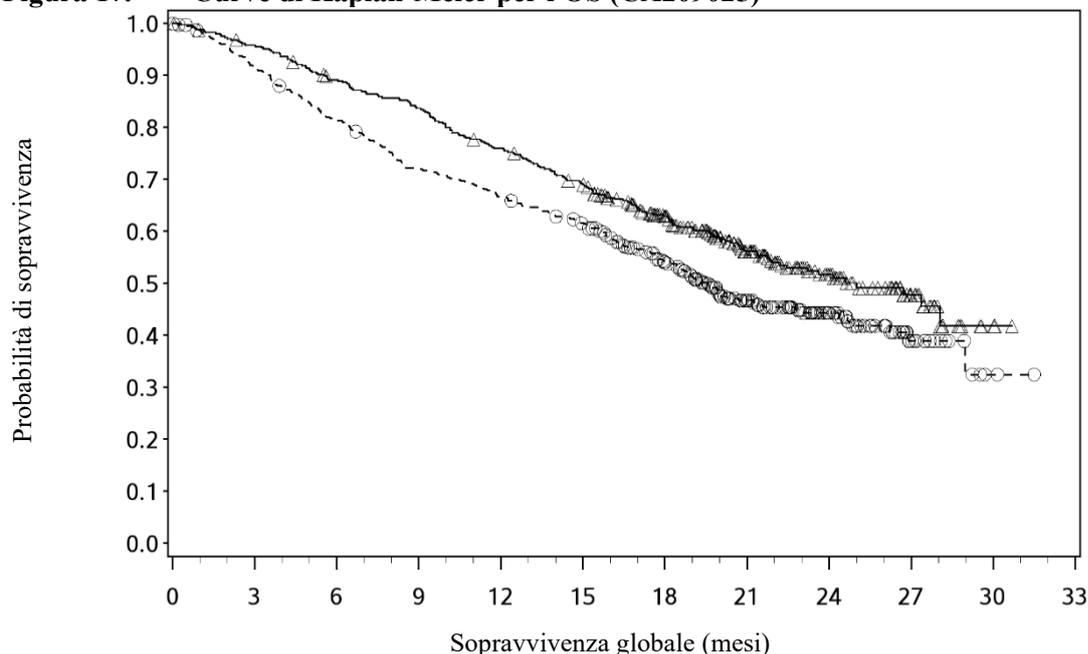
everolimus (n = 411), somministrato per via orale, alla dose di 10 mg al giorno. Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le prime rivalutazioni del tumore, erano condotte 8 settimane dopo la randomizzazione, e continuate successivamente ogni 8 settimane durante il primo anno e poi ogni 12 settimane fino a progressione o interruzione del trattamento, quale delle due evenienze si verificava più tardi. Le rivalutazioni del tumore continuavano dopo l'interruzione del trattamento nei pazienti che interrompevano il trattamento per ragioni diverse dalla progressione. Il trattamento oltre la progressione di malattia definita su valutazione iniziale dello sperimentatore secondo i RECIST, versione 1.1 era permesso se a giudizio dello sperimentatore il paziente aveva beneficio clinico e riusciva a tollerare il farmaco in studio. La misura primaria di efficacia era l'OS. Le misure secondarie di efficacia includevano l'ORR e la PFS valutati dallo sperimentatore.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 62 anni (intervallo: 18-88) con il 40% di pazienti di età  $\geq 65$  anni ed il 9% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era di sesso maschile (75%) e bianca (88%) tutti i gruppi di rischio secondo Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) erano rappresentati, ed il 34% ed il 66% dei pazienti aveva un KPS basale compreso tra 70% e 80% e tra 90% e 100%, rispettivamente. La maggior parte dei pazienti (72%) era stata trattata precedentemente con una terapia anti-angiogenica. La durata mediana del tempo tra la diagnosi iniziale e la randomizzazione era di 2,6 anni in entrambi i gruppi nivolumab e everolimus. La durata mediana del trattamento era di 5,5 mesi (intervallo: 0-29,6<sup>+</sup> mesi) nei pazienti trattati con nivolumab e di 3,7 mesi (intervallo: 6 giorni-25,7<sup>+</sup> mesi) nei pazienti trattati con everolimus.

Nivolumab è stato continuato dopo la progressione nel 44% dei pazienti.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 17.

**Figura 17. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209025)**



Numero di soggetti a rischio

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 (eventi: 183/410), mediana e 95% CI: 25,00 (21,75; N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (eventi: 215/411), mediana e 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Lo studio ha dimostrato, al momento dell'analisi ad interim prespecificata quando si erano osservati 398 eventi (70% del numero di eventi pianificato per l'analisi finale), un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati nel gruppo nivolumab rispetto a quelli randomizzati nel gruppo everolimus (Tabella 25 e Figura 17). Il beneficio in termini di OS si è osservato indipendentemente dall'espressione tumorale del PD-L1. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 25.

**Tabella 25. Risultati di efficacia (CA209025)**

	<b>nivolumab (n = 410)</b>	<b>everolimus (n = 411)</b>
<b>Sopravvivenza Globale</b>		
Eventi	183 (45%)	215 (52%)
Hazard ratio		0,73
98,52% CI		(0,57; 0,93)
p-value		0,0018
Mediana (95% CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A 12 mesi	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
<b>Risposta obiettiva</b>		
	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Odds ratio (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)
p-value		< 0,0001
Risposta completa (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Risposta parziale (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Malattia stabile (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	11,99 (0,0-27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (0,0 <sup>+</sup> -22,2 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Hazard ratio		0,88
95% CI		(0,75; 1,03)
p-value		0,1135
Mediana (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” denota un'osservazione censurata.

NE = non stimabile

Il tempo mediano all'insorgenza della risposta obiettiva è stato 3,5 mesi (intervallo: 1,4-24,8 mesi) dopo l'inizio del trattamento con nivolumab. Dei pazienti che hanno risposto al trattamento 49 (47,6%) avevano una risposta in corso con una durata variabile tra 0,0-27,6<sup>+</sup> mesi.

La sopravvivenza globale può essere stata accompagnata da un miglioramento nel tempo dei sintomi correlati alla malattia e della QoL non specifica per malattia come valutata utilizzando scale valide ed affidabili nel Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related

Symptoms (FKSI-DRS) e il EuroQoL EQ-5D. Il miglioramento sintomatologico apparentemente rilevante (MID = modifica di 2 punti nel punteggio FKSI-DRS;  $p < 0,001$ ) ed il tempo al miglioramento (HR = 1,66 (1,33; 2,08)  $p < 0,001$ ) erano significativamente migliori per i pazienti nel braccio nivolumab. Anche se entrambi i bracci dello studio hanno ricevuto terapia attiva, i dati QoL devono essere interpretati nel contesto di un disegno dello studio open-label e pertanto considerati con cautela.

#### Studio di sicurezza di Fase 3b/4 (CA209374)

Ulteriori dati di sicurezza ed efficacia descrittiva sono disponibili dallo studio CA209374, uno studio di sicurezza in aperto di Fase 3b/4 di nivolumab in monoterapia per il trattamento di pazienti (trattati con 240 mg ogni 2 settimane) con RCC avanzato o metastatico ( $n = 142$ ), che includeva 44 pazienti con istologia non a cellule chiare.

Nei soggetti con istologia non a cellule chiare, a un follow-up minimo di circa 16,7 mesi ORR e durata mediana della risposta sono state 13,6% e 10,2 mesi, rispettivamente. L'attività clinica è stata osservata indipendentemente dallo stato di espressione tumorale del PD-L1.

#### Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in associazione ad ipilimumab vs sunitinib (CA209214)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg per il trattamento del RCC avanzato/metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209214). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con carcinoma a cellule renali avanzato o metastatico, non precedentemente trattato, con componente a cellule chiare. La popolazione di efficacia primaria includeva quei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole con almeno 1 o più dei 6 fattori di rischio prognostici secondo i criteri International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (meno di un anno dal momento della diagnosi iniziale del carcinoma a cellule renali alla randomizzazione, punteggio di performance Karnofsky  $< 80\%$ , emoglobina inferiore al limite inferiore della norma, calcio corretto superiore ai 10 mg/dL, conta piastrinica superiore al limite superiore della norma, e conteggio assoluto dei neutrofili superiore al limite superiore della norma). Questo studio includeva pazienti indipendentemente dallo stato di PD-L1 del loro tumore. I pazienti con punteggio di performance Karnofsky  $< 70\%$  e pazienti con anamnesi di metastasi cerebrali o metastasi cerebrali concomitanti, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedessero immunosoppressione sistemica sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio prognostico secondo IMDC e alla regione.

Un totale di 1096 pazienti sono stati randomizzati nello studio, 847 dei quali avevano RCC a rischio intermedio/sfavorevole e hanno ricevuto o nivolumab 3 mg/kg ( $n = 425$ ) somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 60 minuti in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per 4 dosi seguito da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane o sunitinib ( $n = 422$ ) 50 mg al giorno, somministrato per via orale per 4 settimane seguito da 2 settimane di interruzione, ad ogni ciclo. Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le prime rivalutazioni del tumore, erano condotte 12 settimane dopo la randomizzazione e continuate successivamente ogni 6 settimane durante il primo anno e poi ogni 12 settimane fino a progressione o interruzione del trattamento, quale delle due evenienze si verificava più tardi. Il trattamento oltre la progressione iniziale di malattia definita su valutazione dello sperimentatore secondo i RECIST, versione 1.1 era permesso se a giudizio dello sperimentatore il paziente aveva beneficio clinico e tollerava il farmaco in studio. Le misure primarie di efficacia erano l'OS, l'ORR e la PFS determinate da BICR nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 61 anni (intervallo: 21 - 85) con il 38% di pazienti di età  $\geq 65$  anni e l'8% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era di sesso maschile (73%) e razza bianca (87%), e il 31% e il 69% di pazienti aveva un KPS basale compreso tra 70 e 80% e tra 90 e 100%, rispettivamente. La durata mediana del tempo tra la diagnosi iniziale e la randomizzazione era di 0,4 anni sia nel gruppo nivolumab 3 mg/kg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg sia nel gruppo sunitinib. La durata mediana del trattamento è stata di 7,9 mesi (intervallo: 1 giorno-21,4<sup>+</sup> mesi) nei pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab e 7,8 mesi (intervallo: 1 giorno-20,2<sup>+</sup> mesi) nei pazienti

trattati con sunitinib. Nivolumab in associazione ad ipilimumab è stato continuato oltre la progressione nel 29% di pazienti.

I risultati di efficacia per i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole sono mostrati nella Tabella 26 (analisi primaria con un follow-up minimo di 17,5 mesi e con un follow-up minimo di 60 mesi) e nella Figura 18 (follow-up minimo di 60 mesi).

Un'analisi descrittiva aggiuntiva effettuata ad un follow-up minimo di 60 mesi mostra risultati dell'OS coerenti con quelli dell'analisi primaria iniziale.

**Tabella 26. Risultati di efficacia in pazienti a rischio intermedio/sfavorevole (CA209214)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Analisi primaria</b>		
Follow-up minimo: 17,5 mesi		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-value <sup>b, c</sup>		< 0,0001
Mediana (95% CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasso (95% CI)		
a 6 mesi	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
a 12 mesi	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,82
99,1% CI		(0,64; 1,05)
p-value <sup>b,h</sup>		0,0331
Mediana (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
<b>Risposta obiettiva confermata (BICR)</b>		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Differenza in ORR (95% CI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)
p-value <sup>e,f</sup>		< 0,0001
Risposta completa (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Risposta parziale (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Malattia stabile (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
<b>Durata mediana della risposta<sup>g</sup></b>		
Mesi (intervallo)	NE (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )	18,17 (1,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Analisi aggiornata*</b> Follow-up minimo: 60 mesi		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	242 (57%)	282 (67%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Mediana (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Tasso (95% CI)		
a 24 mesi	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
a 36 mesi	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
a 48 mesi	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
a 60 mesi	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Mediana (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
<b>Risposta obiettiva confermata (BICR)</b>	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Differenza in ORR (95% CI) <sup>d,e</sup>		16,2 (10,0; 22,5)
Risposta completa (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Risposta parziale (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Malattia stabile (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
<b>Durata mediana della risposta<sup>g</sup></b>		
Mesi (intervallo)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

<sup>a</sup> Basato su un modello a rischi proporzionali stratificato.

<sup>b</sup> Basato su un log-rank test stratificato.

<sup>c</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,002 al fine di raggiungere significatività statistica.

<sup>d</sup> Differenza stratificata aggiustata.

<sup>e</sup> Basato sul DerSimonian-Laird test stratificato.

<sup>f</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,001 al fine di raggiungere significatività statistica.

<sup>g</sup> Calcolato usando il metodo Kaplan-Meier.

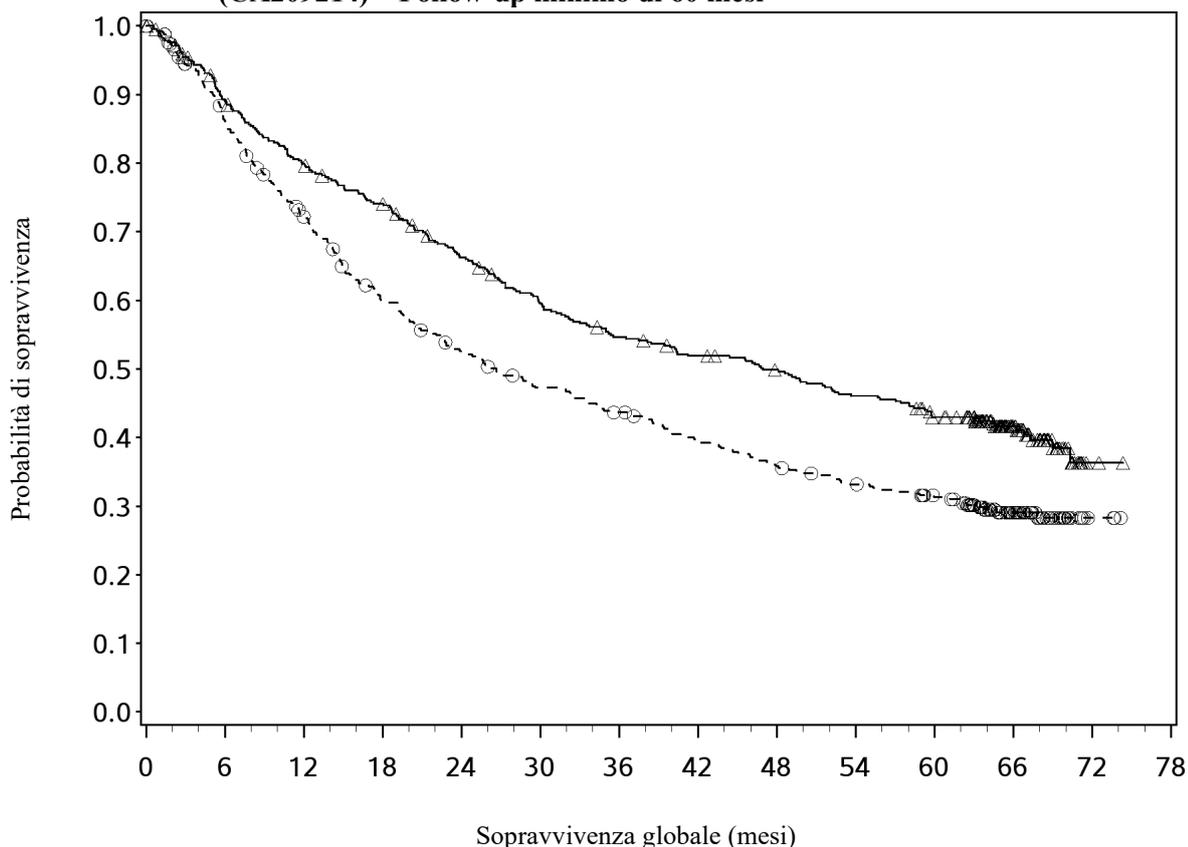
<sup>h</sup> p-value è confrontato ad alpha 0,009 al fine di raggiungere significatività statistica.

“+” denota una osservazione censurata.

NE = non-stimabile

\* Analisi descrittiva sulla base dei dati al 26-Feb-2021.

**Figura 18. Curve di Kaplan-Meier per l'OS nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole (CA209214) – Follow-up minimo di 60 mesi**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (eventi: 242/425), mediana e 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (eventi: 282/422), mediana e 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Un'analisi descrittiva aggiornata dell'OS è stata eseguita quando tutti i pazienti avevano un follow-up minimo di 24 mesi. Al momento di questa analisi, l'hazard ratio era di 0,66 (99,8% CI 0,48-0,91) con 166/425 eventi nel braccio di associazione e 209/422 eventi nel braccio sunitinib. Nei pazienti a rischio intermedio/sfavorevole, il beneficio in termini di OS è stato osservato nel braccio nivolumab in associazione ad ipilimumab vs sunitinib indipendentemente dall'espressione tumorale del PD-L1. La OS mediana per livelli di espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  non è stata raggiunta per nivolumab in associazione ad ipilimumab, ed era di 19,61 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). Per i livelli di espressione tumorale del PD-L1  $< 1\%$ , la OS mediana era di 34,7 mesi per nivolumab in associazione ad ipilimumab, ed era di 32,2 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

Lo studio CA209214 ha randomizzato anche 249 pazienti a rischio favorevole secondo i criteri IMDC per nivolumab più ipilimumab (n = 125) o per sunitinib (n = 124). Questi pazienti non sono stati valutati come parte della popolazione di efficacia primaria. Ad un follow-up minimo di 24 mesi, l'OS nei pazienti a rischio favorevole che hanno ricevuto nivolumab più ipilimumab rispetto a sunitinib aveva un hazard ratio di 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p=0,6710). Con un follow-up minimo di 60 mesi, l'HR per l'OS era di 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Non ci sono dati sull'uso di nivolumab in associazione ad ipilimumab in pazienti con RCC a sola istologia non a cellule chiare in prima linea.

Nello studio CA209214, i pazienti di età  $\geq 75$  anni rappresentavano l'8% di tutti i pazienti a rischio intermedio/sfavorevole e, in questo sottogruppo, l'associazione di nivolumab ad ipilimumab ha mostrato un effetto numericamente inferiore sull'OS (HR 0,97; 95% CI: 0,48; 1,95) rispetto alla popolazione globale ad un follow-up minimo di 17,5 mesi. A causa delle dimensioni ridotte di questo sottogruppo, non è possibile trarre conclusioni definitive da questi dati.

Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in associazione a cabozantinib vs sunitinib (CA2099ER)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 240 mg in associazione a cabozantinib 40 mg per il trattamento in prima linea del RCC avanzato/metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA2099ER). Lo studio ha incluso pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con RCC avanzato o metastatico con componente a cellule chiare, punteggio di performance di Karnofsky (KPS)  $\geq 70\%$ , e malattia misurabile secondo RECIST versione 1.1, indipendentemente dal loro stato di PD-L1 o dal gruppo di rischio IMDC. Lo studio ha escluso pazienti con malattia autoimmune o altre condizioni mediche che richiedessero immunosoppressione sistemica, pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con un anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, pazienti con ipertensione scarsamente controllata nonostante la terapia antiipertensiva, metastasi cerebrali attive e insufficienza surrenalica non controllata. I pazienti sono stati stratificati in base al punteggio prognostico IMDC, all'espressione tumorale di PD-L1, ed alla regione.

Un totale di 651 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 240 mg (n = 323) somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane in associazione a cabozantinib 40 mg somministrato per via orale una volta al giorno o sunitinib (n = 328) 50 mg al giorno, somministrato per via orale per 4 settimane seguito da 2 settimane di interruzione. Il trattamento è continuato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile con la somministrazione di nivolumab fino a 24 mesi. Il trattamento oltre la progressione iniziale di malattia valutata dallo sperimentatore secondo RECIST versione 1.1 era permesso se, a giudizio dello sperimentatore, il paziente otteneva un beneficio clinico e tollerava il farmaco in studio. La prima valutazione del tumore dopo il basale è stata condotta 12 settimane ( $\pm 7$  giorni) dopo la randomizzazione. Successive valutazioni del tumore sono state condotte ogni 6 settimane ( $\pm 7$  giorni) fino alla Settimana 60, e poi ogni 12 settimane ( $\pm 14$  giorni) fino a progressione radiografica confermata dalla Revisione Centrale Indipendente in Cieco (BICR). La misura primaria di efficacia era la PFS determinata da BICR. Misure aggiuntive di efficacia includevano l'OS e l'ORR come endpoint secondari chiave.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 61 anni (intervallo: 28-90) con il 38,4% di pazienti di età  $\geq 65$  anni e il 9,5% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era di sesso maschile (73,9%) e razza bianca (81,9%). L'8% dei pazienti era di razza asiatica, il 23,2% ed il 76,5% dei pazienti aveva un KPS basale compreso tra il 70 e l'80% e tra il 90 ed il 100%, rispettivamente. La distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC era 22,6% favorevole, 57,6% intermedio, 19,7% sfavorevole. Per quanto riguarda l'espressione tumorale di PD-L1, il 72,5% dei pazienti aveva espressione di PD-L1  $< 1\%$  o indeterminata, ed il 24,9% dei pazienti aveva espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ . L'11,5% dei pazienti aveva tumori con caratteristiche sarcomatoidi. La durata mediana del trattamento è stata di 14,26 mesi (intervallo: 0,2-27,3 mesi) nei pazienti trattati con nivolumab in associazione a cabozantinib, ed è stata di 9,23 mesi (intervallo: 0,8-27,6 mesi) nei pazienti trattati con sunitinib.

