

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OPDIVO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg nivolumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg nivolumabia.

Yksi 12 ml:n injektiopullo sisältää 120 mg nivolumabia.

Yksi 24 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg nivolumabia.

Nivolumabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen neste, joka saattaa sisältää joitakin vaaleita hiukkasia. Liuoksen pH-arvo on noin 6,0 ja osmolaalisuus noin 340 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melanooma

OPDIVO monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa on tarkoitettu aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten edenneen melanooman hoitoon (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut).

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on osoittanut nivolumabi-monoterapiaan verrattuna etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan kasvua ainoastaan potilailla, joilla on vähäinen kasvaimen PD-L1-ilmentymä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Melanooman liitännäishoito

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten asteen IIB tai IIC melanooman liitännäishoitoon, tai kun melanooma on levinnyt imusolmukkeisiin tai kyseessä on metastaattinen sairaus ja kun potilaalle on tehty täydellinen poistoleikkaus (ks. kohta 5.1).

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä (NSCLC)

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson kanssa on tarkoitettu etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimissa ei ole herkistävää EGFR-mutaatiota tai ALK-translokaatiota.

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille.

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoito

OPDIVO yhdistelmähoitona platinapohjaisen kemoterapian kanssa on tarkoitettu kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoitoon aikuisille, joilla on suuri riski taudin uusiutumiseen ja joiden kasvainten PD-L1:n ilmentymistaso on $\geq 1\%$ (valintakriteerit, ks. kohta 5.1).

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma (MPM)

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma.

Munuaiskarsinooma (RCC)

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten edenneen munuaiskarsinooman hoitoon aiemman hoidon jälkeen.

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille, joilla on kohtalaisen/huonon ennusteen edennyt munuaiskarsinooma (ks. kohta 5.1).

OPDIVO yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille, joilla on edennyt munuaiskarsinooma (ks. kohta 5.1).

Klassinen Hodgkinin lymfooma (cHL)

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten uusiutuneen tai refraktaarisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon autologisen kantasolujen siirron (ASCT) sekä brentuksimabivedotiinihoidon jälkeen.

Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (SCCHN)

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten pään ja kaulan alueen uusiutuneen tai etäpesäkkeisen levyepiteelisyövän hoitoon, kun syöpä etenee platinapohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 5.1).

Uroteelikarsinooma

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.

Uroteelikarsinooman liitännäishoito

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu lihakseen tunkeutuvan uroteelikarsinooman (MIUC) liitännäishoitoon aikuisille, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$ ja joilla on suuri riski taudin uusiutumiseen lihakseen tunkeutuvan uroteelikarsinooman radikaaliresektion jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kolorektaalisyöpä (CRC), johon liittyy DNA:n kopiovirheenkorjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta (dMMR) tai mikrosatelliitti-instabiliteetti (MSI-H)

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa aiemman fluoropyrimidiinipohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen on tarkoitettu sellaisen aikuisten etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoitoon, johon liittyy DNA:n kopiovirheenkorjaus- eli MMR-järjestelmän geenien puutteellinen toiminta tai mikrosatelliitti-instabiliteetti (ks. kohta 5.1).

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma (OSCC)

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton, edennyt, uusiutunut tai etäpesäkkeinen ruokatorven levyepiteelikarsinooma, jonka kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %.

OPDIVO yhdistelmähoitona fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on leikkaukseen soveltumaton, edennyt, uusiutunut tai etäpesäkkeinen ruokatorven levyepiteelikarsinooma, jonka kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %.

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten leikkaukseen soveltumattoman, edenneen, uusiutuneen tai etäpesäkkeisen ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoitoon aiemman fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon jälkeen.

Ruokatorvisyövän (OC) tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän (GEJC) liitännäishoito

OPDIVO monoterapiana on tarkoitettu aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitoon, kun potilaalla on patologista jäännöstautia aiemman neoadjuvantin kemoterapian jälkeen (ks. kohta 5.1).

Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan (GEJ) tai ruokatorven adenokarsinooma

OPDIVO yhdistelmähoitona fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi aikuisille, joilla on HER2-negatiivinen edennyt tai etäpesäkkeinen mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooma ja joilla kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen CPS-pistemäärä (Combined Positive Score) on ≥ 5 .

4.2 Annostus ja antotapa

Nivolumabihoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin on oltava perehtynyt syövän hoitoon.

PD-L1-määrittäminen

Jos kyseisessä käyttöaiheessa näin mainitaan, potilaat valitaan saamaan OPDIVO-valmistetta sen perusteella, todetaanko heillä validoidulla testillä varmistettu PD-L1-ligandin ilmentyminen (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 5.1).

Annostus

OPDIVO monoterapiana

Suosittelut OPDIVO-annokset on joko 240 mg nivolumabia 2 viikon välein **tai** 480 mg 4 viikon välein käyttöaiheen ja potilasryhmän mukaan (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) taulukossa 1 esitetyllä tavalla.

Taulukko 1: Laskimoon monoterapiana annettavan nivolumabin suositeltu annos ja infuusioaika

| Käyttöaihe* | Suosittelu annos ja infuusioaika |
|---|---|
| Melanooma (edennyt melanooma tai melanooman liittämisshoitona) | Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat vähintään 50 kg): 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 tai 30 minuutin kuluessa (melanooman liittämisshoito: ks. kohta 5.1) |
| | Nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat alle 50 kg): 3 mg/kg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 6 mg/kg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa |
| Munuaiskarsinoma Lihakseen tunkeutuva uroteelikarsinoma (MIUC) (liittämisshoito) | 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa |
| Ruokatorvisyöpä tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpä (liittämisshoito) | 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 30 minuutin kuluessa ensimmäisten 16 viikon ajan, minkä jälkeen 480 mg 4 viikon välein 30 minuutin kuluessa |
| Ei-pienisoluihin keuhkosisyöpä Klassinen Hodgkinin lymfooma Pään ja kaulan alueen levyepiteelisisyöpä Uroteelikarsinoma Ruokatorven levyepiteelikarsinoma | 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa |

*Koskee kohdan 4.1 monoterapiakäyttöaiheita.

Jos melanoomaa, munuaiskarsinoomaa, ruokatorvisyöpää, ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää tai lihakseen tunkeutuva uroteelikarsinoomaa (liittämisshoito) sairastavan potilaan pitää vaihtaa annostusohjelmasta 240 mg 2 viikon välein annostusohjelmaan 480 mg 4 viikon välein, ensimmäinen 480 mg:n annos pitää antaa kaksi viikkoa viimeisen 240 mg:n annoksen jälkeen. Jos taas potilaan pitää vaihtaa annostusohjelmasta 480 mg 4 viikon välein annostusohjelmaan 240 mg 2 viikon välein, ensimmäinen 240 mg:n annos pitää antaa neljä viikkoa viimeisen 480 mg:n annoksen jälkeen.

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa

Melanooma

Aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 50 kg painavien nuorten hoidossa suositeltu annos on 1 mg/kg nivolumabia laskimoon yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg laskimoon. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 240 mg 2 viikon välein **tai** 480 mg 4 viikon välein (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) taulukon 2 mukaisesti. Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 240 mg 2 viikon välein **tai**
- 6 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 480 mg 4 viikon välein.

12-vuotiaiden ja sitä vanhempien alle 50 kg painavien nuorten hoidossa suositeltu annos on 1 mg/kg nivolumabia laskimoon yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 3 mg/kg laskimoon. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 3 mg/kg 2 viikon välein **tai** 6 mg/kg 4 viikon välein (ks. kohdat 5.1 ja 5.2) taulukon 2 mukaisesti. Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 3 mg/kg 2 viikon välein **tai**
- 6 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 6 mg/kg 4 viikon välein.

Taulukko 2: Laskimoon yhdistelmähoitona annettavien nivolumabin ja ipilimumabin suositellut annokset ja infuusioajat melanooman hoidossa

| | Yhdistelmähoitovaihe, 3 viikon välein 4 annosta | Monoterapiavaihe |
|--------------------|---|---|
| Nivolumabi | Aikuiset sekä 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret: 1 mg/kg 30 minuutin kuluessa | Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat vähintään 50 kg): 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa Nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, jotka painavat alle 50 kg): 3 mg/kg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 6 mg/kg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa |
| Ipilimumabi | Aikuiset sekä 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret: 3 mg/kg 30 minuutin kuluessa | - |

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Suosittelu annos on 360 mg nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa kolmen viikon välein yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg laskimoon 30 minuutin kuluessa kuuden viikon välein. Hoitoa jatketaan enintään 24 kuukauden ajan potilailla, joiden tauti ei etene.

Munuaiskarsinoma ja MSI-H- tai dMMR-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Suosittelu annos on 3 mg/kg nivolumabia laskimoon yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg laskimoon. Yhdistelmähoitoa annetaan 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta. Tämän jälkeen seuraa toinen vaihe, jossa nivolumabia annostellaan monoterapiana laskimoon joko 240 mg 2 viikon välein **tai** 480 mg 4 viikon välein taulukon 3 mukaisesti (vain munuaiskarsinoma).

Monoterapiavaiheen alkaessa ensimmäinen nivolumabiannos annetaan

- 3 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 240 mg 2 viikon välein **tai**
- 6 viikkoa viimeisimmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoannoksen jälkeen, jos annostelu on 480 mg 4 viikon välein (vain munuaiskarsinoma).

Taulukko 3: Laskimoon yhdistelmähoitona annettavien nivolumabin ja ipilimumabin suositellut annokset ja infuusioajat munuaiskarsinoman ja MSI-H- tai dMMR-tyyppisen kolorektaalisyövän hoidossa

| | Yhdistelmähoitovaihe, 3 viikon välein 4 annosta | Monoterapiavaihe |
|--------------------|--|--|
| Nivolumabi | 3 mg/kg 30 minuutin kuluessa | 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa (vain munuaiskarsinoma) |
| Ipilimumabi | 1 mg/kg 30 minuutin kuluessa | - |

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Suositteltu annos on joko 3 mg/kg nivolumabia kahden viikon välein tai 360 mg nivolumabia kolmen viikon välein laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa, jota annostellaan 1 mg/kg laskimoon 30 minuutin kuluessa kuuden viikon välein. Hoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

OPDIVO yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa

Munuaiskarsinooma

Suositteltu nivolumabiannos on joko 240 mg laskimoon joka toinen viikko **tai** 480 mg laskimoon joka neljäs viikko yhdessä kabotsantinibin kanssa, jota annetaan 40 mg suun kautta päivittäin.

Taulukko 4: Laskimoon annettavan nivolumabin suositellut annokset ja infuusioajat ja yhdistelmähoitona suun kautta annettavan kabotsantinibin suositellut annokset munuaiskarsinooman hoidossa

| | Yhdistelmähoitovaihe |
|-----------------------------|--|
| Nivolumabi | 240 mg 2 viikon välein 30 minuutin kuluessa tai 480 mg 4 viikon välein 60 minuutin kuluessa |
| Kabotsantin- ibi | 40 mg kerran päivässä |

OPDIVO yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Suositusannos on 360 mg nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko yhdessä ipilimumabin kanssa, jota annetaan 1 mg/kg laskimoon 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko, sekä yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa, jota annetaan joka kolmas viikko. Kun kaksi kemoterapiajaksoa on saatu päätökseen, hoitoa jatketaan nivolumabilla annoksella 360 mg, jota annetaan laskimoon joka kolmas viikko, sekä ipilimumabilla annoksella 1 mg/kg joka kuudes viikko. Hoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

OPDIVO yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän esiliitännäishoito

Suositteltu annos on 360 mg nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa joka kolmas viikko kolmen jakson ajan (ks. kohta 5.1).

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Suositteltu annos on 240 mg nivolumabia kahden viikon välein tai 480 mg neljän viikon välein laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdistelmähoitona fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa (ks. kohta 5.1). Nivolumabihoitoa suositellaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooma

Suositusannos on 360 mg nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdessä fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa joka kolmas viikko **tai** 240 mg nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdessä fluoropyrimidiini- ja platinapohjaisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon kanssa joka toinen viikko (ks. kohta 5.1). Nivolumabihoitoa suositellaan jatkettavan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene.