Lo studio ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS, OS e ORR per i pazienti randomizzati nel braccio nivolumab in associazione a cabozantinib rispetto a sunitinib. I risultati di efficacia dell'analisi primaria (follow-up minimo 10,6 mesi; follow-up mediano 18,1 mesi) sono mostrati nella Tabella 27.

**Tabella 27. Risultati di efficacia (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + cabozantinib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,51
95% CI		(0,41; 0,64)
p-value <sup>b, c</sup>		< 0,0001
Mediana (95% CI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,60
98,89% CI		(0,40; 0,89)
p-value <sup>b, c, e</sup>		0,0010
Mediana (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Tasso (95% CI)		
A 6 mesi	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<b>Risposta obiettiva confermata (BICR)</b>		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) <sup>f</sup>	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Differenza in ORR (95% CI) <sup>g</sup>		28,6 (21,7; 35,6)
p-value <sup>h</sup>		< 0,0001
Risposta completa (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Risposta parziale (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Malattia stabile (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<b>Durata mediana della risposta<sup>d</sup></b>		
Mesi (intervallo)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Modello di Cox stratificato a rischi proporzionali. L'Hazard ratio è per nivolumab e cabozantinib rispetto a sunitinib.

<sup>b</sup> Log-rank test stratificato per punteggio di rischio prognostico IMDC (0, 1-2, 3-6), espressione tumorale di PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o indeterminato) e regione (US/Canada/W Europe/N Europe, ROW) come riportato nell'Interactive Response Technology (IRT).

<sup>c</sup> 2-sided p-values da log-rank test regolare stratificato.

<sup>d</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Limite di significatività statistica p-value  $< 0,0111$ .

<sup>f</sup> CI basato sul metodo Clopper e Pearson.

<sup>g</sup> Differenza aggiustata per strati nel tasso di risposta obiettiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) in base al DerSimonian e Laird.

<sup>h</sup> 2-sided p-value dal test CMH.

NE = non stimabile

L'analisi primaria di PFS includeva dati censurati per il nuovo trattamento antitumorale (Tabella 26). I risultati di PFS con e senza dati censurati per il nuovo trattamento antitumorale erano coerenti.

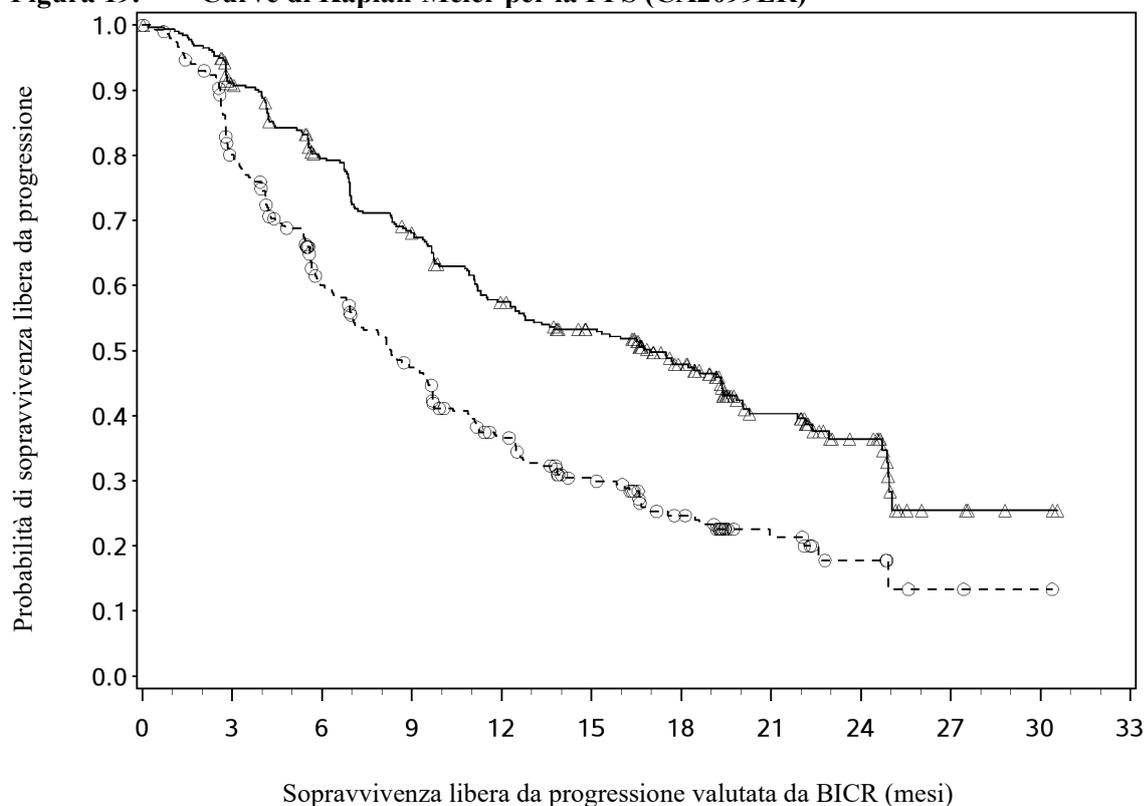
Il beneficio in termini di PFS è stato osservato nel braccio nivolumab in associazione a cabozantinib rispetto a sunitinib indipendentemente dalla categoria di rischio IMDC. La PFS mediana per il gruppo a rischio favorevole non è stata raggiunta per nivolumab in associazione a cabozantinib, ed è stata di 12,81 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). La PFS mediana per il gruppo a rischio intermedio è stata di 17,71 mesi per nivolumab in associazione a cabozantinib e di 8,38 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). La PFS mediana per il gruppo a rischio

sfavorevole è stata di 12,29 mesi per nivolumab in associazione a cabozantinib e di 4,21 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Il beneficio in termini di PFS è stato osservato nel braccio nivolumab in associazione a cabozantinib rispetto a sunitinib indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. La PFS mediana per espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$  è stata di 13,08 mesi per nivolumab in associazione a cabozantinib e di 4,67 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Per livelli di espressione tumorale di PD-L1  $< 1\%$ , la PFS mediana è stata di 19,84 mesi per nivolumab in associazione a cabozantinib e di 9,26 mesi nel braccio sunitinib (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Sono state condotte analisi aggiornate di PFS ed OS quando tutti i pazienti avevano un follow-up minimo di 16,0 mesi ed un follow-up mediano di 23,5 mesi (vedere Figure 19 e 20). L'hazard ratio per la PFS era 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). L'hazard ratio per l'OS era 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). I dati di efficacia aggiornati (PFS ed OS) nei sottogruppi per categorie di rischio IMDC e livelli di espressione di PD-L1 hanno confermato i risultati originali. Con l'analisi aggiornata, è stata raggiunta la PFS mediana per il gruppo a rischio favorevole.

**Figura 19. Curve di Kaplan-Meier per la PFS (CA2099ER)**

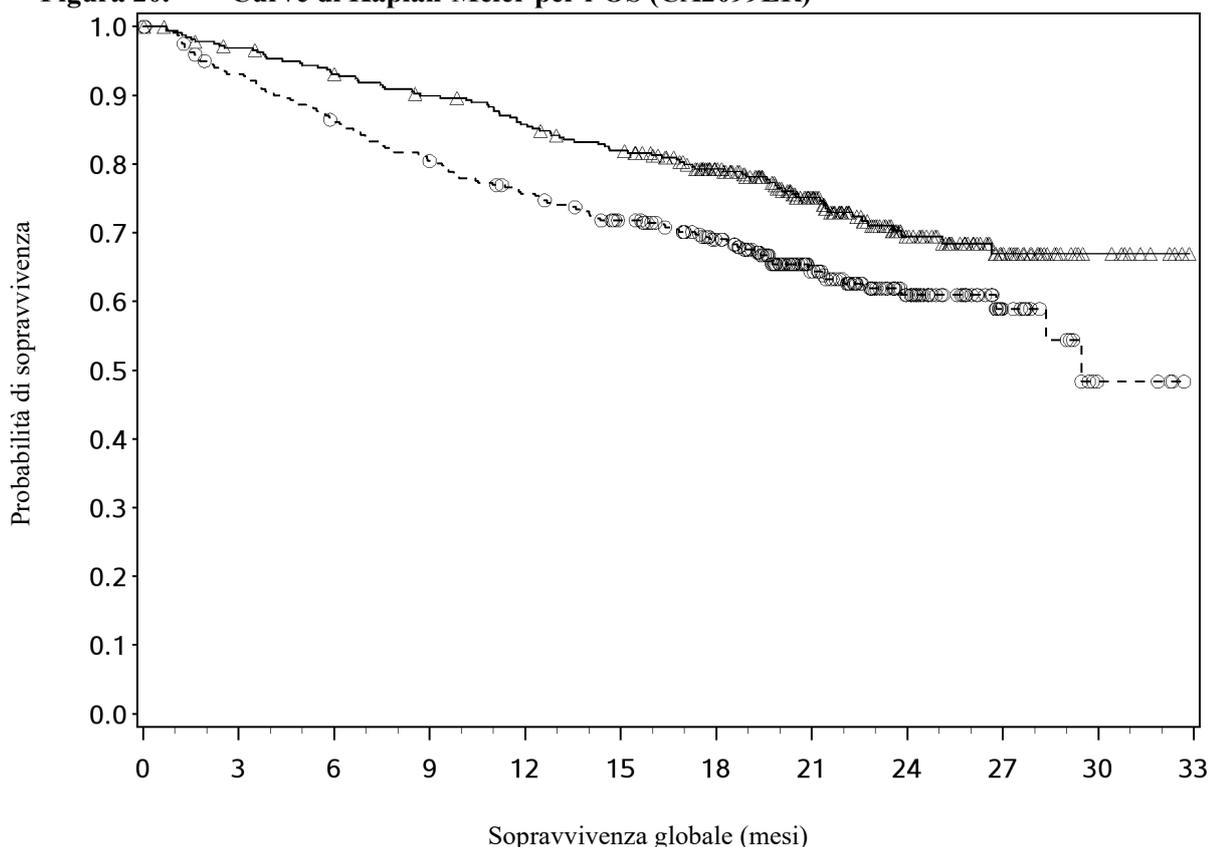


Numero di soggetti a rischio

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventi: 175/323), mediana e 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)  
 ---○--- Sunitinib (eventi: 206/328), mediana e 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

**Figura 20. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA2099ER)**



Numero di soggetti a rischio

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (eventi: 86/323), mediana e 95% CI: NE  
 ---○--- Sunitinib (eventi: 116/328), mediana e 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

### *Linfoma di Hodgkin classico*

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del cHL recidivante o refrattario dopo ASCT sono state valutate in due studi multicentrici, in aperto, a braccio singolo (CA209205 e CA209039).

Lo studio CA209205 è uno studio di Fase 2, in aperto, multi-coorte, a braccio singolo di nivolumab nel cHL. Esso include 243 pazienti che hanno ricevuto un ASCT; la Coorte A ha incluso 63 (26%) pazienti che non erano stati trattati con brentuximab vedotin; la Coorte B ha incluso 80 (33%) pazienti che avevano ricevuto brentuximab vedotin dopo fallimento di ASCT; e la Coorte C ha incluso 100 (41%) pazienti che avevano ricevuto brentuximab vedotin prima e/o dopo ASCT, 33 (14%) dei quali hanno ricevuto brentuximab vedotin solo prima di ASCT. Tutti i pazienti hanno ricevuto nivolumab in monoterapia per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane. La prima rivalutazione del tumore è stata condotta 9 settimane dopo l'inizio del trattamento e continuata successivamente fino a progressione di malattia o interruzione del trattamento. La misura primaria di efficacia era l'ORR valutato da un IRRC. Misure aggiuntive di efficacia includevano la durata della risposta, PFS e OS.

Lo studio CA209039 è uno studio di Fase 1b in aperto, multicentrico, di dose-escalation, a più livelli di dose di nivolumab nei tumori maligni ematologici recidivanti/refrattari, che includeva 23 pazienti con cHL trattati con nivolumab in monoterapia alla dose di 3 mg/kg; tra questi, 15 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento con brentuximab vedotin come terapia di salvataggio dopo ASCT,

come nella Coorte B dello studio CA209205. La prima rivalutazione del tumore è stata condotta 4 settimane dopo l'inizio del trattamento e continuata successivamente fino a progressione di malattia o interruzione del trattamento. Le valutazioni di efficacia includevano l'ORR valutato dallo sperimentatore, valutato retrospettivamente da un IRRC, e la durata della risposta.

I dati relativi agli 80 pazienti della Coorte B dello studio CA209205 ed i dati dei 15 pazienti dello studio CA209039 che avevano ricevuto un precedente trattamento con brentuximab vedotin dopo ASCT sono stati integrati. Vengono presentati anche dati aggiuntivi provenienti da 100 pazienti della Coorte C dello studio CA209205 che hanno ricevuto brentuximab prima e/o dopo ASCT. Le caratteristiche basali erano simili tra i due studi e tra le coorti (vedere la Tabella 28 di seguito).

**Tabella 28. Caratteristiche dei pazienti al basale nella Coorte B e nella Coorte C dello studio CA209205 e nello studio CA209039**

	<b>CA209205 Coorte B e CA209039 (n = 95)</b>	<b>CA209205 Coorte B<sup>a</sup> (n = 80)</b>	<b>CA209039 (n = 15)</b>	<b>CA209205 Coorte C<sup>b</sup> (n = 100)</b>
Età mediana, anni (intervallo)	37,0 (18-72)	37,0 (18-72)	40,0 (24-54)	32,0 (19-69)
Sesso	61 (64%) M 34 (36%) F	51 (64%) M 29 (36%) F	10 (67%) M 5 (33%) F	56 (56%) M 44 (44%) F
Status ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
Precedenti linee di terapia sistemica $\geq 5$	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Precedente radioterapia	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Precedente ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
$\geq 2$	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Anni intercorsi dal trapianto più recente alla prima dose della terapia in studio, mediana (min-max)	3,5 (0,2-19,0)	3,4 (0,2-19,0)	5,6 (0,5-15,0)	1,7 (0,2-17,0)

<sup>a</sup> 18/80 (22,5%) pazienti nella Coorte B nello studio CA209205 presentavano Sintomi-B al basale.

<sup>b</sup> 25/100 (25%) pazienti nella Coorte C dello studio CA209205 presentavano Sintomi-B al basale.

L'efficacia in entrambi gli studi è stata valutata dallo stesso IRRC. I risultati sono mostrati nella Tabella 29.

**Tabella 29. Risultati di efficacia in pazienti con linfoma di Hodgkin classico recidivante/refrattario**

	<b>CA209205 Coorte B<sup>a</sup> e CA209039 (n = 95/12,0)</b>	<b>CA209205 Coorte B<sup>a</sup> (n = 80/12,0)</b>	<b>CA209039 (n = 15/12,0)</b>
<b>Numero (n)/ follow-up minimo (mesi)</b>			
<b>Risposta obiettiva, n (%); (95% CI)</b>	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Remissione completa (CR), n (%); (95% CI)	6 (6%); (2; 13)	6 (8%); (3; 16)	0 (0%); (0; 22)
Remissione parziale (PR), n (%); (95% CI)	57 (60%); (49; 70)	48 (60%); (48; 71)	9 (60%); (32; 84)
<b>Malattia stabile, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Durata della risposta (mesi)<sup>b</sup></b>			
Mediana (95% CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Intervallo	0,0 <sup>+</sup> -23,1 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> -14,2 <sup>+</sup>	1,8-23,1 <sup>+</sup>
<b>Tempo mediano alla risposta</b>			
Mesi (intervallo)	2,0 (0,7; 11,1)	2,1 (1,6; 11,1)	0,8 (0,7; 4,1)

	CA209205 Coorte B <sup>a</sup> e CA209039	CA209205 Coorte B <sup>a</sup>	CA209039
Numero (n)/ follow-up minimo (mesi)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
<b>Durata mediana del follow-up</b>			
Mesi (intervallo)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>			
Tasso (95% CI) a 12 mesi	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

“+” denota un'osservazione censurata.

<sup>a</sup> Al momento della sottomissione dei dati il follow-up era in corso.

<sup>b</sup> Dati instabili a causa della limitata durata della risposta per la Coorte B risultante dai dati censurati.

NE = non stimabile

Risultati di efficacia aggiornati ottenuti dai dati di follow-up a più lungo termine della Coorte B (minimo 68,7 mesi) e della Coorte C (minimo 61,9 mesi) dello studio CA209205 sono mostrati di seguito nella Tabella 30.

**Tabella 30. Risultati di efficacia aggiornati in pazienti con linfoma di Hodgkin classico recidivante/refrattario provenienti da follow-up a più lungo termine dello studio CA209205**

	CA209205 Coorte B (n = 80/68,7)	CA209205 Coorte C (n = 100/61,9) <sup>a</sup>
<b>Numero (n)/ follow-up minimo (mesi)</b>		
<b>Risposta obiettiva, n (%); (95% CI)</b>	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Remissione completa (CR), n (%); (95% CI)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
Remissione parziale (PR), n (%); (95% CI)	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
<b>Malattia stabile, n (%)</b>	14 (18%)	12 (12%)
<b>Durata della risposta in tutti i pazienti responsivi (mesi)<sup>b</sup></b>		
Mediana (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Intervallo	0,0 <sup>+</sup> -71,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> ; 59,8 <sup>+</sup>
<b>Durata della risposta in CR (mesi)</b>		
Mediana (95% CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Intervallo	0,7 <sup>+</sup> -50,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> ; 55,7 <sup>+</sup>
<b>Durata della risposta in PR (mesi)</b>		
Mediana (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Intervallo	0,0 <sup>+</sup> -67,9 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> ; 55,9 <sup>+</sup>
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
<b>Durata mediana del follow-up</b>		
Mesi (intervallo)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Mediana (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Tasso (95% CI) a 60 mesi	16 (6; 29)	15 (6; 28)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Mediana	Non raggiunto	Non raggiunto
Tasso (95% CI) a 12 mesi	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Tasso (95% CI) a 60 mesi	72 (60; 81)	67 (56; 75)

“+” denota un'osservazione censurata.

<sup>a</sup> I pazienti nella Coorte C (n = 33) che hanno ricevuto brentuximab vedotin solo prima di ASCT hanno mostrato una ORR del 73% (95% CI: 55; 87), una CR del 21% (95% CI: 9; 39), una PR del 52% (95% CI: 34; 69). La durata mediana della risposta è stata di 13,5 mesi (95% CI: 9,4; 30,9)

<sup>b</sup> Determinato per soggetti con CR o PR.

NE = non stimabile

Sintomi-B erano presenti, al basale, nel 22% (53/243) dei pazienti nello studio CA209205. Il trattamento con nivolumab ha determinato una rapida risoluzione dei sintomi-B nel 88,7% (47/53) dei pazienti, con un tempo mediano di risoluzione di 1,9 mesi.

In un'analisi post-hoc degli 80 pazienti nella Coorte B del CA209205, 37 pazienti non avevano avuto risposta al precedente trattamento con brentuximab vedotin. Tra questi 37 pazienti, il trattamento con nivolumab è risultato in un ORR del 62,2% (23/37). Nei 23 pazienti che avevano risposto a nivolumab e che non avevano ottenuto la risposta con il precedente trattamento con brentuximab vedotin, la durata mediana della risposta è stata di 25,6 mesi (10,6; 56,5).

### *Carcinoma squamoso della testa e del collo*

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento del SCCHN metastatico o ricorrente sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209141). Lo studio ha incluso pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con SCCHN (cavità orale, faringe, laringe) ricorrente o metastatico, confermato istologicamente, allo stadio III/IV, non candidabile a terapie locali ad intento curativo (intervento chirurgico o terapia radiante con o senza chemioterapia) e che avevano presentato progressione di malattia durante o entro 6 mesi da un regime di terapia a base di platino e che avevano un ECOG punteggio di performance pari a 0 o 1. La precedente terapia a base di platino era stata somministrata in un contesto adiuvante, neo-adiuvante, primario, ricorrente, o metastatico. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del loro tumore o dallo stato del papilloma virus umano (HPV). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione, carcinoma del nasofaringe ricorrente o metastatico, carcinoma squamoso a sede primitiva ignota, carcinoma delle ghiandole salivari o istologie non squamose (ad es., melanoma della mucosa), o metastasi cerebrali o leptomeningee attive. I pazienti che avevano metastasi cerebrali trattate erano eleggibili se da un punto di vista neurologico erano tornati alla situazione basale almeno 2 settimane prima dell'arruolamento, e non erano in trattamento con corticosteroidi, o erano trattati con una dose stabile o decrescente equivalente a < 10 mg al giorno di prednisone.