Hoidon kesto

OPDIVO-hoitoa jatketaan monoterapiana tai ipilimumabin tai muiden lääkeaineiden kanssa yhdistelmähoitona niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä (ja enintään hoidon enimmäiskeston ajan, jos indikaatiolle on sellainen määritetty).

Liitännäishoidossa OPDIVO-hoito voi kestää enintään 12 kuukautta.

Kun OPDIVO-hoitoa annetaan yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa, OPDIVO-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee, ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan potilaille, joiden tauti ei etene. Kabotsantinibihoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Lue lisätieto kabotsantinibin valmisteyhteenvedosta.

Epätavallisia vasteita (esim. kasvain kasvaa aluksi tilapäisesti tai pieniä uusia leesioita kehittyä ensimmäisten kuukausien aikana kasvaimen pienenemisen jälkeen) on havaittu. Kliinisesti vakaiden potilaiden nivolumabihoitoa tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa suositellaan jatkamaan taudin etenemisestä kertovien ensimmäisten merkkien ilmettyä, kunnes taudin eteneminen on vahvistettu.

Annoksen suurentamista tai pienentämistä ei suositella annettaessa OPDIVO-hoitoa monoterapiana tai yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa. Annosten siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon keskeytys voi olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden vuoksi. Taulukossa 5 on ohjeet hoidon lopettamiseen ja keskeyttämiseen. Kohdassa 4.4 on yksityiskohtaiset ohjeet immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon. Kun nivolumabia annetaan yhdistelmähoitona muiden lääkeaineiden kanssa, lue lisätieto näiden muiden yhdistelmänä käytettävien lääkkeiden annostuksesta niiden valmisteyhteenvedoista.

Taulukko 5: OPDIVO-hoidon tai OPDIVO-yhdistelmähoitoon suositellut muutokset

| Immuunivälitteinen haittavaikutus | Vaikeusaste | Hoidon muutos |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Immuunivälitteinen keuhkotulehdus | Asteen 2 keuhkotulehdus | Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät, radiologisesti havaittavat poikkeavuudet paranevat ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. |
| | Asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus | Lopeta hoito pysyvästi. |
| Immuunivälitteinen koliitti | Asteen 2 ripuli tai koliitti | Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. |
| | Asteen 3 ripuli tai koliitti | Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan |
| | - OPDIVO-monoterapia | |
| | - OPDIVO+ipilimumabi ^a | Lopeta hoito pysyvästi |
| Asteen 4 ripuli tai koliitti | Lopeta hoito pysyvästi. | |

| Immuunivälitteinen haittavaikutus | Vaikeusaste | Hoidon muutos |
|--|---|--|
| Immuunivälitteinen maksatulehdus HUOMIO: Hoidon muutokset niille OPDIVO–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaville munuaiskarsinoomapoti laille, joiden maksa-arvot ovat kohonneet, on esitetty tämän taulukon jälkeen. | Asteen 2 nousu aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT), alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai kokonaisbilirubiiniarvossa | Keskeytä hoito, kunnes laboratorioarvot palaavat ennalleen ja mahdollisesti tarvittava kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. |
| | Asteen 3 tai 4 nousu ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvossa | Lopeta hoito pysyvästi. |
| Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö | Asteen 2 tai 3 nousu kreatiniiniarvossa. | Keskeytä hoito, kunnes kreatiniiniarvo palaa ennalleen ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. |
| | Asteen 4 nousu kreatiniiniarvossa | Lopeta hoito pysyvästi. |
| Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt | Oireiset asteen 2 tai 3 kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, hypofysiitti Asteen 2 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 3 diabetes | Keskeytä hoito, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito (jos sitä tarvitaan akuutin tulehduksen oireisiin) on toteutettu kokonaan. Hoitoa pitää jatkaa yhdessä hormonikorvaushoidon ^b kanssa niin kauan kuin oireita on. |
| | Asteen 4 kilpirauhasen vajaatoiminta Asteen 4 kilpirauhasen liikatoiminta Asteen 4 hypofysiitti Asteen 3 tai 4 lisämunuaisten vajaatoiminta Asteen 4 diabetes | Lopeta hoito pysyvästi. |
| Immuunivälitteiset ihohaitat | Asteen 3 ihottuma | Annos/annokset on jätettävä antamatta, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan. |
| | Asteen 4 ihottuma | Lopeta hoito pysyvästi. |
| Immuunivälitteinen myokardiitti | Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) | Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4). |
| | Asteen 2 myokardiitti | Annos/annokset on jätettävä antamatta, kunnes oireet häviävät ja kortikosteroidihoito on toteutettu kokonaan ^c . |
| Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset | Asteen 3 tai 4 myokardiitti | Lopeta hoito pysyvästi. |
| | Asteen 3 (ensimmäistä kertaa) | Keskeytä hoito. |
| | Asteen 4 tai uusiutunut asteen 3; jatkuva asteen 2 tai 3 huolimatta hoidon muutoksista; kortikosteroidin vuorokausiannosta ei pystytä vähentämään 10 mg:aan prednisonia tai vastaavaa | Lopeta hoito pysyvästi. |