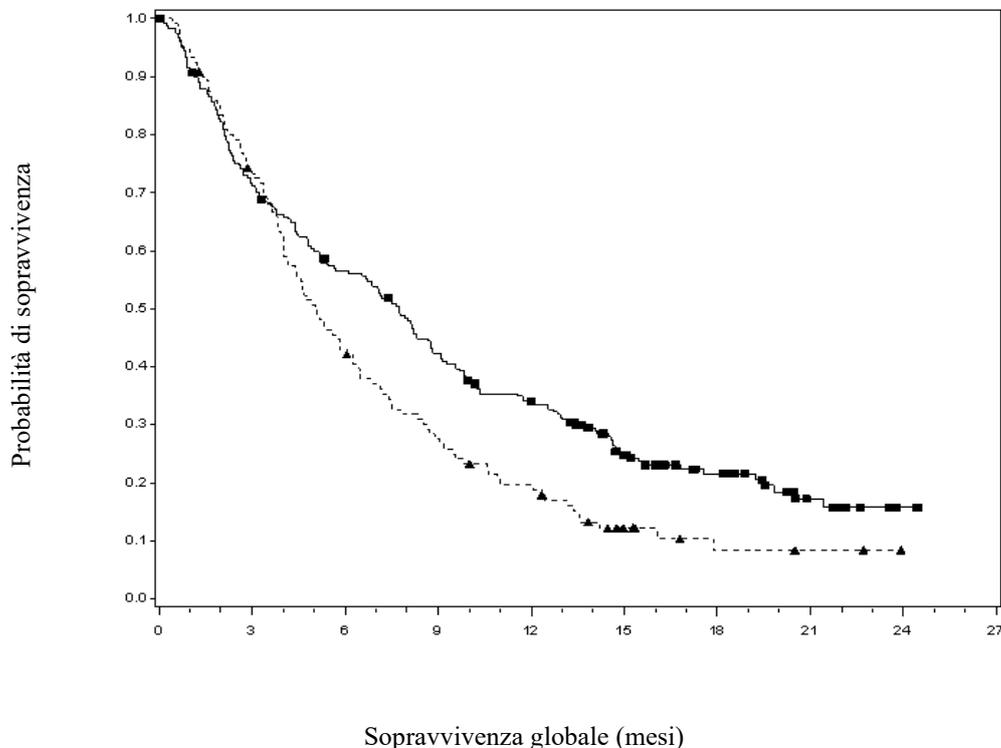
Un totale di 361 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane, o terapia a scelta dello sperimentatore tra cetuximab (n = 15), alla dose di carico di 400 mg/m<sup>2</sup> seguita da 250 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana, oppure metotressato (n = 52) da 40 a 60 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana, oppure docetaxel (n = 54) da 30 a 40 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana. La popolazione randomizzata è stata stratificata in base al precedente trattamento con cetuximab. Il trattamento è stato continuato fino a che si è osservato un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non è stato più tollerato. Le valutazioni del tumore, in accordo ai RECIST versione 1.1, sono state effettuate 9 settimane dopo la randomizzazione e quindi continuate ogni 6 settimane. Il trattamento oltre la progressione iniziale definita dallo sperimentatore in base ai RECIST versione 1.1 è stato permesso in pazienti che ricevevano nivolumab, se il paziente manifestava un beneficio clinico e tollerava il farmaco in studio, in base a quanto stabilito dallo sperimentatore. La misura primaria di efficacia era l' OS. Le misure secondarie di efficacia erano la PFS e la ORR valutati dallo sperimentatore. Sono state condotte ulteriori analisi di sottogruppi prespecificati per valutare l'efficacia in funzione della espressione tumorale di PD-L1 a livelli predefiniti di 1%, 5% e 10%.

I campioni di tessuto tumorale pre-studio sono stati sistematicamente raccolti prima della randomizzazione al fine di condurre le analisi di efficacia pre-pianificate secondo l'espressione tumorale del PD-L1. L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata utilizzando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Le caratteristiche basali erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 60 anni (intervallo: 28-83) con il 31% dei pazienti di età ≥ 65 anni ed il 5% di età ≥ 75 anni, l'83% di sesso maschile, e l'83% di razza bianca. Il punteggio di performance ECOG era 0 (20%) o 1 (78%), il 77% dei pazienti era fumatore o ex fumatore, il 90% aveva una malattia in Stadio IV, il 66% aveva due o più lesioni, il 45%, 34% e 20% aveva ricevuto rispettivamente 1, 2, o 3 o più linee di terapia sistemica, ed il 25% dei pazienti era HPV-16 positivo.

Con un follow-up minimo di 11,4 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati nel gruppo nivolumab rispetto alla terapia a scelta dello sperimentatore. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS sono mostrate nella Figura 21. I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 31.

**Figura 21. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (CA209141)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab		Terapia a scelta dello sperimentatore						
240	169	132	98	76	45	27	12	3
121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (eventi: 184/240), mediana e 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- ▲--- Terapia a scelta dello sperimentatore (eventi: 105/121), mediana e 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

**Tabella 31. Risultati di efficacia (CA209141)**

	nivolumab (n = 240)	terapia a scelta dello sperimentatore (n = 121)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (95% CI)		0,71 (0,55; 0,90)
p-value <sup>b</sup>		0,0048
Mediana (95% CI) (mesi)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasso (95% CI) a 18 mesi	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	<b>nivolumab (n = 240)</b>	<b>terapia a scelta dello sperimentatore (n = 121)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Eventi	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio		0,87
95% CI		(0,69; 1,11)
p-value		0,2597
Mediana (95% CI) (mesi)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
<b>Risposta obiettiva confermata<sup>c</sup></b>	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3, 18,3)	(2,4; 11,6)
Odds ratio (95% CI)		2,49 (1,07; 5,82)
Risposta completa (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Risposta parziale (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Malattia stabile (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>		
Mesi (intervallo)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
<b>Durata mediana della risposta</b>		
Mesi (intervallo)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

<sup>a</sup> Derivato da un modello a rischi proporzionali stratificato.

<sup>b</sup> Il P-value è derivato da un log-rank test stratificato in base alla precedente terapia con cetuximab; il corrispondente livello di significatività del limite di efficacia O'Brien-Fleming è 0,0227.

<sup>c</sup> Nel gruppo nivolumab c'erano due pazienti con CR e sette pazienti con PR che avevano una espressione tumorale di PD-L1 < 1%.

L'espressione tumorale quantificabile del PD-L1 è stata misurata nel 67% dei pazienti nel gruppo nivolumab e nell'82% dei pazienti nel gruppo di terapia a scelta dello sperimentatore. I livelli di espressione tumorale del PD-L1 erano bilanciati tra i due gruppi di trattamento (nivolumab vs terapia a scelta dello sperimentatore) ad ognuno dei livelli predefiniti di espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (55% vs 62%),  $\geq 5\%$  (34% vs 43%), o  $\geq 10\%$  (27% vs 34%).

I pazienti nel gruppo nivolumab con espressione tumorale del PD-L1 per tutti i livelli di espressione predefiniti hanno dimostrato di avere maggiore probabilità di aumento della sopravvivenza rispetto a quelli del gruppo di terapia a scelta dello sperimentatore. L'entità del beneficio in termini di OS è stata coerente per i livelli di espressione tumorale di PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  (vedere Tabella 32).

**Tabella 32. OS per espressione tumorale del PD-L1 (CA209141)**

Espressione del PD-L1	nivolumab	terapia a scelta dello sperimentatore	OS per espressione tumorale del PD-L1	
			Numero di eventi (numero di pazienti)	Hazard ratio non stratificato (95% CI)
< 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)

In una analisi esplorativa post-hoc condotta utilizzando un metodo non validato, l'espressione del PD-L1 sia sulle cellule tumorali che sulle cellule immunitarie associate al tumore (TAIC) è stata analizzata in relazione all'entità dell'effetto del trattamento con nivolumab rispetto alla terapia a scelta dello sperimentatore. Questa analisi ha mostrato che l'espressione del PD-L1 non solo sulle cellule tumorali ma anche sulle TAIC appare associata ad un beneficio con nivolumab rispetto alla terapia a

sceita dello sperimentatore (vedere Tabella 33). A causa del ridotto numero di pazienti nei sottogruppi, e della natura esplorativa dell'analisi, non si possono trarre conclusioni definitive da questi dati.

**Tabella 33. Efficacia per espressione del PD-L1 sulle cellule tumorali e sulle TAIC (CA209141)**

	OS mediana <sup>a</sup> (mesi) HR <sup>b</sup> (95% CI)		PFS mediana <sup>a</sup> (mesi) HR <sup>b</sup> (95% CI)		ORR (%) (95% CI) <sup>c</sup>	
	nivolumab	terapia a scelta dello sperimentatore	nivolumab	terapia a scelta dello sperimentatore	nivolumab	terapia a scelta dello sperimentatore
<b>PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC abbondanti<sup>d</sup></b> (61 nivolumab, 47 terapia a scelta dello sperimentatore)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
<b>PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rare<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 14 terapia a scelta dello sperimentatore)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
<b>PD-L1 &lt; 1%, PD-L1+ TAIC abbondanti<sup>d</sup></b> (43 nivolumab, 25 terapia a scelta dello sperimentatore)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
<b>PD-L1 &lt; 1%, PD-L1+ TAIC rare<sup>d</sup></b> (27 nivolumab, 10 terapia a scelta dello sperimentatore)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

<sup>a</sup> OS e PFS sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Hazard ratio in ciascun sottogruppo derivata da un modello di Cox a rischi proporzionali con il trattamento come unica covariata.

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza per ORR calcolato utilizzando il metodo Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> PD-L1+ TAIC nel microambiente tumorale sono state stimate qualitativamente, e caratterizzate come “numerose”, “intermedie”, e “rare” in base alle valutazioni di un patologo. I gruppi “numerose” e “intermedie” sono stati combinati per definire il gruppo “abbondanti”.

I pazienti con un sito primario di carcinoma orofaringeo come valutato dallo sperimentatore sono stati testati per HPV (determinato tramite immunohistochimica [IHC] p16). Il beneficio in termini di OS è stato osservato indipendentemente dallo stato di HPV (HPV-positivo: HR = 0,63; 95% CI: 0,38; 1,04, HPV-negativo: HR = 0,64; 95% CI: 0,40; 1,03, e HPV-non noto: HR = 0,78; 95% CI: 0,55; 1,10).

Gli esiti riportati dai pazienti (PROs) sono stati valutati usando l'EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, e l'EQ-5D a 3 livelli. Oltre 15 settimane di follow-up, i pazienti trattati con nivolumab hanno mostrato PROs stabili, mentre quelli assegnati alla terapia a scelta dello sperimentatore hanno mostrato riduzioni significative della funzionalità (ad es., fisica, di ruolo, sociale) e dello stato di salute, così come un incremento della sintomatologia (ad es., stanchezza, dispnea, riduzione dell'appetito, dolore, problemi sensoriali, problemi di contatto sociale). I dati dei PRO devono essere interpretati nel contesto di un disegno dello studio in aperto e pertanto considerati con cautela.

## Carcinoma uroteliale

### Trattamento del carcinoma uroteliale avanzato

#### Studio di fase 2 in aperto (CA209275)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg come agente singolo per il trattamento di pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico sono state valutate in uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a braccio singolo (CA209275).

Lo studio ha incluso pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) che avevano presentato progressione di malattia durante o dopo chemioterapia a base di platino per malattia avanzata o metastatica o che avevano presentato progressione di malattia nei primi 12 mesi di una chemioterapia neoadiuvante o adiuvante a base di platino. I pazienti avevano un punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1 e sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. I pazienti con metastasi cerebrali attive o metastasi leptomeningee, malattia autoimmune attiva, o pazienti affetti da condizioni mediche che richiedevano un'immunosoppressione sistemica sono stati esclusi dallo studio. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi epatiche che avevano ricevuto 2 o più linee precedenti di chemioterapia.

Sono stati valutabili per l'efficacia, un totale di 270 pazienti che avevano ricevuto nivolumab somministrato per via endovenosa, mediante infusione della durata di 60 minuti, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane con un follow-up minimo di 8,3 mesi. Il trattamento era continuato fino a che si osservava un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non era più tollerato. Le prime rivalutazioni del tumore, erano condotte 8 settimane dopo l'inizio del trattamento, e continuate successivamente ogni 8 settimane fino alla settimana 48 e poi ogni 12 settimane fino a progressione della malattia o interruzione del trattamento, quale delle due evenienze si verificava più tardi. Le rivalutazioni del tumore continuavano dopo l'interruzione del trattamento nei pazienti che interrompevano il trattamento per ragioni diverse dalla progressione. Il trattamento oltre la progressione iniziale di malattia definita su valutazione dello sperimentatore secondo i RECIST, versione 1.1 era permesso se, a giudizio dello sperimentatore, il paziente aveva beneficio clinico, non aveva una progressione rapida e riusciva a tollerare il farmaco in studio. La misura primaria di efficacia era l'ORR come determinato dal BICR. Misure di efficacia aggiuntive erano la durata della risposta, la PFS e l'OS.

L'età mediana era pari a 66 anni (intervallo: da 38 a 90) con il 55% di pazienti di età  $\geq 65$  anni ed il 14% di età  $\geq 75$  anni. La maggioranza dei pazienti era di razza bianca (86%) e di sesso maschile (78%). Il punteggio di performance ECOG al basale era 0 (54%) o 1 (46%).

**Tabella 34. Risultati di efficacia (CA209275)<sup>a</sup>**

	<b>nivolumab (n = 270)</b>
<b>Risposta obiettiva confermata</b>	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Risposta completa (CR)	8 (3,0%)
Risposta parziale (PR)	46 (17,0%)
Malattia stabile (SD)	60 (22,2%)
<b>Durata mediana della risposta<sup>b</sup></b>	
Mesi (intervallo)	10,4 (1,9 <sup>+</sup> -12,0 <sup>+</sup> )
<b>Tempo mediano alla risposta</b>	
Mesi (intervallo)	1,9 (1,6; 7,2)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>	
Eventi (%)	216 (80)
Mediana (95% CI) mesi	2,0 (1,9; 2,6)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	26,1 (20,9; 31,5)

	<b>nivolumab (n = 270)</b>	
<b>Sopravvivenza globale<sup>c</sup></b>		
Eventi (%)	154 (57)	
Mediana (95% CI) mesi	8,6 (6,05; 11,27)	
Tasso (95% CI) a 12 mesi	41,0 (34,8; 47,1)	
<b>Livello di espressione tumorale del PD-L1</b>		
	<b>&lt; 1%</b>	<b>≥ 1%</b>
<b>Risposta obiettiva confermata (95% CI)</b>	16% (10,3; 22,7) n = 146	25% (17,7; 33,6) n = 124
<b>Durata mediana della risposta Mesi (intervallo)</b>	10,4 (3,7; 12,0 <sup>+</sup> )	Non raggiunto (1,9 <sup>+</sup> ; 12,0 <sup>+</sup> )
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>		
Mediana (95% CI) mesi	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Mediana (95% CI) mesi	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

“+” denota un'osservazione censurata.

<sup>a</sup> Follow-up mediano 11,5 mesi.

<sup>b</sup> Dati instabili a causa della durata limitata della risposta.

<sup>c</sup> Include 4 morti farmaco-correlate: 1 polmonite, 1 insufficienza respiratoria acuta, 1 insufficienza respiratoria, ed 1 insufficienza cardiovascolare.

NE: non stimabile

I risultati di un'analisi esplorativa post-hoc, indicano che in pazienti con bassa (ad es. <1%) fino ad assente espressione tumorale del PD-L1, altre caratteristiche del paziente (ad es. metastasi epatiche, metastasi viscerali, emoglobina al basale <10g/dL e punteggio di performance ECOG = 1) possono contribuire al risultato clinico.

#### Studio di fase 1/2 in aperto (CA209032)

Lo studio CA209032 era uno studio di fase 1/2 in aperto multi-coorte che includeva una coorte di 78 pazienti (inclusi 18 soggetti che erano andati incontro a crossover pianificato con l'associazione nivolumab 3 mg/kg più ipilimumab 1 mg/kg) con criteri di inclusione simili a quelli dello studio CA209275 trattati con 3 mg/kg di nivolumab in monoterapia per carcinoma uroteliale. Con un follow-up minimo di 9 mesi, l'ORR confermato come valutato dallo sperimentatore era del 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). La durata mediana della risposta non era stata raggiunta (intervallo: 4,4-16,6<sup>+</sup> mesi). L'OS mediana era di 9,7 mesi (95% CI: 7,26; 16,16) ed il tasso di OS stimato era del 69,2% (CI: 57,7; 78,2) a 6 mesi e 45,6% (CI: 34,2; 56,3) a 12 mesi.

#### Trattamento adiuvante del carcinoma uroteliale

##### Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab adiuvante vs placebo (CA209274)

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del carcinoma uroteliale sono state valutate in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (CA209274). Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) che erano stati sottoposti a resezione completa del carcinoma uroteliale muscolo invasivo (MIUC) che originava a livello della vescica o del tratto urinario superiore (pelve renale o uretere) e sono ad alto rischio di recidiva. I criteri di stadiazione patologica del MIUC in base ai quali si definiscono i pazienti ad alto rischio erano ypT2-ypT4a o ypN<sup>+</sup> per pazienti adulti che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, e pT3-pT4a o pN<sup>+</sup> per pazienti adulti che non avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e non erano eleggibili o rifiutavano la chemioterapia adiuvante con cisplatino. Lo studio ha incluso pazienti indipendentemente dal loro

status di PD-L1, che avevano un punteggio di performance status secondo ECOG di 0 o 1 (un ECOG PS di 2 era consentito per pazienti inelleggibili alla chemioterapia neoadiuvante con cisplatino). L'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Lo studio ha escluso pazienti con malattia autoimmune attiva, nota o sospetta, pazienti che erano stati trattati con qualsiasi chemioterapia, terapia radiante, farmaci biologici per un tumore, terapia intravesicale, o terapia sperimentale entro 28 giorni dalla prima somministrazione del trattamento in studio.

Un totale di 709 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab 240 mg (n = 353) ogni 2 settimane o placebo (n = 356) ogni 2 settimane fino a recidiva o tossicità inaccettabile per una durata massima del trattamento di 1 anno. Tra questi, 282 pazienti avevano espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , 140 nel braccio nivolumab e 142 nel braccio placebo. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato patologico dei linfonodi (N+ vs N0/x con < 10 linfonodi rimossi vs N0 con  $\geq 10$  linfonodi rimossi), espressione tumorale del PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs < 1%/indeterminato), ed uso di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino. Le valutazioni del tumore tramite diagnostica per immagini dovevano essere effettuate ogni 12 settimane dalla data della prima dose fino alla settimana 96, quindi ogni 16 settimane dalla settimana 96 alla settimana 160, poi ogni 24 settimane fino a recidiva nel tratto non-uroteliale o interruzione del trattamento (quale delle due si verificava più tardi) per un massimo di 5 anni. Le misure primarie di efficacia erano la sopravvivenza libera da malattia (DFS) in tutti i pazienti randomizzati e la DFS nei pazienti randomizzati con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ . La DFS era definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data della prima recidiva documentata valutata dallo sperimentatore (tratto uroteliale locale, tratto non uroteliale locale o a distanza), o decesso (da qualsiasi causa), quale si verificava prima. Le misure secondarie di efficacia includevano la sopravvivenza globale (OS).

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , l'età mediana era pari a 66 anni (intervallo: 34 - 92 anni), il 76% erano maschi ed il 76% erano di razza bianca. L'82% presentava un carcinoma della vescica muscolo invasivo (MIBC), il 18% presentava un carcinoma del tratto uroteliale superiore (UTUC) (pelvi renale ed uretere), il 42% dei pazienti aveva ricevuto precedente cisplatino nel setting neoadiuvante, il 45% dei pazienti erano N+ alla resezione completa, i pazienti avevano un punteggio di performance ECOG di 0 (61%), 1 (37%), o 2 (2%), ed il 7% dei pazienti aveva un livello di emoglobina < 10 g/dL.

All'analisi primaria ad interim pre-specificata nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (follow-up minimo di 6,3 mesi e follow-up mediano di 22,1 mesi per il braccio nivolumab), lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DFS per i pazienti randomizzati nel braccio nivolumab rispetto al placebo. La DFS mediana valutata dallo sperimentatore non è stata raggiunta (95% CI: 21,19; N.R.) per nivolumab rispetto a 8,41 mesi (95% CI: 5,59; 21,19) per il placebo, HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-value = 0,0005. L'analisi primaria della DFS includeva dati censurati per nuovi trattamenti anti-cancro. I risultati della DFS con e senza dati censurati per nuovi trattamenti anti-cancro erano coerenti.

In una analisi descrittiva aggiornata della DFS nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (follow-up minimo di 11,4 mesi e follow-up mediano di 25,5 mesi per il braccio nivolumab), il miglioramento della DFS è stato confermato.

I risultati di efficacia dall'analisi descrittiva aggiornata sono mostrati nella Tabella 35 e Figura 22.