Huom.: Toksisuus on luokiteltu NCI-CTCAE-haittavaikutusluokituksen (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 mukaan.

- ^a Lopeta hoito pysyvästi, jos yhdistelmähoitoa seuraavan toisen vaiheen (nivolumabi-monoterapia) aikana ilmenee asteen 3 ripulia tai koliittia.
- ^b Suositukset hormonikorvaushoidon käytöstä on annettu kohdassa 4.4.
- ^c Nivolumabihoiton tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoiton uudelleen aloittamisen turvallisuutta potilaille, joilla on aikaisemmin ollut immuunivälitteinen myokardiitti, ei tunneta.

OPDIVO monoterapiana tai OPDIVO -yhdistelmähoitona muiden lääkeaineen kanssa on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on:

- asteen 4 tai uusiutunut asteen 3 haittavaikutus
- jatkuva asteen 2 tai 3 haittavaikutus sen hoidosta huolimatta.

Potilaille, joita hoidetaan OPDIVOlla on annettava potilaskortti ja kerrottava OPDIVO-hoidon riskeistä (ks. myös pakkausseloste).

Jos yhden lääkeaineen antaminen keskeytetään annettaessa yhdistelmähoitona OPDIVOa ipilimumabin kanssa, tulee myös toisen lääkeaineen antaminen keskeyttää. Jos hoitoa jatketaan, sitä voidaan potilaan arvioinnin pohjalta jatkaa joko yhdistelmähoitona tai OPDIVO-monoterapiana.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa, lue lisätietoa näiden muiden yhdistelmänä käytettävien lääkkeiden annostuksesta niiden valmisteyhteenvedoista. Jos jonkin lääkeaineen antaminen keskeytetään, voidaan muiden lääkeaineiden antamista jatkaa. Jos hoitoa jatketaan, sitä voidaan potilaan tilanteen arvioinnin pohjalta jatkaa joko yhdistelmähoitona, OPDIVO-monoterapiana tai pelkkänä kemoterapiana.

OPDIVO yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa munuaiskarsinooman hoidossa

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa, yllä olevat taulukossa 5 kuvatut hoidon muutokset koskevat myös OPDIVO-valmistetta. Lisäksi seuraava koskee OPDIVO–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saavia munuaiskarsinoomapotilaita, joiden maksa-arvot ovat kohonneet:

- Jos ALAT tai ASAT on > 3 kertaa ULN mutta ≤ 10 kertaa ULN ilman, että kokonaisbilirubiini on samanaikaisesti ≥ 2 kertaa ULN, sekä OPDIVO- että kabotsantinibihoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutukset ovat lievittyneet asteeseen 0–1. Kortikosteroidihoitoa voidaan harkita. Hoidon aloittamista uudelleen yhdellä lääkkeellä tai molemmilla lääkkeillä voidaan harkita haittavaikutusten lievittyttyä. Jos hoito aloitetaan uudelleen kabotsantinibilla, katso lisätiedot kabotsantinibin valmisteyhteenvedosta.
- Jos ALAT tai ASAT > 10 kertaa ULN tai > 3 kertaa ULN siten, että kokonaisbilirubiini on samanaikaisesti ≥ 2 kertaa ULN, sekä OPDIVO- että kabotsantinibihoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidihoitoa voidaan harkita.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