**Tabella 35. Risultati di efficacia in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209274)**

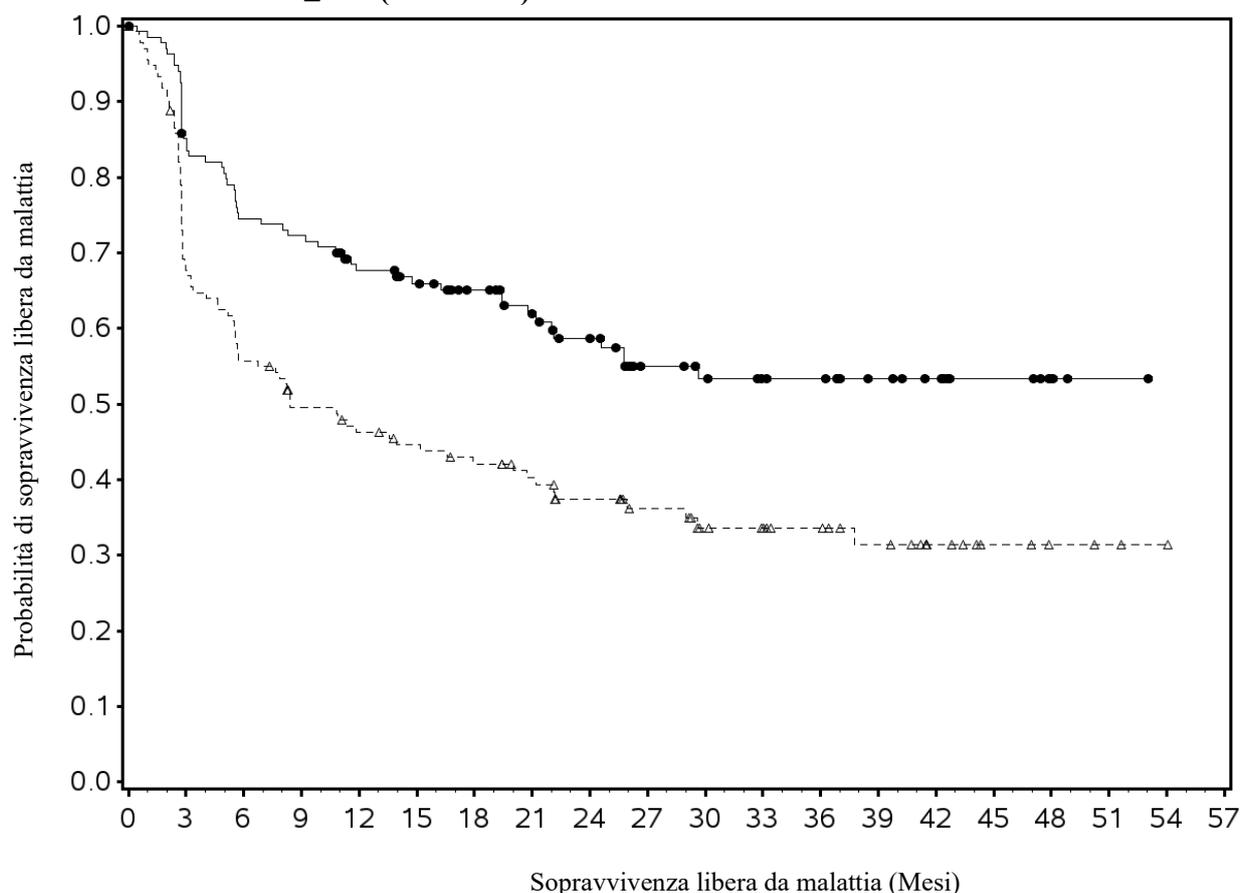
	<b>nivolumab</b> (n = 140)	<b>placebo</b> (n = 142)
<b>Sopravvivenza libera da malattia</b>		
Follow-up minimo 11,4 mesi		
Eventi (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>b</sup>	NR (22,11; NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NR: non raggiunto, NE: non quantificabile.

<sup>a</sup> Modello di Cox stratificato a rischi proporzionali. L'Hazard Ratio è nivolumab rispetto al placebo.

<sup>b</sup> Basata sulle stime di Kaplan-Meier.

**Figura 22. Curve di Kaplan-Meier della DFS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209274)**



Numero di soggetti a rischio

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (eventi: 85/142), mediana e 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— Nivolumab (eventi: 56/140), mediana e 95% CI: N.A. (22,11; N.A.)

Follow-up minimo di 11,4 mesi

Analisi descrittive esploratorie per sottogruppi pre-specificate sono state effettuate in pazienti sulla base del precedente trattamento con cisplatino nel setting neoadiuvante.

Nel sottogruppo di pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  che avevano ricevuto precedente cisplatino nel setting neoadiuvante (n = 118), l'HR per la DFS era 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64) con una DFS mediana non raggiunta e 8,41 mesi per il braccio nivolumab e per il placebo, rispettivamente. Nel sottogruppo di pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  che non avevano ricevuto precedente cisplatino nel setting neoadiuvante (n = 164), l'HR per la DFS era 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08) con una DFS mediana di 29,67 e 11,37 mesi per il braccio nivolumab e per il placebo, rispettivamente.

#### *Carcinoma del colon-retto dMMR o MSI-H*

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 3 mg/kg in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg per il trattamento del CRC metastatico dMMR o MSI-H sono state valutate in uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a singolo braccio (CA209142).

Lo studio includeva pazienti (di età pari o superiore a 18 anni) con status dMMR o MSI-H determinato localmente, che avevano manifestato progressione durante, dopo, oppure erano intolleranti ad una precedente terapia con fluoropirimidina ed oxaliplatino o irinotecano. I pazienti che avevano ricevuto il precedente trattamento più recente nel contesto adiuvante dovevano avere progredito durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. I pazienti avevano punteggio di performance ECOG di 0 o 1 e sono stati arruolati indipendentemente dallo stato PD-L1 del tumore. I pazienti con metastasi cerebrali attive, malattia autoimmune attiva, o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica sono stati esclusi dallo studio.

Un totale di 119 pazienti sono stati trattati con nivolumab 3 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 60 minuti, in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 90 minuti ogni 3 settimane per 4 dosi, seguiti da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane. Il trattamento è stato continuato fino a che si osservava beneficio clinico o fino a che il trattamento non era più tollerato. La rivalutazione tumorale è stata condotta ogni 6 settimane per le prime 24 settimane, e successivamente ogni 12 settimane in accordo ai criteri RECIST versione 1.1. L'outcome primario era l'ORR valutata dallo sperimentatore. Gli outcome secondari erano l'ORR valutata da BICR e il tasso di controllo della malattia. L'analisi dell'ORR includeva la durata ed il tempo alla risposta. Outcome esploratori erano PFS ed OS.

L'età mediana era pari a 58 anni (intervallo: 21-88) con il 32% dei pazienti di età  $\geq 65$  anni ed il 9% di età  $\geq 75$  anni, il 59% dei pazienti maschi ed il 92% di razza bianca. Il punteggio di performance ECOG al basale era 0 (45%) o 1 (55%), il 25% dei pazienti aveva mutazioni BRAF, il 37% aveva mutazioni KRAS, ed il 12% non presentava mutazioni note. Dei 119 pazienti trattati, 109 avevano ricevuto precedente chemioterapia a base di fluoropirimidina nel setting metastatico e 9 nel setting adiuvante. Prima dell'arruolamento nello studio, dei 119 pazienti trattati, 118 (99%) avevano ricevuto fluorouracile, 111 (93%) avevano ricevuto oxaliplatino, 87 (73%) avevano ricevuto irinotecan come parte di precedenti terapie; 82 (69%) avevano ricevuto precedente trattamento con fluoropirimidina, oxaliplatino ed irinotecan. Il 23%, 36%, 24%, e 16% avevano ricevuto 1, 2, 3, o 4 o più precedenti terapie, rispettivamente, ed il 29% dei pazienti aveva ricevuto un inibitore EGFR.

I risultati di efficacia (follow-up minimo 46,9 mesi; follow-up mediano 51,1 mesi) sono mostrati nella Tabella 36.

**Tabella 36. Risultati di efficacia (CA209142)\***

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 119)</b>
<b>Risposta obiettiva confermata, n (%)</b>	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Risposta completa (CR), n (%)	15 (12,6)
Risposta parziale (PR), n (%)	62 (52,1)
Malattia stabile (SD), n (%)	25 (21,0)
<b>Durata della risposta</b>	
Mediana (intervallo) in mesi	NR (1,4; 58,0+)
<b>Tempo mediano alla risposta</b>	
Mesi (intervallo)	2,8 (1,1; 37,1)

\* in base alla valutazione dello sperimentatore

“+” denota un’osservazione censurata

NR = non raggiunto

L’ORR valutata da BICR è stata del 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), incluso un tasso di CR del 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), un tasso di PR del 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) e stabilità di malattia riportata nel 22,7% dei casi. Le valutazioni da BICR erano in genere coerenti con la valutazione dello sperimentatore. Le risposte confermate sono state osservate indipendentemente dallo stato della mutazione BRAF o KRAS e dai livelli di espressione tumorale di PD-L1.

Dei 119 pazienti, 11 (9,2%) erano di età  $\geq 75$  anni. L’ORR valutata dallo sperimentatore nei pazienti di età  $\geq 75$  anni era 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

#### *Carcinoma a cellule squamose dell'esofago*

##### Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in monoterapia in pazienti precedentemente trattati (ONO-4538-24/ CA209473)

La sicurezza ed efficacia di nivolumab 240 mg in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule squamose dell’esofago (OSCC) non resecabile avanzato, ricorrente o metastatico sono state valutate in uno studio di fase 3 (ONO-4538-24/CA209473) in aperto, randomizzato attivo-controllato. Lo studio includeva pazienti adulti (di età pari o superiore a 20 anni) che erano refrattari o intolleranti ad almeno un regime di combinazione basato da fluoropirimidina e platino, e pazienti erano arruolati indipendentemente dal livello di espressione tumorale del PD-L1. Pazienti che erano refrattari o intolleranti alla terapia con taxani, avevano metastasi cerebrali che erano sintomatiche o richiedevano trattamento, avevano malattia autoimmune attiva, condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica, e pazienti con apparente tumore invasivo degli organi situati in adiacenza all’esofago (es. l’aorta o il tratto respiratorio), sono stati esclusi dallo studio.

Un totale di 419 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere nivolumab 240 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane (n = 210) o terapia a scelta dello sperimentatore di chemioterapia con taxani: o docetaxel (n = 65) 75 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa ogni 3 settimane, o paclitaxel (n = 144) 100 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa una volta a settimana per 6 settimane seguito da una settimana di sospensione. La popolazione randomizzata è stata stratificata per località (Giappone vs resto del mondo), numero di organi con metastasi ( $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ) e per espressione tumorale PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o indeterminato). Il trattamento è stato continuato fino a progressione della malattia, valutata dallo sperimentatore in accordo ai RECIST versione 1.1, o tossicità inaccettabile. Le valutazioni del tumore sono state condotte ogni 6 settimane per 1 anno, e successivamente ogni 12 settimane. Il trattamento oltre la progressione iniziale valutata dallo sperimentatore è stato permesso in pazienti che ricevevano nivolumab senza progressione rapida, beneficio valutato dallo sperimentatore, tolleranza al trattamento, punteggio di performance stabile, e per i quali il trattamento oltre la progressione non avrebbe ritardato un intervento imminente per prevenire gravi complicanze associate alla progressione della malattia (es. metastasi cerebrali). La misura primaria di efficacia era l’ OS. Le misure secondarie di efficacia erano la ORR e la PFS valutati dallo sperimentatore. Sono state condotte ulteriori analisi di sottogruppi prespecificati per valutare

l'efficacia in funzione della espressione tumorale di PD-L1 a livelli predefiniti di 1%. L'espressione tumorale PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 65 anni (intervallo: 33-87), 53% di età  $\geq 65$  anni, 10% di età  $\geq 75$  anni, 87% di sesso maschile, 96% di razza asiatica e 4% di razza bianca. ECOG punteggio di performance era 0 (50%) o 1 (50%).

Con un follow-up minimo di 17,6 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti randomizzati con nivolumab rispetto alla chemioterapia con taxani scelta dallo sperimentatore. I risultati di efficacia sono mostrati in Tabella 37 e Figura 23.

Una percentuale più alta di pazienti è deceduta entro i primi 2,5 mesi nel braccio nivolumab (32/210, 15,2%) rispetto al braccio con chemioterapia (15/209, 7,2%). Non è stato possibile identificare alcun fattore specifico associato a morti premature.

**Tabella 37. Risultati di efficacia (ONO-4538-24/CA209473)**

	<b>nivolumab (n = 210)</b>	<b>terapia a scelta dello sperimentatore (n = 209)</b>
<b>Sopravvivenza globale<sup>a</sup></b>		
Eventi	160 (76%)	173 (83%)
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0,77 (0,62, 0,96)	
p-value <sup>c</sup>	0,0189	
Mediana (95% CI) (mesi)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>d,e</sup></b>		
(95% CI)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Risposta completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Risposta parziale	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilità di malattia	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Durata mediana della risposta (95% CI) (mesi)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>a</sup></b>		
Eventi	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (95% CI) (mesi)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	1,1 (0,9; 1,3)	

<sup>a</sup> Basato su un'analisi ITT.

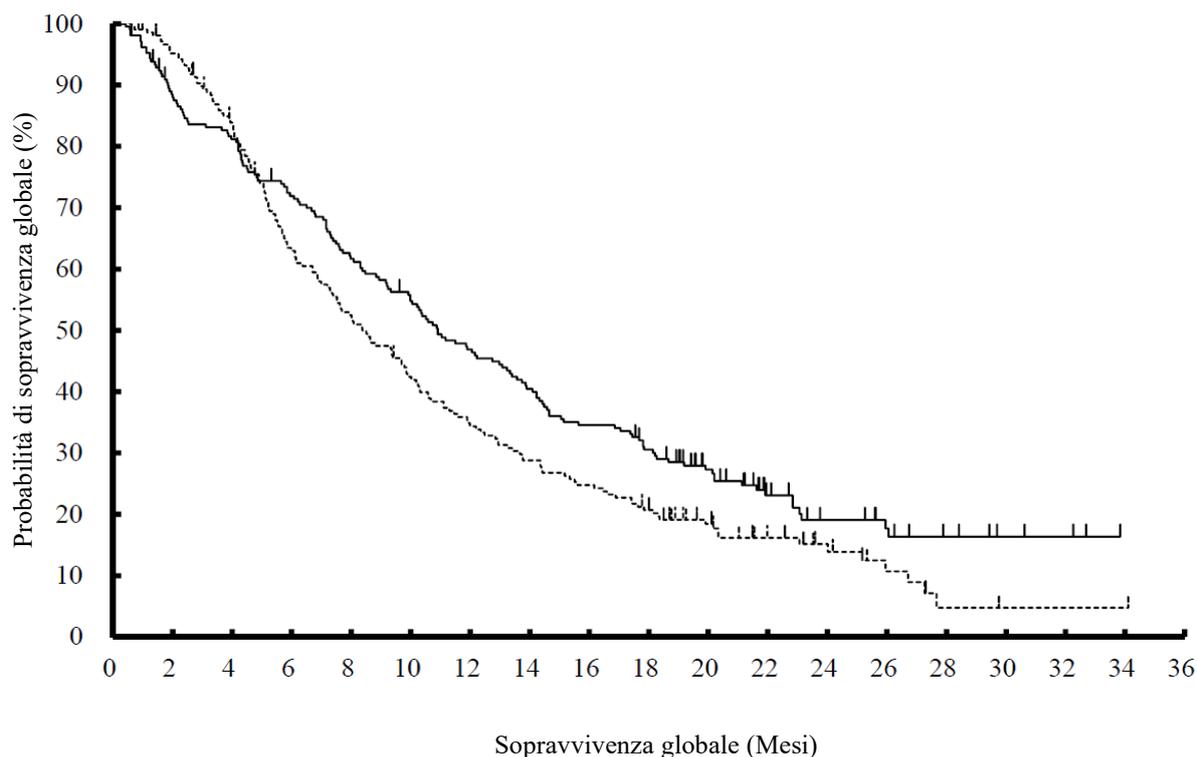
<sup>b</sup> Basato su un modello a rischi proporzionali stratificato

<sup>c</sup> Basato su un log-rank test stratificato.

<sup>d</sup> Basato su un'analisi Response Evaluable Set (RES), n=171 nel gruppo nivolumab e n=158 nel gruppo scelto dallo sperimentatore.

<sup>e</sup> Non significativo, p-value 0,6323.

**Figura 23. Curve di Kaplan-Meier per l'OS (ONO-4538-24/CA209473)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab

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

Terapia a scelta dello sperimentatore

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

———— Nivolumab    - - - - - Terapia a scelta dello sperimentatore

Dei 419 pazienti, il 48% aveva un'espressione tumorale PD-L1  $\geq 1\%$ . Il restante 52% dei pazienti aveva un'espressione tumorale PD-L1  $< 1\%$ . L'hazard ratio (HR) per l'OS era 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94) con sopravvivenza mediana di 10,9 e 8,1 mesi per i bracci nivolumab e chemioterapia con taxani scelta dallo sperimentatore, rispettivamente, nel sottogruppo tumorale PD-L1 positivo. Nel sottogruppo OSCC tumorale PD-L1 negativo, la HR per l'OS era 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14) con sopravvivenza mediana di 10,9 e 9,3 mesi per i bracci nivolumab e chemioterapia, rispettivamente.

Studio randomizzato di fase 3 di nivolumab in associazione ad ipilimumab vs chemioterapia e nivolumab in associazione a chemioterapia vs chemioterapia come trattamento di prima linea (CA209648)

La sicurezza ed efficacia di nivolumab in associazione ad ipilimumab e nivolumab in associazione a chemioterapia sono state valutate in uno studio randomizzato, con controllo attivo, in aperto (CA209648). Lo studio ha incluso pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con OSCC precedentemente non trattato, non reseccabile avanzato, ricorrente o metastatico. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del tumore e l'espressione tumorale del PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Era richiesto che i pazienti avessero carcinoma a cellule squamose o carcinoma a cellule adenosquamose dell'esofago, non suscettibile di chemioradiazione e/o chirurgia. Una precedente chemioterapia, radioterapia o chemioradioterapia adiuvante, neoadiuvante o definitiva era permessa se parte di un regime ad intento curativo prima dell'arruolamento nello studio. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano un punteggio di performance al basale  $\geq 2$ , metastasi cerebrali sintomatiche, malattia autoimmune attiva, che usavano corticosteroidi o immunosoppressori sistemici, o pazienti ad alto rischio di sanguinamento o fistola causata dall'apparente invasione da parte del tumore degli organi adiacenti al tumore esofageo. La randomizzazione è stata stratificata per espressione tumorale del PD-L1 ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o

indeterminato), regione (Asia orientale vs resto dell'Asia vs resto del mondo), punteggio di performance status secondo ECOG (0 vs 1), e numero di organi con metastasi ( $\leq 1$  vs  $\geq 2$ ).

Un totale di 970 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab in associazione ad ipilimumab, (n = 325), nivolumab in associazione a chemioterapia (n = 321), o chemioterapia (n = 324). Di questi, 473 pazienti avevano espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , 158 nel braccio nivolumab più ipilimumab, 158 nel braccio nivolumab più chemioterapia, e 157 nel braccio chemioterapia. I pazienti nel braccio nivolumab più ipilimumab hanno ricevuto nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane, ed i pazienti nel braccio nivolumab più chemioterapia hanno ricevuto nivolumab 240 mg ogni 2 settimane nei giorni 1 e 15, fluorouracile 800 mg/m<sup>2</sup>/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5 (per 5 giorni), e cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa il giorno 1 (di un ciclo di 4 settimane). I pazienti nel braccio chemioterapia hanno ricevuto fluorouracile 800 mg/m<sup>2</sup>/die per via endovenosa nei giorni da 1 a 5 (per 5 giorni), e cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa il giorno 1 (di un ciclo di 4 settimane). Il trattamento è continuato fino a progressione, tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi. Ai pazienti nel braccio nivolumab più ipilimumab che avevano interrotto la terapia di associazione a causa di una reazione avversa attribuita ad ipilimumab era permesso di continuare con nivolumab come agente singolo. Ai pazienti nel braccio nivolumab più chemioterapia nei quali fluorouracile e/o cisplatino erano stati interrotti, era permesso di continuare con gli altri componenti del regime di trattamento.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ , l'età mediana era 63 anni (intervallo: 26-85), l'8,2% dei pazienti avevano età  $\geq 75$  anni, l'81,8% erano maschi, il 73,1% erano di razza asiatica, ed il 23,3% erano di razza bianca. I pazienti avevano conferma istologica di carcinoma a cellule squamose (98,9%) o carcinoma a cellule adenosquamose (1,1%) dell'esofago. Il punteggio di performance status secondo ECOG al basale era 0 (45,2%) o 1 (54,8%).

#### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab vs chemioterapia*

Le misure primarie di efficacia erano la PFS (da BICR) e l'OS valutate in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ . Gli endpoint secondari in base ai test gerarchici pre-specificati includevano OS, PFS (da BICR) ed ORR (da BICR) in tutti i pazienti randomizzati. Le valutazioni del tumore in base ai RECIST v1.1 erano condotte ogni 6 settimane fino alla settimana 48 inclusa, quindi ogni 12 settimane.

All'analisi primaria pre-specificata, con un follow-up minimo di 13,1 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ . I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 38.

**Tabella 38. Risultati di efficacia nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 158)</b>	<b>chemioterapia<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (98,6% CI) <sup>b</sup>		0,64 (0,46; 0,90)
p-value <sup>c</sup>		0,0010
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasso (95% CI) a 12 mesi <sup>d</sup>	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 158)</b>	<b>chemioterapia<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>e</sup></b>		
Eventi	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (98,5% CI) <sup>b</sup>		1,02 (0,73; 1,43)
p-value <sup>c</sup>		0,8958
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasso (95% CI) a 12 mesi <sup>d</sup>	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
<b>Tasso complessivo di risposta, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Risposta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Risposta parziale	28 (17,7)	23 (14,6)
<b>Durata della risposta<sup>e</sup></b>		
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervallo	1,4 <sup>+</sup> ; 34,5 <sup>+</sup>	1,4 <sup>+</sup> ; 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluorouracile e cisplatino.

<sup>b</sup> Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>c</sup> Basato su un 2-sided log-rank test stratificato.

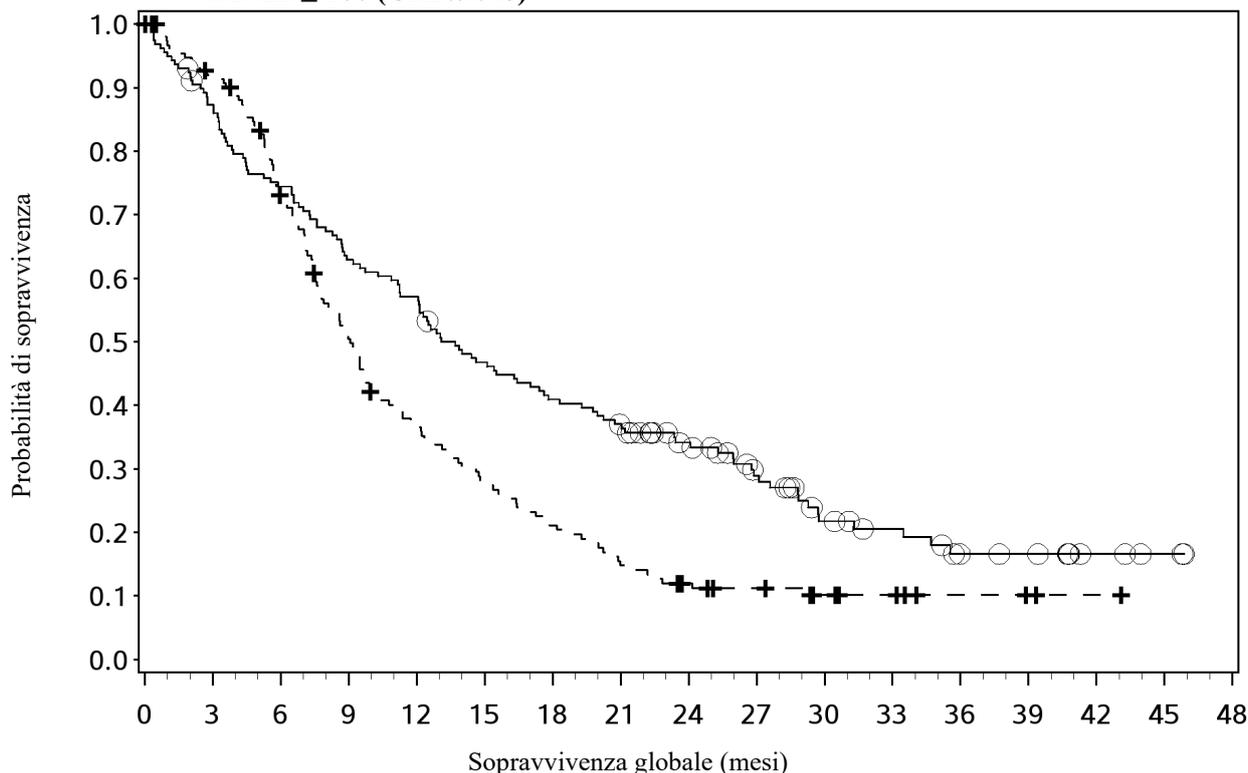
<sup>d</sup> Basata sulle stime di Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Valutata da BICR.

Ad un'analisi descrittiva aggiornata con un follow-up minimo di 20 mesi, i miglioramenti dell'OS erano coerenti con l'analisi primaria. L'OS mediana era di 13,70 mesi (95% CI: 11,24; 17,41) per nivolumab più ipilimumab vs 9,07 mesi (95% CI: 7,69; 10,02) per la chemioterapia (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). La PFS mediana era di 4,04 mesi (95% CI: 2,40; 4,93) per nivolumab più ipilimumab vs 4,44 mesi (95% CI: 2,89; 5,82) per la chemioterapia (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). L'ORR era 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) per nivolumab più ipilimumab vs 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) per la chemioterapia.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS con un follow-up minimo di 20 mesi sono mostrate nella Figura 24.

**Figura 24. Curve di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Chemioterapia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (eventi: 119/158), mediana e 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Chemioterapia (eventi: 130/157), mediana e 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Sulla base del cut-off dei dati al 23 agosto 2021, follow-up minimo di 20 mesi

#### *Nivolumab in associazione a chemioterapia vs chemioterapia*

Le misure primarie di efficacia erano la PFS (da BICR) e l'OS valutate in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ . Gli endpoint secondari in base ai test gerarchici pre-specificati includevano OS, PFS (da BICR) ed ORR (da BICR) in tutti i pazienti randomizzati. Le valutazioni del tumore in base ai RECIST v1.1 erano condotte ogni 6 settimane fino alla settimana 48 inclusa, quindi ogni 12 settimane.

All'analisi primaria pre-specificata, con un follow-up minimo di 12,9 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$ . I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 39.

**Tabella 39. Risultati di efficacia nei pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq$  1% (CA209648)**

	<b>nivolumab + chemioterapia (n = 158)</b>	<b>chemioterapia<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (99,5% CI) <sup>b</sup>		0,54 (0,37; 0,80)
p-value <sup>c</sup>		<0,0001
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasso (95% CI) a 12 mesi <sup>d</sup>	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>e</sup></b>		
Eventi	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (98,5% CI) <sup>b</sup>		0,65 (0,46; 0,92)
p-value <sup>c</sup>		0,0023
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasso (95% CI) a 12 mesi <sup>d</sup>	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
<b>Tasso complessivo di risposta, n (%)<sup>e</sup></b>		
	84 (53,2)	31 (19,7)
(95% CI)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Risposta completa	26 (16,5)	8 (5,1)
Risposta parziale	58 (36,7)	23 (14,6)
<b>Durata della risposta<sup>e</sup></b>		
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>d</sup>	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervallo	1,4 <sup>+</sup> ; 34,6	1,4 <sup>+</sup> ; 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluorouracile e cisplatino.

<sup>b</sup> Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>c</sup> Basato su un 2-sided log-rank test stratificato.

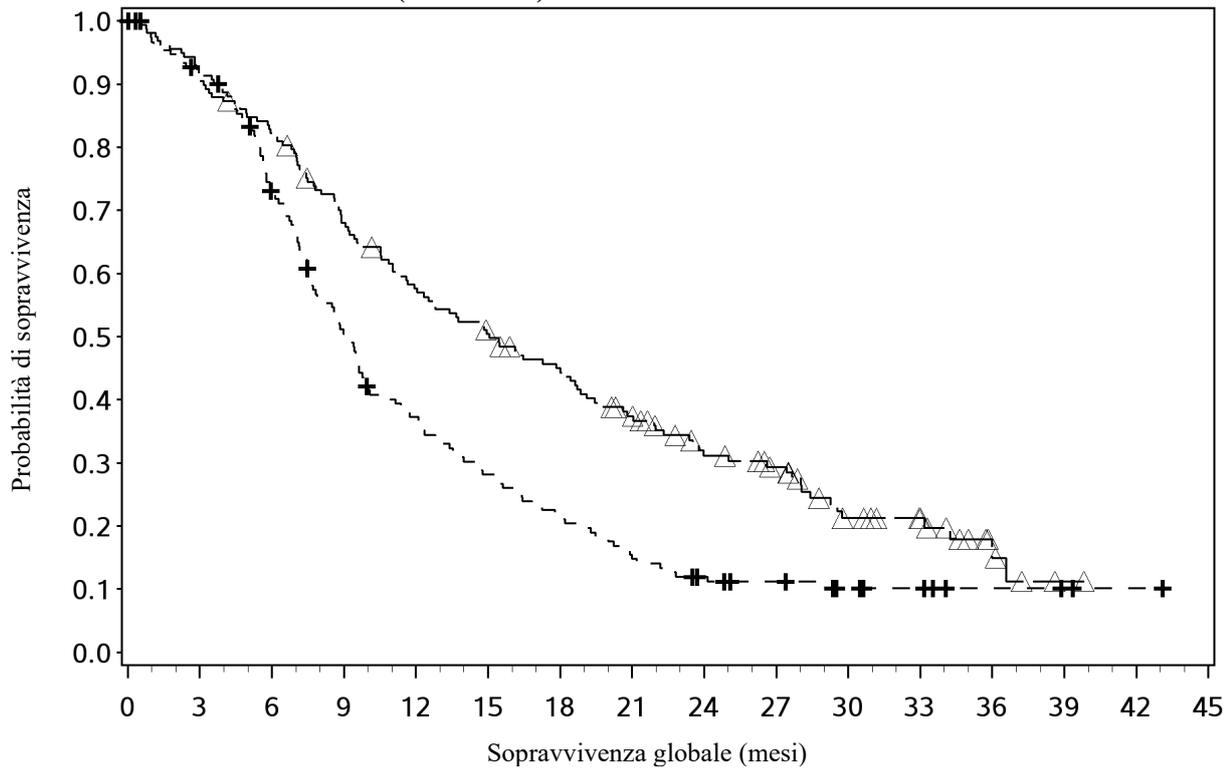
<sup>d</sup> Basata sulle stime di Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Valutata da BICR.

Ad un'analisi descrittiva aggiornata con un follow-up minimo di 20 mesi, i miglioramenti dell'OS erano coerenti con l'analisi primaria. L'OS mediana era di 15,05 mesi (95% CI: 11,93; 18,63) per nivolumab più chemioterapia vs 9,07 mesi (95% CI: 7,69; 10,02) per la chemioterapia (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). La PFS mediana era di 6,93 mesi (95% CI: 5,68; 8,35) per nivolumab più chemioterapia vs 4,44 mesi (95% CI: 2,89; 5,82) per la chemioterapia (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). L'ORR era 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) per nivolumab più chemioterapia vs 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) per la chemioterapia.

Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS con un follow-up minimo di 20 mesi sono mostrate nelle Figure 25 e 26.

**Figura 25. Curve di Kaplan-Meier dell'OS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Chemioterapia

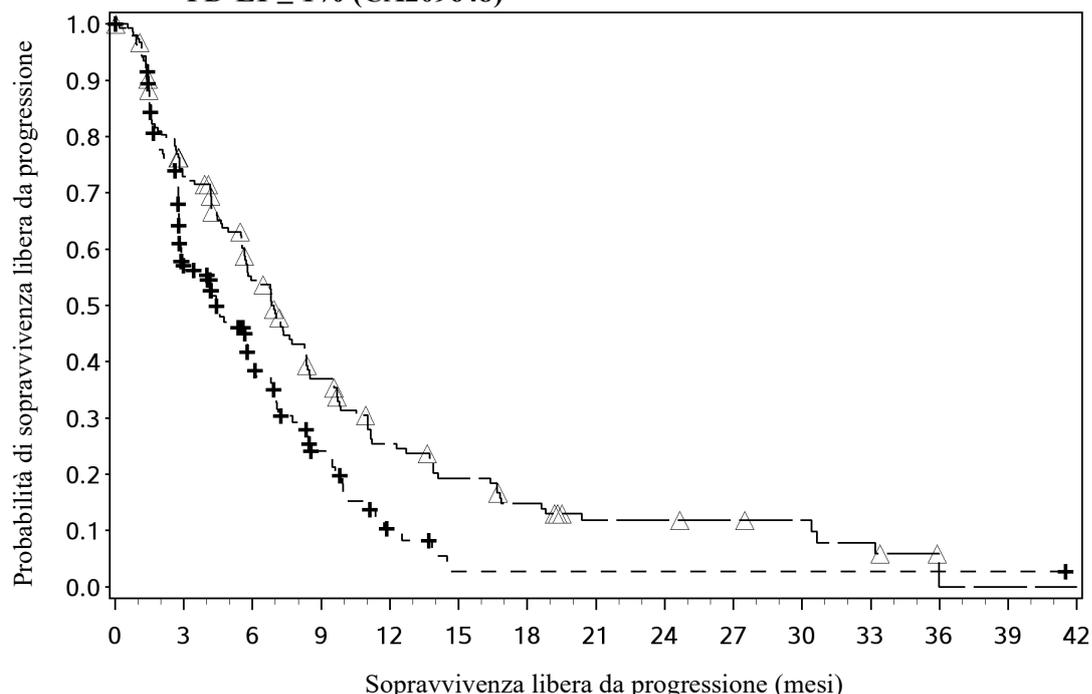
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chemioterapia (eventi: 118/158), mediana e 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Chemioterapia (eventi: 130/157), mediana e 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Sulla base del cut-off dei dati al 23 agosto 2021, follow-up minimo di 20 mesi

**Figura 26. Curve di Kaplan-Meier della PFS in pazienti con espressione tumorale del PD-L1  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Chemioterapia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + chemioterapia (eventi: 123/158), mediana e 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Chemioterapia (eventi: 101/157), mediana e 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Sulla base del cut-off dei dati al 23 agosto 2021, follow-up minimo di 20 mesi

#### *Trattamento adiuvante del cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea*

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab in monoterapia per il trattamento adiuvante del cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea sono state valutate in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco (CA209577). Lo studio includeva pazienti adulti che avevano ricevuto CRT, seguita da resezione chirurgica completa del carcinoma entro le 16 settimane precedenti la randomizzazione, e che avevano una malattia patologica residua come confermata dallo sperimentatore, con almeno ypN1 oppure ypT1. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con punteggio di performance  $\geq 2$ , che non avevano ricevuto una concomitante CRT prima della chirurgia, con malattia resecabile allo stadio IV, malattia autoimmune attiva o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dall'espressione tumorale del PD-L1.

Un totale di 794 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere nivolumab 240 mg ( $n = 532$ ) o placebo ( $n = 262$ ). I pazienti hanno ricevuto nivolumab somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 2 settimane per 16 settimane, seguito da nivolumab 480 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti ogni 4 settimane a partire dalla settimana 17. I pazienti hanno ricevuto placebo mediante infusione della durata di 30 minuti con lo stesso schema di dosaggio usato per nivolumab. La popolazione randomizzata è stata stratificata in base allo stato PD-L1 del tumore ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o indeterminato o non valutabile), allo stato linfonodale patologico (positivo  $\geq$  ypN1 vs ypN0 negativo), ed alla istologia (squamosa vs adenocarcinoma). Il trattamento è stato continuato fino a recidiva di malattia, tossicità inaccettabile o fino a 1 anno di durata complessiva. La misura primaria di efficacia è stata la sopravvivenza libera da malattia (DFS), come valutata dallo sperimentatore, definita come il tempo tra la data della

randomizzazione e la data della prima recidiva (locale, regionale o distante dal sito primario resecato) o morte per qualsiasi causa, a seconda di quale sia avvenuta per prima. I pazienti in trattamento sono stati sottoposti a diagnostica per immagini per la recidiva del tumore ogni 12 settimane per 2 anni e ad almeno una scansione ogni 6-12 mesi per gli anni da 3 a 5.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era pari a 62 anni (intervallo: 26 a 86 anni) con il 36% di età  $\geq 65$  anni ed il 5% di età  $\geq 75$  anni. La maggior parte dei pazienti era di razza bianca (82%) e sesso maschile (85%). Il punteggio di performance ECOG al basale era 0 (58%) o 1 (42%).

All'analisi ad interim primaria pre-specificata (follow-up minimo di 6,2 mesi e follow-up mediano di 24,4 mesi), lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DFS per i pazienti randomizzati nel braccio di nivolumab rispetto al placebo. La DFS mediana determinata dallo sperimentatore era di 22,41 mesi (95% CI: 16,62; 34,00) per nivolumab contro 11,04 mesi (95% CI: 8,34; 14,32) per il placebo, HR 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86), p-value < 0,0003. L'analisi primaria di DFS includeva dati censurati per nuovi trattamenti antitumorali. I risultati per la DFS con e senza dati censurati per il nuovo trattamento antitumorale erano coerenti. In un'analisi descrittiva aggiornata della DFS con un follow-up minimo di 14 mesi ed un follow-up mediano di 32,2 mesi, è stato confermato il miglioramento della DFS. I risultati di efficacia di questa analisi secondaria descrittiva sono riportati nella Tabella 40 e nella Figura 27.

**Tabella 40. Risultati di efficacia (CA209577)**

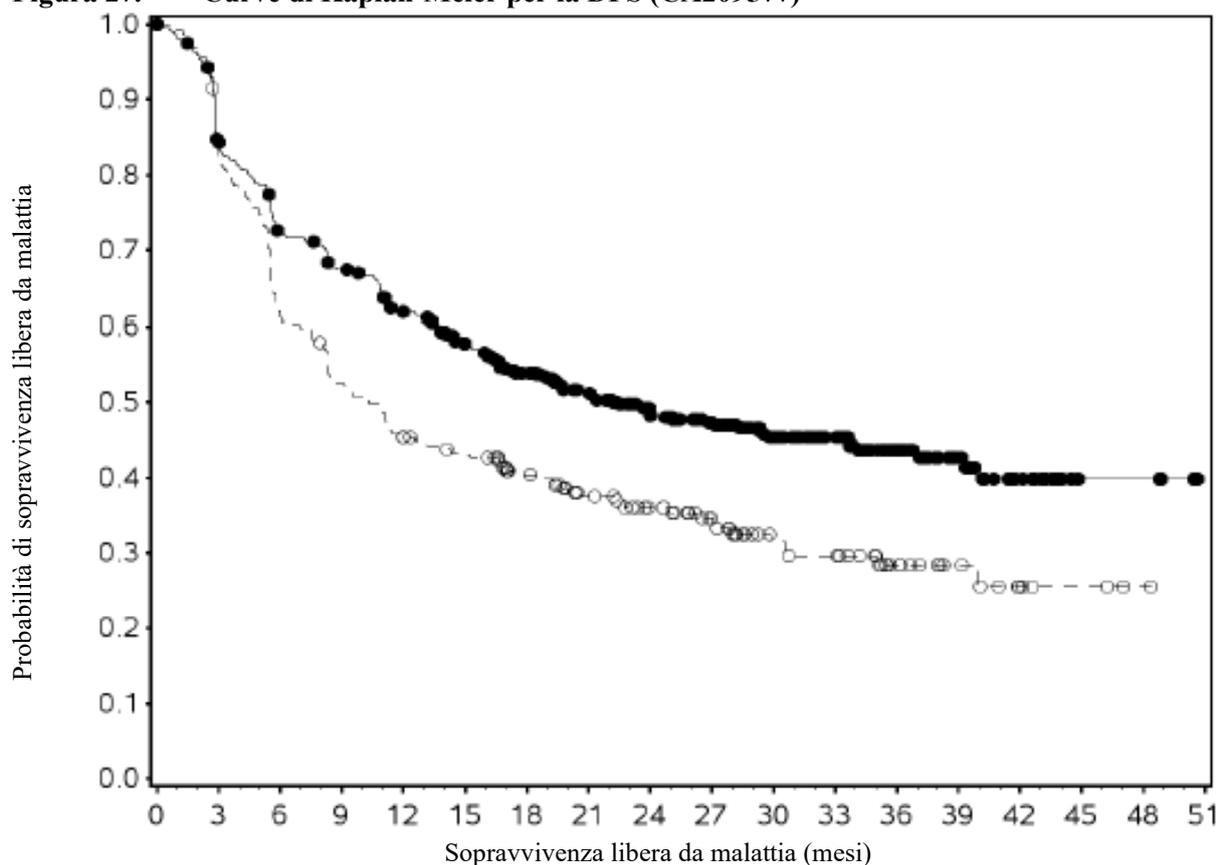
	<b>nivolumab (n = 532)</b>	<b>placebo (n = 262)</b>
<b>Sopravvivenza libera da malattia<sup>a</sup> con un follow-up minimo di 14 mesi<sup>c</sup></b>		
Eventi (%)	268 (50)	171 (65)
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (95% CI) (mesi)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Tasso (95% CI) a 6 mesi	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Tasso (95% CI) a 24 mesi	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

<sup>a</sup> Basata su tutti i pazienti randomizzati

<sup>b</sup> Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali

<sup>c</sup> Analisi descrittiva sulla base dei dati al 18-Feb-2021.

**Figura 27. Curve di Kaplan-Meier per la DFS (CA209577)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab

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

Placebo

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

—■— Nivolumab (eventi: 268/532), mediana e 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (eventi: 171/262), mediana e 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Sulla base dei dati al 18-Feb-2021, follow-up minimo di 14 mesi

Il beneficio in termini di DFS è stato osservato indipendentemente dall'istologia e dall'espressione tumorale del PD-L1.

#### *Adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago*

La sicurezza e l'efficacia di nivolumab 240 mg ogni 2 settimane o 360 mg ogni 3 settimane in associazione a chemioterapia (la dose e lo schema selezionati per nivolumab dipendono dal regime chemioterapico utilizzato, vedere di seguito) sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in aperto (CA209649). Lo studio includeva pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) con adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, non precedentemente trattato, avanzato o metastatico, nessun trattamento sistemico precedente (inclusi gli inibitori HER2) e punteggio di performance ECOG pari a 0 o 1. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di PD-L1 del tumore e l'espressione tumorale di PD-L1 è stata determinata usando il test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Una rivalutazione retrospettiva dello stato di PD-L1 del tumore di un paziente utilizzando il CPS è stata condotta utilizzando campioni tumorali colorati con PD-L1 usati per la randomizzazione. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con tumori HER2 positivi noti, che avevano un punteggio di performance ECOG al basale  $\geq 2$ , metastasi del sistema nervoso centrale non trattate, o che avevano una malattia autoimmune attiva, nota o sospetta, o condizioni mediche che richiedevano immunosoppressione sistemica. Nello studio sono stati inclusi un totale di 643 pazienti con stato HER2 indeterminato (40,3% della popolazione dello studio). La popolazione randomizzata è stata

stratificata per stato di PD-L1 delle cellule tumorali ( $\geq 1\%$  vs  $< 1\%$  o indeterminato), per regione (Asia vs US vs resto del mondo), per stato di performance ECOG (0 vs 1) e per regime di chemioterapia. La chemioterapia consisteva di FOLFOX (fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino) o CapeOX (capecitabina e oxaliplatino).