OPDIVOn turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu, lukuun ottamatta melanoomaa sairastavien 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten hoidossa. Tämänhetkiset tiedot OPDIVO-monoterapiasta tai OPDIVOsta yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa kuvataan kohdissa 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita (≥ 65 vuotta) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisten tulosten perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia (ks. kohta 5.2). Kohtalaista tai vaikeaa maksan

vajaatoimintaa sairastavista on niin vähän tietoa, ettei ryhmiä koskevia johtopäätöksiä voida tehdä. OPDIVOa on annettava varoen potilaille, jotka sairastavat kohtalaista (kokonaisbilirubiini $> 1,5-3 \times$ normaalin yläraja [upper limit of normal, ULN] ja mikä ASAT-arvo tahansa) tai vaikeaa (kokonaisbilirubiini $> 3 \times$ ULN ja mikä ASAT-arvo tahansa) maksan vajaatoimintaa.

Antotapa

OPDIVO on tarkoitettu annosteltavaksi laskimoon. Se annetaan infuusiona laskimoon 30 tai 60 minuutin kuluessa annoksesta riippuen (ks. taulukot 1, 2, 3 ja 4). Infuusio annetaan steriilin, ei-pyrogeenisen, vähän proteiineja sitovan infuusiosuodattimen kautta, jonka huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

OPDIVOa ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena.

Koko tarvittavan OPDIVO-annoksen voi infusoida suoraan 10 mg/ml:n vahvuisena liuoksena tai sen voi laimentaa joko 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n vahvuisella (5 %) glukoosi-injektioliuoksella (ks. kohta 6.6).

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin ja/tai kemoterapian kanssa, annetaan ensin OPDIVO, sen jälkeen samana päivänä ipilimumabi (jos annetaan) ja sitten kemoterapia. Käytä kullekin infuusiolle erillistä infuusiopussia ja suodatinta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistamiseen ja käsittelyyn ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

PD-L1-statuksen arviointi

Kasvaimen PD-L1-statuksen määrittämiseen on tärkeää valita hyvin validoitu ja luotettava menetelmä.

Immuunivälitteiset haittavaikutukset

Kun nivolumabia annetaan yhdistelmähoitona, lue yhdistelmähoidon muiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedot ennen hoidon aloittamista. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu enemmän nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon kuin nivolumabi-monoterapian yhteydessä. Immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on havaittu yhtä paljon OPDIVO-hoidon ja kabotsantinibin yhdistelmähoidon kuin nivolumabimonoterapian yhteydessä. Tästä syystä seuraavat immuunivälitteisiä haittavaikutuksia koskevat ohjeet koskevat yhdistelmähoidon OPDIVO-osaa, ellei toisin mainita. Useimmat immuunivälitteiset haittavaikutukset paranivat tai hävisivät asianmukaisella hoidolla, johon kuului kortikosteroidihoito ja muutos hoidossa (ks. kohta 4.2). Useampaan kuin yhteen elinjärjestelmään vaikuttavia immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia voi ilmetä samanaikaisesti.

Yhdistelmähoidossa on raportoitu myös sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien keuhkoemboliaa. Potilaita on seurattava sydämeen ja keuhkoihin liittyvien haittavaikutusten varalta jatkuvasti sekä elektrolyyttihäiriön ja kuivumisen kliinisten merkkien ja oireiden sekä laboratorioarvojen huononemisen varalta ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito tulee keskeyttää, jos hengenvaarallisia tai uusiutuvia sydämeen ja keuhkoihin liittyviä haittavaikutuksia ilmenee (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava jatkuvasti (vähintään viisi kuukautta viimeisen annoksen jälkeen), sillä haittavaikutus voi tulla missä vaiheessa nivolumabihoitoa tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa hyvänsä tai vasta sen päätyttyä.