Un totale di 1581 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nivolumab in associazione a chemioterapia o chemioterapia. Di questi, 955 pazienti avevano PD-L1 CPS  $\geq 5$ ; 473 nel braccio di nivolumab più chemioterapia e 482 nel braccio di chemioterapia. I pazienti nel braccio di nivolumab più chemioterapia hanno ricevuto nivolumab 240 mg per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a FOLFOX (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> e fluorouracile 400 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa il giorno 1 e fluorouracile 1200 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa mediante infusione continua della durata di 24 ore al giorno o per standard locale nei giorni 1 e 2) ogni 2 settimane, oppure nivolumab 360 mg somministrato per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 minuti in associazione a CapeOX (oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa il primo giorno e capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> per via orale due volte al giorno nei giorni 1-14) ogni 3 settimane. Il trattamento è continuato fino a progressione della malattia, tossicità inaccettabile, o per un massimo di 24 mesi per il solo nivolumab. Ai pazienti che avevano ricevuto nivolumab più chemioterapia e per i quali la chemioterapia è stata interrotta, è stato permesso di ricevere la somministrazione di nivolumab in monoterapia a 240 mg ogni 2 settimane, 360 mg ogni 3 settimane o 480 mg ogni 4 settimane fino a 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. Le rivalutazioni del tumore sono state effettuate ogni 6 settimane fino alla settimana 48 inclusa, poi ogni 12 settimane.

Le caratteristiche al basale erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Nei pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$ , l'età mediana era pari a 62 anni (intervallo: 18-90), l'11% era di età  $\geq 75$  anni, il 71% di sesso maschile, il 25% di razza asiatica e il 69% di razza bianca. Lo stato di performance ECOG al basale era 0 (42%) o 1 (58%). Le localizzazioni tumorali erano distribuite in stomaco (70%), GEJ (18%) ed esofago (12%).

Le misure primarie di efficacia erano la PFS (da BICR) e l'OS valutate in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$  sulla base del test PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Gli endpoint secondari per i test gerarchici pre-specificati erano l'OS in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 1$  e in tutti i pazienti randomizzati; ulteriori endpoint includevano l'ORR (BICR) in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$  e in tutti i pazienti randomizzati. All'analisi primaria pre-specificata, con un follow-up minimo di 12,1 mesi, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS e della PFS nei pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$ . L'OS mediana era di 14,4 mesi (95% CI: 13,1; 16,2) per nivolumab in associazione a chemioterapia vs 11,1 mesi (95% CI: 10,0; 12,1) per la chemioterapia (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p-value  $< 0,0001$ ). La PFS mediana era di 7,69 mesi (95% CI: 7,03; 9,17) per nivolumab in associazione a chemioterapia vs 6,05 mesi (95% CI: 5,55; 6,90) per la chemioterapia (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p-value  $< 0,0001$ ). L'ORR era del 60% (95% CI: 55; 65) per nivolumab in associazione a chemioterapia vs 45% (95% CI: 40; 50) per la chemioterapia.

Ad un'analisi descrittiva aggiornata con un follow-up minimo di 19,4 mesi, i miglioramenti dell'OS sono stati coerenti con l'analisi primaria. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 41 e nelle Figure 28 e 29.

**Tabella 41. Risultati di efficacia in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$  (CA209649)**

	nivolumab + chemioterapia (n = 473)	chemioterapia (n = 482)
Follow-up minimo 19,4 mesi <sup>a</sup>		
<b>Sopravvivenza globale</b>		
Eventi	344 (73%)	397 (82%)
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>c</sup>	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	<b>nivolumab + chemioterapia (n = 473)</b>	<b>chemioterapia (n = 482)</b>
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>d</sup></b>		
Eventi	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>c</sup>	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Tasso (95% CI) a 12 mesi	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
<b>Tasso di risposta obiettiva, n<sup>d,e</sup></b>		
(95% CI)	227/378 (60%) (54,9; 65,0)	176/390 (45%) (40,1; 50,2)
Risposta completa	12,2%	6,7%
Risposta parziale	47,9%	38,5%
<b>Durata della risposta<sup>d,e</sup></b>		
Mediana (95% CI) (mesi) <sup>c</sup>	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

<sup>a</sup> Analisi descrittiva sulla base dei dati al giorno 04-gen-2021.

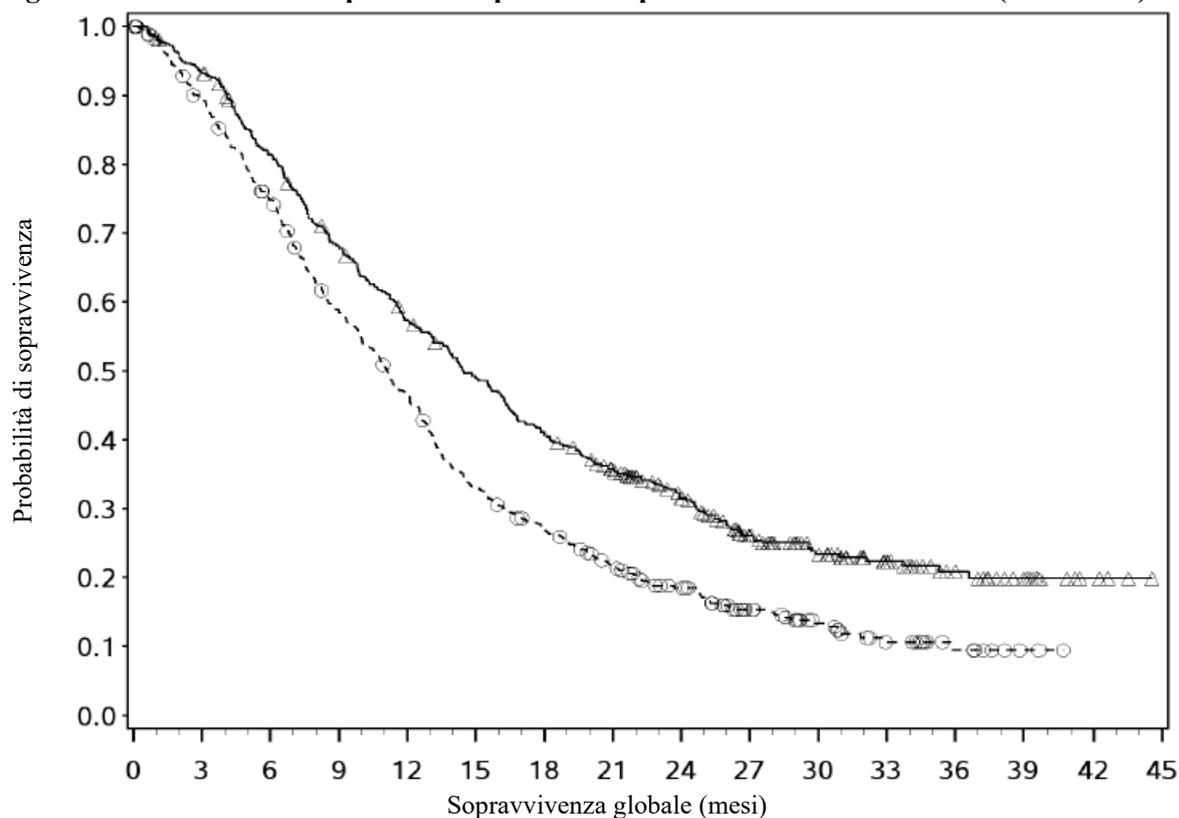
<sup>b</sup> Basata su un modello di Cox stratificato a rischi proporzionali.

<sup>c</sup> Stima di Kaplan-Meier.

<sup>d</sup> Confermato da BICR.

<sup>e</sup> Sulla base di pazienti con malattia misurabile al baseline

**Figura 28. Curve di Kaplan-Meier per l'OS in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$  (CA209649)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Chemioterapia

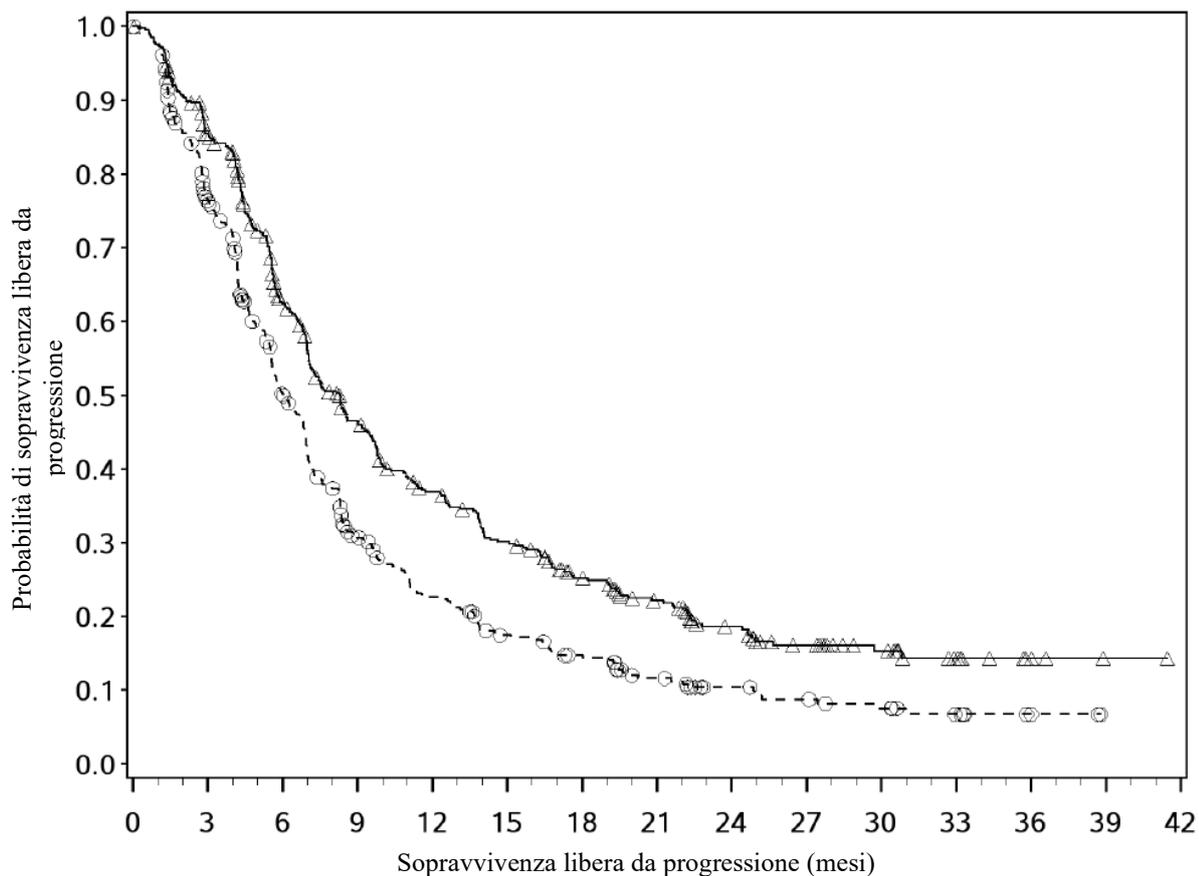
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chemioterapia (eventi: 344/473), mediana e 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

- - -○- - - Chemioterapia (eventi: 397/482), mediana e 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Follow-up minimo di 19,4 mesi

**Figura 29. Curve di Kaplan-Meier per la PFS in pazienti con PD-L1 CPS  $\geq 5$  (CA209649)**



Numero di soggetti a rischio

Nivolumab + chemioterapia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chemioterapia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + chemioterapia (eventi: 342/473), mediana e 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Chemioterapia (eventi: 397/482), mediana e 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Follow-up minimo di 19,4 mesi

### Popolazione pediatrica

#### *Studio di fase 1/2 in aperto (CA209070)*

Lo studio CA209070 era uno studio in aperto, a braccio singolo, di conferma della dose e di espansione della dose, di fase 1/2 su nivolumab in monoterapia e in associazione ad ipilimumab in pazienti pediatrici e giovani adulti con tumori solidi o ematologici ricorrenti o refrattari, inclusi neuroblastoma, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma di Ewing, melanoma avanzato, cHL e linfoma non Hodgkin (NHL). Tra i 126 pazienti trattati, 97 erano pazienti pediatrici di età compresa tra 12 mesi e 18 anni. Dei 97 pazienti pediatrici, 64 sono stati trattati con nivolumab in monoterapia (3 mg/kg somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti ogni 2 settimane) e 33 sono stati trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg o 3 mg/kg somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi, seguite da nivolumab 3 mg/kg in monoterapia ogni 2 settimane). I pazienti hanno ricevuto nivolumab in monoterapia per una mediana di 2 dosi (intervallo: 1; 89) o nivolumab in associazione ad ipilimumab per una mediana di 2 dosi (intervallo: 1; 24). Le principali misure primarie di efficacia erano la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antitumorale valutate mediante ORR e OS descrittivi.

Tra i 64 pazienti pediatrici trattati con nivolumab in monoterapia, 60 erano valutabili per la risposta (melanoma n = 1, tumori solidi n = 47 e tumori ematologici n = 12). Nei 48 pazienti pediatrici valutabili per la risposta con melanoma o tumori solidi non sono state osservate risposte obiettive. Nei 12 pazienti pediatrici valutabili per la risposta con tumori ematologici, l'ORR è stato del 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), compresa 1 risposta completa nel cHL e 2 risposte parziali, una nel cHL e un'altra nell'NHL. Nelle analisi descrittive dei 64 pazienti pediatrici trattati con nivolumab in monoterapia, l'OS mediana era di 6,67 mesi (95% CI: 5,98; NA); 6,14 mesi (95% CI: 5,39; 24,67) per i pazienti con melanoma o tumori solidi e non raggiunta per i pazienti con tumori ematologici.

Tra i 30 pazienti pediatrici valutabili per la risposta trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (solo tumori solidi diversi da melanoma), non sono state osservate risposte obiettive. Per i 33 pazienti pediatrici trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab, l'OS mediana era di 8,25 mesi (95% CI: 5,45; 16,95) in un'analisi descrittiva.

#### *Studio di fase 1b/2 in aperto (CA209908)*

Lo studio CA209908 era uno studio di fase 1b/2, in aperto, a bracci sequenziali di nivolumab in monoterapia e nivolumab in associazione ad ipilimumab in pazienti pediatrici e giovani adulti con tumori maligni primari di alto grado del sistema nervoso centrale (CNS), inclusi glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG), glioma di alto grado, medulloblastoma, ependimoma e altri sottotipi ricorrenti di tumori maligni di alto grado del CNS (ad esempio, pineoblastoma, tumore atipico teratoide/rabdoide e tumori embrionali del CNS). Dei 151 pazienti pediatrici (di età compresa tra  $\geq 6$  mesi e  $< 18$  anni) arruolati nello studio, 77 sono stati trattati con nivolumab in monoterapia (3 mg/kg ogni 2 settimane) e 74 sono stati trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab (nivolumab 3 mg/kg seguito da ipilimumab 1 mg/kg, ogni 3 settimane per 4 dosi, seguiti da nivolumab in monoterapia 3 mg/kg ogni 2 settimane). I principali esiti di efficacia misurati sono stati l'OS nella coorte DIPG e la PFS valutata dallo sperimentatore, sulla base dei criteri RANO, per tutti gli altri tipi di tumore. L'OS mediana nella coorte DIPG è stata di 10,97 mesi (80% CI: 9,92; 12,16) in pazienti trattati con nivolumab in monoterapia e 10,50 mesi (80% CI: 9,10; 12,32) in pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab. Per tutti gli altri tipi di tumori pediatrici del CNS studiati, la PFS mediana variava da 1,23 a 2,35 mesi in pazienti trattati con nivolumab in monoterapia e da 1,45 a 3,09 mesi in pazienti trattati con nivolumab in associazione ad ipilimumab. Non sono state osservate risposte obiettive nello studio, ad eccezione di un paziente con ependimoma trattato con nivolumab in monoterapia che ha avuto una risposta parziale. I risultati di OS, PFS e ORR osservati nello studio CA209908 non suggeriscono benefici clinicamente significativi rispetto a quanto ci si può aspettare in queste popolazioni di pazienti.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con nivolumab in tutte le sottopopolazioni pediatriche per il trattamento delle neoplasie maligne del tessuto linfoide (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Sicurezza ed efficacia nei pazienti anziani

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) ed i pazienti più giovani ( $< 65$  anni). I dati sui pazienti con SCCHN, melanoma adiuvante e OC o GEJC adiuvante di età pari o superiore a 75 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione. I dati sui pazienti con cHL di età pari o superiore a 65 anni sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni su tale popolazione. I dati sui pazienti con MPM, hanno dimostrato una maggiore percentuale di reazioni avverse gravi e di interruzione a causa di reazioni avverse nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (rispettivamente 68% e 35%) rispetto a tutti i pazienti che hanno ricevuto nivolumab in associazione ad ipilimumab (rispettivamente 54% e 28%).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Nivolumab in monoterapia

La farmacocinetica di nivolumab è lineare nell'intervallo di dose tra 0,1 e 10 mg/kg. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione la media geometrica della clearance (CL), l'emivita

terminale e l'esposizione media allo stadio stazionario alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane di nivolumab sono risultate rispettivamente di 7,9 mL/h, 25,0 giorni e 86,6 µg/mL.

La CL di nivolumab nei pazienti con cHL è stata del 32% circa più bassa di quella nei pazienti con NSCLC. La CL di nivolumab al basale nei pazienti con melanoma è stata di circa il 40% più bassa di quella allo stato stazionario e di circa il 20% più bassa rispetto a quella nel melanoma avanzato. Secondo i dati di sicurezza disponibili, queste diminuzioni della CL non erano clinicamente significative.

La via metabolica di nivolumab non è stata caratterizzata. Ci si attende che nivolumab sia degradato in piccoli peptidi ed aminoacidi attraverso le vie cataboliche allo stesso modo della IgG endogena.

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab

Quando nivolumab 1 mg/kg è stato somministrato in associazione ad ipilimumab 3 mg/kg la CL di nivolumab è aumentata del 29% e la CL di ipilimumab è aumentata del 9%, questo non è stato considerato clinicamente rilevante. Quando nivolumab 3 mg/kg è stato somministrato in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg, la CL di nivolumab è aumentata dell'1% e la CL di ipilimumab è diminuita del 1,5%, queste non sono state considerate clinicamente rilevanti.

In caso di somministrazione in associazione ad ipilimumab, la CL di nivolumab è aumentata del 20% in presenza di anticorpi anti-nivolumab e la CL di ipilimumab è aumentata del 5,7% in presenza di anticorpi anti-ipilimumab. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti.

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia

Quando nivolumab 360 mg ogni 3 settimane è stato somministrato in associazione ad ipilimumab 1 mg/kg ogni 6 settimane e 2 cicli di chemioterapia, la CL di nivolumab è diminuita approssimativamente del 10% e la CL di ipilimumab è aumentata approssimativamente del 22%, queste non sono state considerate clinicamente rilevanti.

#### Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha indicato alcuna differenza nella clearance di nivolumab in base all'età, al sesso, alla razza, al tipo di tumore solido, alla dimensione del tumore ed alla compromissione epatica. Benché lo stato ECOG, il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) al basale, l'albumina, il peso corporeo e la compromissione epatica moderata abbiano avuto un effetto sulla CL di nivolumab, l'effetto non è stato clinicamente significativo.

#### *Popolazione pediatrica*

Per nivolumab in monoterapia, si prevede che le esposizioni a nivolumab negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso siano comparabili con quelle nei pazienti adulti alla dose raccomandata. Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso inferiore a 50 kg si raccomanda un dosaggio basato sul peso corporeo.

Per nivolumab in associazione ad ipilimumab, si prevede che le esposizioni a nivolumab e ipilimumab negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni siano comparabili con quelle nei pazienti adulti alla dose raccomandata.

#### *Compromissione renale*

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di nivolumab è stato valutato in pazienti con compromissione renale lieve (GFR < 90 e  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), moderata (GFR < 60 e  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) o severa (GFR < 30 e  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) rispetto a pazienti con funzionalità renale normale (GFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 342) in analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con funzionalità renale normale. I dati su pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione epatica*

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di nivolumab è stato valutato in pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da 1,0 a 1,5 × LSN o AST > LSN definita utilizzando i criteri della disfunzione epatica del National Cancer Institute; n = 92) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina totale e AST ≤ LSN; n = 804) in analisi farmacocinetiche di popolazione. Non sono state riscontrate differenze clinicamente importanti nella clearance di nivolumab tra pazienti con compromissione epatica lieve e pazienti con funzionalità epatica normale. Nivolumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da > 1,5 a 3 × LSN e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina totale > 3 × LSN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il blocco del segnale PD-L1 ha mostrato di compromettere la tolleranza al feto e di aumentare la perdita fetale nei modelli di gravidanza murini. Gli effetti di nivolumab sullo sviluppo prenatale e postnatale sono stati valutati nelle scimmie che avevano ricevuto nivolumab due volte la settimana dall'insorgenza dell'organogenesi nel primo trimestre fino al parto, a livelli di esposizione 8 o 35 volte superiori di quelli osservati alla dose clinica di 3 mg/kg di nivolumab (in base all'AUC). C'è stato un aumento dose-dipendente di perdite fetali ed un aumento della mortalità neonatale a partire dal terzo trimestre.

La restante prole delle femmine trattate con nivolumab è sopravvissuta alla conclusione programmata senza segni clinici correlati al trattamento, alterazioni del normale sviluppo, effetti sul peso degli organi o alterazioni patologiche macroscopiche e microscopiche. I risultati relativi agli indici di crescita ed ai parametri teratogeni, neurocomportamentali, immunologici e clinico-patologici in tutto il periodo postnatale di 6 mesi sono risultati paragonabili a quelli del gruppo di controllo. Tuttavia, sulla base del suo meccanismo d'azione, l'esposizione fetale a nivolumab può aumentare il rischio di sviluppare disturbi immuno-correlati o di alterare la normale risposta immunitaria; disturbi immuno-correlati sono stati riportati in topi PD-1 knockout.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con nivolumab.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrato  
Sodio cloruro  
Mannitolo (E421)  
Acido pentetico (acido dietilentriamminopentacetico)  
Polisorbato 80 (E433)  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. OPDIVO non deve essere somministrato per infusione contemporaneamente ad altri medicinali nella stessa linea endovenosa.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcino chiuso

3 anni

#### Dopo preparazione della soluzione per infusione

La stabilità chimica e fisica in uso dal momento della preparazione è stata dimostrata come segue (i tempi includono il periodo di somministrazione):

Preparazione della soluzione per infusione	Stabilità chimica e fisica in uso	
	Conservazione tra 2°C e 8°C al riparo dalla luce	Conservazione a temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) in normali condizioni di luce ambientale
Non diluita o diluita con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	30 giorni	24 ore (dei 30 giorni totali di conservazione)
Diluita con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%)	7 giorni	8 ore (dei 7 giorni totali di conservazione)

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente, a prescindere dal diluente adoperato. Se non è utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare 7 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C oppure 8 ore (dei 7 giorni totali di conservazione) a temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ). Deve essere adottata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione (vedere paragrafo 6.6).

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente controllata fino a 25°C nelle normali condizioni di luce ambientale fino a 48 ore.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della soluzione per infusione, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

4 mL di concentrato in un flaconcino da 10 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo blu scuro (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

10 mL di concentrato in un flaconcino da 10 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo grigia (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

12 mL di concentrato in un flaconcino da 25 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo blu (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

24 mL di concentrato in un flaconcino da 25 mL (vetro di Tipo I) con tappo (gomma butilica rivestita) e ghiera a strappo rosso opaco (alluminio). Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

## Preparazione e somministrazione

### *Calcolo della dose*

Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di OPDIVO concentrato.

### *Nivolumab in monoterapia*

La dose prescritta per il paziente adulto è 240 mg o 480 mg in base all'indicazione, indipendentemente dal peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Melanoma (avanzato o trattamento adiuvante) negli adolescenti. La dose prescritta per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso è 240 mg o 480 mg. Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg, la dose prescritta è data in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare.

- Dose totale di nivolumab in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- Volume di OPDIVO concentrato per preparare la dose (mL) = dose totale di nivolumab in mg, diviso 10 (il dosaggio di OPDIVO concentrato è 10 mg/mL).

### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab*

La dose prescritta per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare (vedere sopra).

### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab nel MPM*

La dose prescritta per il paziente è 360 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab nel OSCC*

La dose prescritta per il paziente può essere basata sul peso corporeo (3 mg/kg) oppure può essere 360 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione a chemioterapia nel NSCLC reseccabile*

La dose prescritta per il paziente è 360 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione a chemioterapia nel OSCC*

La dose prescritta per il paziente è 240 mg o 480 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione a chemioterapia nell'adenocarcinoma dello stomaco, della GEJ o dell'esofago*

La dose prescritta per il paziente è 360 mg o 240 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia*

La dose prescritta per il paziente è 360 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Nivolumab in associazione a cabozantinib*

La dose prescritta per il paziente è nivolumab 240 mg o 480 mg indipendentemente dal peso corporeo.

### *Preparazione della soluzione per infusione*

Avere cura di adottare una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione.

OPDIVO può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- senza diluizione, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile; oppure
- dopo diluizione in accordo alle seguenti istruzioni:
  - la concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 10 mg/mL
  - il volume totale di infusione non deve superare 160 mL. Per i pazienti di peso inferiore a 40 kg, il volume totale di infusione non deve superare 4 mL per chilogrammo di peso del paziente.

Per diluire il concentrato di OPDIVO è possibile utilizzare:

- una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); oppure
- una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

#### FASE 1

- Ispezionare visivamente OPDIVO concentrato per rilevare l'eventuale presenza di particelle o di cambiamento di colore. Non agitare il flaconcino. OPDIVO concentrato è un liquido di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere poche particelle leggere. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particelle che non siano poche, di colore da traslucido a bianco.
- Prelevare il volume richiesto di OPDIVO concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

#### FASE 2

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in contenitore per infusione endovenosa (PVC o poliolefina).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può anche essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).
- Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

#### Somministrazione

L'infusione di OPDIVO non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di OPDIVO per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti in base alla dose.

L'infusione di OPDIVO non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa in concomitanza ad altre sostanze. Per l'infusione, utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di OPDIVO è compatibile con contenitori in PVC e poliolefina, flaconi in vetro, set per infusione in PVC e filtri in linea con membrane in polietersulfone con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Dopo la somministrazione della dose di nivolumab, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

#### Smaltimento

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1014/001  
EU/1/15/1014/002  
EU/1/15/1014/003  
EU/1/15/1014/004

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 giugno 2015  
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2020

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTOR DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTOR DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublino 15, D15 H6EF  
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublino 15, D15 H6EF  
Irlanda

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in tutti gli Stati Membri dove OPDIVO è commercializzato, tutto il personale sanitario, i pazienti/coloro che prestano

le cure che si prevede possano prescrivere e usare OPDIVO abbiano accesso/siano forniti della scheda di allerta per il paziente.

- **La scheda di allerta per il paziente** dovrà contenere i seguenti elementi chiave:
- Che il trattamento con OPDIVO può aumentare il rischio di:
  - Polmoniti immuno-correlate
  - Coliti immuno-correlate
  - Epatiti immuno-correlate
  - Nefriti e disfunzione renale immuno-correlate
  - Endocrinopatie immuno-correlate
  - Reazioni avverse cutanee immuno-correlate
  - Altre reazioni avverse immuno-correlate
- Segni o sintomi delle problematica di sicurezza e quando richiedere l'intervento di un medico
- Riferimenti per contattare il prescrittore di OPDIVO
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
1. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di chiarire ulteriormente il contributo di ipilimumab all'efficacia e tossicità nel regime di associazione nivolumab e ipilimumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio clinico randomizzato che confronti l'efficacia e la sicurezza di nivolumab in associazione con ipilimumab rispetto a nivolumab in monoterapia nei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole precedentemente non trattati e con uno spettro adeguato dei livelli di espressione di PD-L1. Questo studio deve essere condotto secondo un protocollo concordato.	31 ottobre 2024
2. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di nivolumab nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro esofageo o della giunzione gastro-esofagea, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di OS della seconda analisi ad interim e l'analisi finale di OS dello studio di fase III CA209577.	Entro il 30 settembre 2024
3. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di nivolumab nel trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di OS dell'analisi finale di OS dello studio di fase III CA209816.	Entro il 30 giugno 2025

<p>4. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di nivolumab nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma uroteliale muscolo invasivo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di OS della seconda analisi ad interim e l'analisi finale di OS dello studio di fase III CA209274 nella popolazione con PD-L1 <math>\geq 1\%</math>.</p>	<p>Entro il 31 dicembre 2027</p>
<p>5. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di nivolumab nel trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma allo stadio IIB o allo stadio IIC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati di OS della prima analisi ad interim dello studio di fase III CA20976K.</p>	<p>Entro il 31 marzo 2029</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OPDIVO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
nivolumab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 4 mL contiene 40 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 10 mL contiene 100 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 12 mL contiene 120 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 24 mL contiene 240 mg di nivolumab.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato diidrato, sodio cloruro, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80 (E433), sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL  
120 mg/12 mL  
240 mg/24 mL

1 flaconcino

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso.  
Solo monouso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1014/001 flaconcino da 40 mg  
EU/1/15/1014/002 flaconcino da 100 mg  
EU/1/15/1014/003 flaconcino da 240 mg  
EU/1/15/1014/004 flaconcino da 120 mg

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

### ETICHETTA DEL FLACONCINO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OPDIVO 10 mg/mL concentrato sterile  
nivolumab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di concentrato contiene 10 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 12 mL contiene 120 mg di nivolumab.  
Ogni flaconcino da 24 mL contiene 240 mg di nivolumab.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato diidrato, sodio cloruro, mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80 (E433), sodio idrossido, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato sterile

120 mg/12 mL  
240 mg/24 mL

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso  
Solo monouso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

EXP

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1014/003 flaconcino da 240 mg  
EU/1/15/1014/004 flaconcino da 120 mg

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

OPDIVO 10 mg/mL concentrato sterile  
nivolumab  
Usa EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo monouso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

40 mg/4 mL  
100 mg/10 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### OPDIVO 10 mg/mL concentrato per soluzione per infusione nivolumab

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che, durante il trattamento, porti con sé la scheda di allerta.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è OPDIVO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare OPDIVO
3. Come usare OPDIVO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare OPDIVO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è OPDIVO e a cosa serve

OPDIVO è un medicinale utilizzato per il trattamento:

- del melanoma avanzato (un tipo di cancro della pelle) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni
- del melanoma dopo resezione completa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (il trattamento dopo rimozione chirurgica è chiamato terapia adiuvante)
- del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato (un tipo di cancro del polmone) negli adulti
- del carcinoma polmonare non a piccole cellule (un tipo di cancro del polmone) prima della resezione negli adulti (il trattamento prima della rimozione chirurgica è chiamato terapia neoadiuvante)
- del mesotelioma maligno della pleura (un tipo di cancro che colpisce il rivestimento del polmone) negli adulti
- del carcinoma a cellule renali avanzato (cancro del rene avanzato) negli adulti
- del linfoma di Hodgkin classico che si è ripresentato dopo o non ha risposto a precedenti terapie, incluso il trapianto autologo di cellule staminali (un trapianto di cellule proprie che producono il sangue) negli adulti
- del carcinoma avanzato della testa e del collo negli adulti
- del carcinoma uroteliale avanzato (cancro della vescica e del tratto urinario) negli adulti
- del carcinoma uroteliale dopo resezione completa negli adulti
- del carcinoma del colon-retto avanzato (cancro del colon o del retto) negli adulti
- del carcinoma avanzato esofageo (cancro dell'esofago) negli adulti
- del cancro esofageo (esofago) o della giunzione gastro-esofagea con malattia patologica residua dopo chemioradioterapia seguita da chirurgia negli adulti
- dell'adenocarcinoma avanzato dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago (cancro dello stomaco o dell'esofago) negli adulti.

Esso contiene il principio attivo nivolumab, che è un anticorpo monoclonale, un tipo di proteina disegnata per riconoscere ed attaccare una specifica sostanza bersaglio nell'organismo.

Nivolumab si lega ad una proteina bersaglio chiamata recettore di morte programmata-1 (PD-1) che può inibire l'attività delle cellule T (un tipo di globuli bianchi che fa parte del sistema immunitario, il sistema di difesa naturale dell'organismo). Nivolumab, attaccandosi al PD-1, blocca la sua azione ed

impedisce che esso inibisca l'attività delle cellule T; questo aiuta ad aumentare l'attività delle cellule T contro le cellule tumorali del melanoma, polmone, rene, linfoidi, testa e collo, vescica, colon, retto, stomaco, esofago o giunzione gastro-esofagea.

OPDIVO può essere somministrato in associazione ad altri medicinali anti-cancro. È importante che lei legga anche il foglio illustrativo di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare OPDIVO

### Non deve esserle somministrato OPDIVO

- se è **allergico** a nivolumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Se non è sicuro, **ne parli con il medico**.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare OPDIVO poiché può causare:

- **Problemi al cuore** quali modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco o anomalie del ritmo cardiaco.
- **Problemi ai polmoni** quali difficoltà di respirazione o tosse. Questi possono essere segni di infiammazione dei polmoni (polmonite o malattia polmonare interstiziale).
- **Diarrea** (feci acquose, liquide o molli) o qualsiasi sintomo di **infiammazione dell'intestino** (colite), quale dolore di stomaco e presenza di muco o sangue nelle feci.
- **Infiammazione del fegato (epatite)**. Segni e sintomi di epatite possono includere alterazioni delle prove di funzionalità epatica, colorazione gialla degli occhi o della pelle (ittero), dolore nella parte destra dell'addome o stanchezza.
- **Infiammazione o problemi ai reni**. Segni e sintomi possono includere alterazione delle prove di funzionalità renale o ridotta quantità di urine.
- **Problemi con le ghiandole che producono ormoni** (comprese l'ipofisi, la tiroide, le paratiroidi e le ghiandole surrenali) che possono influenzare il funzionamento di queste ghiandole. I segni e i sintomi che indicano il non corretto funzionamento di queste ghiandole possono includere affaticamento (estrema stanchezza), cambiamento di peso o mal di testa, diminuzione dei livelli di calcio nel sangue e disturbi visivi.
- **Diabete** incluso un problema grave, talvolta pericoloso per la vita, dovuto all'acido nel sangue prodotto dal diabete (chetoacidosi diabetica). I sintomi possono includere sensazione di fame o sete più del solito, necessità di urinare più spesso, perdita di peso, sensazione di stanchezza o difficoltà a pensare chiaramente, alito che ha un odore dolce o fruttato, sapore dolce o metallico in bocca o un odore dell'urina o del sudore diverso dal solito, nausea o vomito, dolore allo stomaco e respiro profondo o veloce.
- **Infiammazione della pelle** che può portare ad una reazione della pelle grave (nota come necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson). Segni e sintomi di una reazione della pelle grave possono includere arrossamento, prurito e desquamazione della pelle (che può essere fatale).
- **Infiammazione dei muscoli** quale miocardite (infiammazione del muscolo del cuore), miosite (infiammazione dei muscoli) e rabdomiolisi (rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare). Segni e sintomi possono includere dolore muscolare, rigidità, debolezza, dolore toracico, o affaticamento grave.
- **Rigetto del trapianto di organo solido.**
- **Malattia del trapianto verso l'ospite.**
- **Linfoistocitosi emofagocitica.** Una malattia rara in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di comparsa dei lividi, anomalie renali e problemi cardiaci.

**Informi immediatamente il medico** se ha uno qualsiasi di questi segni o sintomi o se essi peggiorano. **Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.** Il medico può

- prescrivere altri medicinali per prevenire le complicazioni e ridurre i sintomi,
- sospendere la dose successiva di OPDIVO,
- o interrompere del tutto il trattamento con OPDIVO.

Tenga presente che questi segni e sintomi sono **a volte ritardati** e possono svilupparsi settimane o mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima del trattamento, il medico controllerà il suo stato di salute generale. Nel corso del trattamento sarà sottoposto anche ad **analisi del sangue**.

**Prima che le sia somministrato OPDIVO, verifichi con il medico o l'infermiere se:**

- ha una **malattia autoimmune** (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule);
- ha un **melanoma dell'occhio**;
- le è stato somministrato in precedenza ipilimumab, un altro medicinale per trattare il melanoma ed ha avuto **gravi effetti indesiderati** a causa di quel medicinale;
- le è stato detto che il **cancro si è diffuso nel cervello**;
- ha avuto in passato un'**infiammazione dei polmoni**;
- ha assunto un **medicinale per sopprimere il sistema immunitario**.

**Complicanze del trapianto di cellule staminali che utilizzano un donatore di cellule staminali (allogeneico) dopo il trattamento con OPDIVO.** Queste complicanze possono essere gravi e portare a morte. Se viene sottoposto a trapianto allogeneico di cellule staminali, il personale sanitario che si prende cura di lei la monitorerà per segni di complicanze.

### **Bambini e adolescenti**

OPDIVO non deve essere somministrato ai bambini ed agli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, eccetto agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma.

### **Altri medicinali e OPDIVO**

**Prima che le venga somministrato OPDIVO, informi il medico** se sta assumendo qualsiasi altro medicinale che sopprime il sistema immunitario, come i corticosteroidi, poiché questi medicinali possono interferire con l'effetto di OPDIVO. Tuttavia, una volta che è stato trattato con OPDIVO, il medico può darle dei corticosteroidi per ridurre ogni possibile effetto indesiderato che può avere durante il trattamento e questo non avrà impatto sull'effetto del medicinale.

**Informi il medico** se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale. **Non prenda nessun altro medicinale** durante il trattamento senza aver parlato prima con il medico.

### **Gravidanza e allattamento**

**Informi il medico** se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno.

**Non utilizzi OPDIVO se è in corso una gravidanza** a meno che il medico le dica di farlo. Gli effetti di OPDIVO nelle donne in gravidanza non sono noti ma è possibile che il principio attivo nivolumab provochi danni al nascituro.

- Se è una donna in età fertile che può iniziare una gravidanza, deve usare un **metodo contraccettivo efficace** durante il trattamento con OPDIVO e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di OPDIVO.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con OPDIVO, **informi il medico**.

Non è noto se OPDIVO passi nel latte materno. Un rischio per il lattante non può essere escluso. **Chieda al medico** se può allattare con latte materno durante o dopo il trattamento con OPDIVO.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

OPDIVO oppure OPDIVO in associazione ad ipilimumab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia, usi cautela quando svolge queste attività finché non è sicuro che OPDIVO non abbia su di lei effetti negativi.

### **OPDIVO contiene sodio**

Se segue una dieta iposodica (una dieta povera di sale), **informi il medico** prima della somministrazione di OPDIVO. Questo medicinale contiene 2,5 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni mL di concentrato. OPDIVO contiene 10 mg di sodio per flaconcino da 4 mL, 25 mg di sodio per flaconcino da 10 mL, 30 mg di sodio per flaconcino da 12 mL o 60 mg di sodio per flaconcino da 24 mL, rispettivamente equivalenti allo 0,5%, all'1,25%, all'1,5% o al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Troverà messaggi chiave tratti da questo foglio illustrativo anche nella scheda di allerta per il paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che lei porti con sé questa scheda di allerta e che la mostri al suo partner o a chi si prende cura di lei.

### **3. Come usare OPDIVO**

#### **Quanto OPDIVO viene somministrato**

Quando OPDIVO è somministrato da solo, la dose raccomandata è o 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane in base all'indicazione.

Quando OPDIVO è somministrato da solo, per il trattamento del cancro della pelle negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso, la dose raccomandata è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane. Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg, la dose raccomandata è 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo somministrati ogni 2 settimane o 6 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo somministrati ogni 4 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro della pelle negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, la dose raccomandata di OPDIVO è 1 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di OPDIVO (fase di monoterapia) è 240 mg somministrati ogni 2 settimane o 480 mg somministrati ogni 4 settimane negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso o 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo somministrati ogni 2 settimane o 6 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo somministrati ogni 4 settimane per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro del rene avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di OPDIVO è 240 mg somministrati ogni 2 settimane oppure 480 mg somministrati ogni 4 settimane (fase di monoterapia).

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro del colon o del retto avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, la dose raccomandata di OPDIVO è 240 mg somministrati ogni 2 settimane (fase di monoterapia).

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura, la dose raccomandata di OPDIVO è 360 mg ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro dell'esofago avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 3 mg di nivolumab per chilogrammo di peso corporeo ogni 2 settimane oppure 360 mg ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule, la dose raccomandata di OPDIVO è 360 mg ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento del cancro dell'esofago avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 240 mg ogni 2 settimane o 480 mg ogni 4 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento dell'adenocarcinoma avanzato dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, la dose raccomandata di OPDIVO è 360 mg ogni 3 settimane oppure 240 mg ogni 2 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 360 mg ogni 3 settimane. Dopo il completamento di 2 cicli di chemioterapia, OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab, e la dose raccomandata di OPDIVO è 360 mg ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a cabozantinib per il trattamento del cancro del rene avanzato, la dose raccomandata di OPDIVO è 240 mg somministrati ogni 2 settimane oppure 480 mg somministrati ogni 4 settimane.

A seconda della dose, la quantità appropriata di OPDIVO sarà diluita, prima dell'uso, con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per ottenere la dose richiesta può essere necessario più di un flaconcino di OPDIVO.

#### **Come viene somministrato OPDIVO**

OPDIVO le sarà somministrato in ospedale o in clinica, sotto il controllo di un medico esperto.

OPDIVO sarà somministrato per infusione (iniezione goccia a goccia) in vena (per via endovenosa) della durata di 30 o 60 minuti, ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo. Il medico continuerà a somministrarle OPDIVO finché lei ne trarrà beneficio o fino a quando il trattamento non sarà più tollerato.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro della pelle, del rene avanzato o del colon o del retto avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per le prime 4 dosi (fase di associazione). Successivamente, riceverà un'infusione della durata di 30 o 60 minuti ogni 2 settimane o ogni 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo (fase di monoterapia).

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del mesotelioma maligno della pleura, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab per il trattamento del cancro dell'esofago avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 2 o 3 settimane, in base alla dose che sta ricevendo.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento neoadiuvante del carcinoma polmonare non a piccole cellule, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento del cancro dell'esofago avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 2 o 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a chemioterapia per il trattamento dell'adenocarcinoma avanzato dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane oppure ogni 2 settimane, in base alla dose che sta ricevendo.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad ipilimumab e chemioterapia per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione a cabozantinib, riceverà un'infusione della durata di 30 minuti o 60 minuti, ogni 2 settimane o 4 settimane, in base alla dose che sta ricevendo.

#### **Se salta una somministrazione di OPDIVO**

È molto importante che rispetti tutti gli appuntamenti stabiliti per la somministrazione di OPDIVO. Se salta un appuntamento, chiedi al medico quando programmare la somministrazione successiva.

#### **Se interrompe il trattamento con OPDIVO**

L'interruzione del trattamento può interrompere l'effetto del medicinale. Non interrompa il trattamento con OPDIVO prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento o sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico.

Quando OPDIVO è somministrato in associazione ad altri medicinali anti-cancro, riceverà prima OPDIVO e poi l'altro medicinale.

Faccia riferimento al foglio illustrativo di questi altri medicinali per comprenderne l'uso. Se ha dubbi su di essi, si rivolga al medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico discuterà con lei questi effetti e le spiegherà i rischi ed i benefici del trattamento.

**Tenga presenti gli importanti sintomi di infiammazione.** OPDIVO agisce sul sistema immunitario e può causare infiammazione in alcune parti dell'organismo. L'infiammazione può causare gravi danni all'organismo ed alcune condizioni infiammatorie possono essere pericolose per la vita e richiedere un trattamento o l'interruzione di OPDIVO.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati **con OPDIVO da solo**:

#### **Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- Infezioni delle alte vie respiratorie
- Diminuzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), globuli bianchi (che sono importanti per combattere le infezioni) o piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare)
- Diminuzione dell'appetito, alti livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- Mal di testa
- Respiro corto (dispnea), tosse
- Diarrea (feci acquose, liquide o molli), vomito, nausea, dolore di stomaco, stipsi
- Eruzione cutanea qualche volta con bolle o vesciche, prurito
- Dolore ai muscoli, alle ossa (dolore muscoloscheletrico) e alle articolazioni (artralgia)
- Sensazione di stanchezza o di debolezza, febbre

#### **Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)**

- Infezione grave dei polmoni (infezione polmonare), bronchite
- Reazioni correlate all'infusione del medicinale, reazione allergica (inclusa reazione allergica pericolosa per la vita)
- Ridotto funzionamento della tiroide (che può causare stanchezza o aumento di peso), aumentato funzionamento della tiroide (che può causare accelerazione della frequenza cardiaca, sudorazione e perdita di peso), gonfiore della ghiandola tiroide

- Disidratazione, diminuzione del peso corporeo, bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia)
- Infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, sensazione di formicolio o dolore bruciante alle braccia ed alle gambe), capogiro
- Visione offuscata, occhi secchi
- Battito cardiaco veloce, ritmo cardiaco anomalo
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Infiammazione dei polmoni (polmonite, caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà a respirare), liquido intorno ai polmoni
- Infiammazione dell'intestino (colite), ulcere della bocca e vescicole labiali (stomatite), bocca secca
- Alterazione del colore della pelle con chiazze (vitiligine), pelle secca, arrossamento della pelle, perdita inusuale o assottigliamento dei capelli
- Infiammazione delle articolazioni (artrite)
- Insufficienza renale (inclusa una brusca perdita della funzione renale)
- Dolore, dolore al petto, edema (gonfiore)

#### **Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)**

- Aumento di alcuni tipi di globuli bianchi
- Malattie croniche associate ad un accumulo di cellule infiammatorie in vari organi e tessuti, più comunemente i polmoni (sarcoidosi)
- Diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), ridotto funzionamento (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, diabete
- Aumento dei livelli degli acidi nel sangue (acidosi metabolica)
- Danno ai nervi che causa intorpidimento e debolezza (polineuropatia), infiammazione dei nervi causata da un attacco dell'organismo verso se stesso, che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore bruciante (neuropatia autoimmune)
- Infiammazione dell'occhio (che causa dolore e rossore)
- Infiammazione del muscolo cardiaco, infiammazione del rivestimento del cuore e accumulo di liquido intorno al cuore (malattie del pericardio), modifiche nel ritmo o nella frequenza del battito cardiaco
- Liquido nei polmoni
- Infiammazione del pancreas (pancreatite), infiammazione dello stomaco (gastrite)
- Infiammazione del fegato (epatite), blocco dei dotti biliari (colestasi)
- Malattia della pelle con chiazze ispessite di pelle arrossata, spesso con scaglie argentee (psoriasi), malattia della pelle del viso nella quale il naso e le guance sono insolitamente rosse (rosacea), grave condizione della pelle che causa macchie rosse, spesso pruriginose, simili a quelle dell'eruzione di morbillo, che inizia a livello degli arti e talvolta sul viso e sul resto del corpo (eritema multiforme), orticaria (eruzione cutanea pruriginosa, rilevata)
- Infiammazione dei muscoli che causa dolore o rigidità (polimialgia reumatica)

#### **Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1000)**

- Infiammazione non infettiva temporanea e reversibile delle membrane protettive che circondano il cervello e il midollo spinale (meningite asettica)
- Una malattia che causa l'infiammazione o l'ingrossamento di un linfonodo (linfadenite di Kikuchi)
- Acidi nel sangue prodotti dal diabete (chetoacidosi diabetica), ridotta funzione delle ghiandole paratiroidi
- Infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi delle estremità (sindrome di Guillain-Barré), perdita del rivestimento protettivo dei nervi (demyelinizzazione), una condizione nella quale i muscoli diventano deboli e si stancano con facilità (sindrome miastenica), infiammazione del cervello
- Malattia infiammatoria dei vasi sanguigni
- Ulcera del piccolo intestino
- Desquamazione della pelle grave e che può causare morte (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson)

- Malattia nella quale il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono i liquidi per l'organismo, come le lacrime e la saliva (sindrome di Sjogren), dolori muscolari, dolorabilità o debolezza muscolare, non causati da esercizio (miopatia), infiammazione dei muscoli (miosite), rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, spasmo muscolare (rabbdomiolisi)
- Infiammazione del rene, infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

**Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):**

- Una malattia (denominata linfocitosi emofagocitica) in cui il sistema immunitario produce in eccesso cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti, e che può causare vari sintomi
- Rigetto del trapianto di organo solido
- Un gruppo di complicazioni metaboliche che si verificano dopo trattamento del cancro caratterizzate da alti livelli di potassio e fosfato nel sangue e bassi livelli di calcio nel sangue (sindrome da lisi tumorale)
- Un disordine infiammatorio (più comunemente di origine autoimmune) che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada)
- Dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stipsi (mielite/mielite trasversa)
- Cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (lichen scleroso o altri tipi di lichen)

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati **con OPDIVO in associazione ad altri medicinali anti-cancro** (la frequenza e la gravità degli effetti indesiderati può variare con l'associazione dei medicinali anti-cancro ricevuti):

**Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- Infezioni delle alte vie respiratorie
- Diminuzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno), globuli bianchi (che sono importanti per combattere le infezioni) o piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare)
- Ridotto funzionamento della tiroide (che può causare stanchezza o aumento di peso), aumentato funzionamento della tiroide (che può causare accelerazione della frequenza del battito cardiaco, sudorazione e perdita di peso)
- Diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso corporeo, diminuzione dei livelli di albumina nel sangue, alti (iperglicemia) o bassi (ipoglicemia) livelli di zucchero nel sangue
- Infiammazione dei nervi (che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore bruciante alle braccia ed alle gambe), mal di testa, capogiro, senso del gusto alterato
- Pressione del sangue elevata (ipertensione)
- Respiro corto (dispnea), tosse, timbro della voce anormale (disfonia)
- Diarrea (feci acquose, liquide o molli), stipsi, vomito, nausea, dolore di stomaco, ulcere della bocca e herpes labiali (stomatite), indigestione (dispepsia)
- Eruzione cutanea qualche volta con bolle o vesciche, prurito, dolore alle mani o alle piante dei piedi: rash o arrossamento della pelle, formicolio e dolorabilità che provoca rossore simmetrico, gonfiore e dolore principalmente sul palmo della mano e sulla pianta del piede (sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare)
- Dolore alle articolazioni (artralgia), dolore ai muscoli e alle ossa (dolore muscoloscheletrico), spasmi muscolari
- Proteine in eccesso nelle urine
- Sensazione di stanchezza o di debolezza, febbre, edema (gonfiore)

### **Comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10)**

- Infezione grave dei polmoni (infezione polmonare), bronchite, infiammazione dell'occhio (congiuntivite)
- Aumento di alcuni tipi di globuli bianchi, riduzione dei neutrofili con febbre
- Reazione allergica, reazioni correlate all'infusione del medicinale
- Diminuzione della secrezione degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali (ghiandole situate sopra i reni), ridotto funzionamento (ipopituitarismo) o infiammazione (ipofisite) della ghiandola pituitaria situata alla base del cervello, gonfiore della ghiandola tiroide, diabete
- Disidratazione, riduzione dei livelli di fosfato nel sangue
- Sensazioni come intorpidimento e formicolio (parestesia)
- Sensazione di un suono persistente nell'orecchio quando non esiste alcun suono (tinnito)
- Visione offuscata, occhio secco
- Battito cardiaco veloce, ritmo cardiaco anomalo, malattia infiammatoria dei vasi sanguigni
- Formazione di un coagulo di sangue all'interno di un vaso sanguigno (trombosi)
- Infiammazione dei polmoni (polmonite caratterizzata da attacchi di tosse e difficoltà nel respirare), liquido intorno ai polmoni, coaguli di sangue, sanguinamento dal naso
- Infiammazione dell'intestino (colite), infiammazione del pancreas (pancreatite), bocca secca, infiammazione dello stomaco (gastrite), dolore orale, emorroidi (pile)
- Infiammazione del fegato
- Alterazione del colore della pelle con chiazze (compresa la vitiligine), arrossamento della pelle, perdita inusuale o assottigliamento dei capelli, cambiamento di colore dei capelli, orticaria (eruzione pruriginosa), depigmentazione o scurimento anomalo della pelle (iperpigmentazione cutanea), pelle secca
- Infiammazione delle articolazioni (artrite), debolezza muscolare, dolori muscolari
- Insufficienza renale (inclusa una brusca perdita della funzione renale)
- Dolore, dolore toracico, brividi
- Sensazione generale di non stare bene (malessere)

### **Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)**

- Acido nel sangue prodotto dal diabete (chetoacidosi diabetica)
- Aumento dei livelli di acido nel sangue
- Infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi delle estremità (sindrome di Guillain-Barré); danno ai nervi che causa intorpidimento e debolezza (polineuropatia); piede cadente (paralisi del nervo peroneo); infiammazione dei nervi, provocata da un attacco dell'organismo verso se stesso, che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore bruciante (neuropatia autoimmune); debolezza muscolare e stanchezza senza atrofia (miastenia gravis o sindrome)
- Infiammazione del cervello
- Infiammazione dell'occhio (che causa dolore e rossore)
- Modifiche nel ritmo e nella frequenza del battito cardiaco, ritmo cardiaco lento, infiammazione del muscolo cardiaco
- Perforazione intestinale, infiammazione del duodeno, sensazione di bruciore o dolore nella lingua (glossodinia)
- Desquamazione della pelle grave e che può causare morte (sindrome di Stevens-Johnson), malattia della pelle con chiazze ispessite di pelle arrossata, spesso con scaglie argentee (psoriasi), grave condizione della pelle che causa macchie rosse, spesso pruriginose, simili a quelle dell'eruzione di morbillo, che inizia agli arti e, talvolta, sul viso e sul resto del corpo (eritema multiforme)
- Dolorabilità o debolezza muscolare, non causati da esercizio (miopatia), infiammazione dei muscoli (miosite), rigidità nei muscoli e nelle articolazioni, infiammazione dei muscoli che causa dolore o rigidità (polimialgia reumatica), danno osseo nella mascella, apertura anomala tra due parti del corpo, come un organo o un vaso sanguigno e un'altra struttura (fistola)
- Infiammazione del rene, infiammazione della vescica, i segni e i sintomi possono includere minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nel basso addome

### **Rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1000)**

- Infiammazione non infettiva temporanea e reversibile delle membrane protettive che circondano il cervello ed il midollo spinale (meningite asettica)
- Malattie croniche associate ad un accumulo di cellule infiammatorie in vari organi e tessuti, più comunemente i polmoni (sarcoidosi)
- Ridotta funzione delle ghiandole paratiroidi
- Un gruppo di complicazioni metaboliche che si verificano dopo trattamento del cancro caratterizzate da alti livelli di potassio e fosfato nel sangue e bassi livelli di calcio nel sangue (sindrome da lisi tumorale)
- Un disordine infiammatorio (più comunemente di origine autoimmune) che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, del cervello e del midollo spinale (sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada)
- Infiammazione dei nervi
- Dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza alle braccia o alle gambe; problemi alla vescica o all'intestino, inclusa la necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stipsi (mielite/mielite trasversa)
- Desquamazione della pelle grave e che può causare morte (necrolisi epidermica tossica), cambiamenti in qualsiasi area della pelle e/o area genitale associati a secchezza, assottigliamento, prurito e dolore (lichen scleroso o altri tipi di lichen)
- Malattia cronica delle articolazioni (spondiloartropatia), malattia nella quale il sistema immunitario attacca le ghiandole che producono i liquidi per l'organismo, come le lacrime e la saliva (sindrome di Sjogren), spasmo muscolare (rabdomiolisi)

### **Altri effetti indesiderati che sono stati riportati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):**

- Una malattia (denominata linfocitosi emofagocitica) in cui il sistema immunitario produce in eccesso cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti, e che può causare vari sintomi
- Rigetto del trapianto di organo solido
- Infiammazione del rivestimento del cuore e accumulo di liquido intorno al cuore (malattie del pericardio)

**Informi immediatamente il medico** se si verifica uno qualsiasi di questi effetti indesiderati elencati sopra. Non cerchi di trattare questi sintomi con altri medicinali.

### **Alterazioni dei risultati degli esami**

OPDIVO da solo o in associazione può causare alterazioni dei risultati degli esami eseguiti dal medico, quali:

- Anomalie dei test di funzionalità del fegato (aumento degli enzimi epatici aspartato aminotransferasi, alanina aminotransferasi, gamma-glutamilttransferasi, o fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei livelli nel sangue del prodotto di scarto bilirubina)
- Anomalie dei test di funzionalità dei reni (aumento della creatinina nel sangue)
- Livelli aumentati dell'enzima che decompone i grassi e dell'enzima che decompone l'amido
- Aumento o diminuzione della quantità di calcio o potassio
- Aumento o diminuzione dei livelli di magnesio o sodio nel sangue
- Aumento della quantità dell'ormone che stimola la tiroide
- Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue
- Aumento dei livelli di colesterolo nel sangue

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare OPDIVO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente controllata fino a 25°C nelle normali condizioni di luce ambientale fino a 48 ore.

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene OPDIVO

- Il principio attivo è nivolumab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di nivolumab.

Ogni flaconcino contiene 40 mg (in 4 mL), 100 mg (in 10 mL), 120 mg (in 12 mL) o 240 mg (in 24 mL) di nivolumab.

- Gli altri componenti sono: sodio citrato diidrato, sodio cloruro (vedere il paragrafo 2 "OPDIVO contiene sodio"), mannitolo (E421), acido pentetico, polisorbato 80 (E433), sodio idrossido, acido cloridrico ed acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di OPDIVO e contenuto della confezione

OPDIVO concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è un liquido di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a giallo pallido, che può contenere poche particelle leggere.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino da 4 mL, 1 flaconcino da 10 mL, 1 flaconcino da 12 mL o 1 flaconcino da 24 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

### Produttore

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

## Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

### **Preparazione e somministrazione di OPDIVO**

La preparazione deve essere eseguita da personale addestrato nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi.

#### **Calcolo della dose**

Per somministrare la dose totale al paziente, può essere necessario più di un flaconcino di OPDIVO concentrato.

#### Nivolumab in monoterapia

La dose prescritta per gli adulti è 240 mg o 480 mg in base all'indicazione, a prescindere dal peso corporeo.

Melanoma (avanzato o trattamento adiuvante) negli adolescenti. La dose prescritta per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di almeno 50 kg di peso è 240 mg o 480 mg. Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso inferiore a 50 kg la dose prescritta è data in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare.

- **Dose totale di nivolumab** in mg = peso del paziente in kg × dose prescritta in mg/kg.
- **Volume di OPDIVO concentrato** per preparare la dose (mL) = dose totale di nivolumab in mg, diviso 10 (il dosaggio di OPDIVO concentrato è 10 mg/mL).

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab

La **dose prescritta** per il paziente è indicata in mg/kg. Sulla base della dose prescritta, calcolare la dose totale da somministrare (vedere sopra).

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab nel mesotelioma maligno della pleura

La dose prescritta per il paziente è 360 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab nel cancro dell'esofago avanzato

La dose prescritta per il paziente può essere basata sul peso corporeo (3 mg/kg) oppure è 360 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione a chemioterapia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule reseccabile

La dose prescritta per il paziente è 360 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione a chemioterapia nel cancro dell'esofago avanzato

La dose prescritta per il paziente è 240 mg o 480 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione a chemioterapia nell'adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago

La dose prescritta per il paziente è 360 mg o 240 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione ad ipilimumab e chemioterapia

La dose prescritta per il paziente è 360 mg a prescindere dal peso corporeo.

#### Nivolumab in associazione a cabozantinib

La dose prescritta per il paziente è nivolumab 240 mg o 480 mg a prescindere dal peso corporeo.

## **Preparazione della soluzione per infusione**

**Avere cura di adottare una tecnica asettica** durante la preparazione della soluzione per infusione.

OPDIVO può essere utilizzato per somministrazione endovenosa:

- **senza diluizione**, dopo il trasferimento in un contenitore per infusione endovenosa utilizzando un'apposita siringa sterile;
- oppure
- **dopo diluizione** in accordo alle seguenti istruzioni:
    - la concentrazione finale deve essere compresa tra 1 e 10 mg/mL
    - il volume totale di infusione non deve superare 160 mL. Per i pazienti di peso inferiore a 40 kg, il volume totale di infusione non deve superare 4 mL per chilogrammo di peso del paziente.
  - Per diluire il concentrato di OPDIVO è possibile utilizzare:
    - una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%); oppure
    - una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

### **FASE 1**

- Ispezionare OPDIVO concentrato per rilevare l'eventuale cambiamento di colore o presenza di particelle. Non agitare il flaconcino. OPDIVO concentrato è un liquido di aspetto da limpido ad opalescente, da incolore a giallo pallido. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, ha cambiato colore o contiene particelle che non siano poche, di colore da traslucido a bianco.
- Prelevare il volume richiesto di OPDIVO concentrato utilizzando un'apposita siringa sterile.

### **FASE 2**

- Trasferire il concentrato in un flacone di vetro sterile sotto vuoto o in contenitore per infusione endovenosa (PVC o poliolefina).
- Se necessario, diluire con il volume richiesto di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%). Per facilità di preparazione, il concentrato può essere trasferito direttamente in una sacca pre-riempita contenente il volume appropriato di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).
- Mescolare delicatamente la soluzione per infusione mediante rotazione manuale. Non agitare.

## **Somministrazione**

L'infusione di OPDIVO non deve essere somministrata per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

Somministrare l'infusione di OPDIVO **per via endovenosa mediante infusione della durata di 30 o 60 minuti a seconda della dose e dell'indicazione.**

L'infusione di OPDIVO non deve essere somministrata nella stessa linea endovenosa in concomitanza ad altre sostanze. Per l'infusione, utilizzare una linea di infusione separata.

Utilizzare un set per infusione ed un filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm).

L'infusione di OPDIVO è compatibile con:

- contenitori in PVC
- contenitori in poliolefina
- flaconi in vetro
- set per infusione in PVC
- filtri in linea con membrane in polietersulfone con dimensioni dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm.

Dopo la somministrazione della dose di nivolumab, lavare la linea con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%).

## Condizioni di conservazione e periodo di validità

### Flaconcino chiuso

OPDIVO deve essere **conservato in frigorifero** (2°C - 8°C). I flaconcini devono essere conservati nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. OPDIVO non deve essere congelato.

Il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente controllata fino a 25°C nelle normali condizioni di luce ambientale fino a 48 ore.

Non utilizzare OPDIVO dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

### Infusione di OPDIVO

La stabilità chimica e fisica in uso dal momento della preparazione è stata dimostrata come segue (i tempi includono il periodo di somministrazione):

Preparazione della soluzione per infusione	Stabilità chimica e fisica in uso	
	Conservazione tra 2°C e 8°C al riparo dalla luce	Conservazione a temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) e in normali condizioni di luce ambientale
Non diluita o diluita con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)	30 giorni	24 ore (dei 30 giorni totali di conservazione)
Diluita con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%)	7 giorni	8 ore (dei 7 giorni totali di conservazione)

Dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente, a prescindere dal diluente adoperato. Se non è utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero di norma superare 7 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C oppure 8 ore (dei 7 giorni totali di conservazione) a temperatura ambiente ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ). Deve essere adottata una tecnica asettica durante la preparazione della soluzione per infusione.

### Smaltimento

Non conservare la soluzione per infusione inutilizzata per un successivo utilizzo. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.