Epäiltyjen immuunivälitteisten haittavaikutusten riittävä arviointi on tehtävä syiden vahvistamiseksi tai muiden aiheuttajien poissulkemiseksi. Haittavaikutuksen vakavuuden perusteella nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja annettava kortikosteroideja. Jos haittavaikutuksen hoitoon käytetään kortikosteroideilla aikaansaattua immunosuppressiota, kortikosteroidiannoksen vähentäminen on aloitettava tilan alkaessa korjaantua, ja siihen on käytettävä vähintään kuukausi. Kortikosteroidihoidon liian nopea lopetus voi pahentaa haittavaikutusta tai aiheuttaa haittavaikutuksen uusiutumisen. Muu immunosuppressiivinen lääke on syytä lisätä hoito-ohjelmaan, jos haittavaikutus pahenee tai ei parane kortikosteroidien käytöstä huolimatta.

Nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaan saadessa immunosuppressiivisia annoksia kortikosteroideja tai muuta immunosuppressiivista lääkettä. Immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille on annettava profylaktista antibioottihoitoa opportunististen infektioiden ehkäisemiseksi.

Nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos yksikään vakava immunivälitteinen haittavaikutus uusiutuu tai on hengenvaarallinen.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä on todettu vaikeaa keuhkotulehdusta tai interstitiaalista keuhkosairautta, joka on joissain tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava keuhkotulehduksen löydösten ja oireiden varalta. Näitä ovat esimerkiksi radiologiset muutokset (kuten fokaaliset mattalasimuutokset, läiskikkäiset infiltraatit), hengenahdistus ja hypoksia. Infektioihin ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 keuhkotulehdus, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 (oireinen) keuhkotulehdus, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannos on suurennettava tasolle, joka vastaa 2–4 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia ja nivolumabin tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon käyttö on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen koliitti

Nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoon yhteydessä on todettu vaikeaa ripulia ja koliittia (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ripulin ja koliitin oireiden varalta, joita ovat esimerkiksi vatsakipu ja veriset tai limaiset ulosteet. Sytomegalovirus (CMV) -infektioita tai niiden uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, joilla on kortikosteroidihoitoon reagoimaton immuunivälitteinen koliitti. Infektiot ja ripulin muut syyt on suljettava pois, joten asianmukaiset laboratoriotestit ja muut tutkimukset on tehtävä. Jos kortikosteroidihoitoon reagoimattoman immuunivälitteisen koliitin diagnoosi varmistuu, vaihtoehtoisen immunosuppressantin lisäämistä kortikosteroidihoitoon tai kortikosteroidihoidon korvaamista on harkittava.

Jos potilaalla on asteen 4 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua nivolumabi-monoterapiaavoi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila

pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, nivolumabi-monoterapiaan lopetettava pysyvästi. Jos nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saavalla potilaalla on asteen 3 ripuli tai koliitti, hoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö on aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 ripuli tai koliitti, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä. Jos ripuli tai koliitti jatkuu, se on hoidettava antamalla kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja nivolumabin käyttö tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Nivolumabi-monoterapian tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa maksatulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava maksatulehduksen merkkien ja oireiden, kuten transaminaasi- ja kokonaisbilirubiiniarvon nousun, varalta. Infektiot ja sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 transaminaasi- tai kokonaisbilirubiiniarvon nousu, nivolumabin käyttö tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä. Jos nämä laboratorioarvot ovat jatkuvasti koholla, potilaalle on annettava kortikosteroideja annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannosta on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja nivolumabin käyttö tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Nivolumabihoiton tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa munuaistulehdusta ja munuaisten toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön löydösten ja oireiden varalta. Useimpien potilaiden seerumin kreatiniiniarvo suurenee ilman oireita. Sairauksiin liittyvät syyt on suljettava pois.

Jos potilaalla on asteen 4 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kortikosteroidien käyttö aloitettava annoksina, jotka vastaavat 0,5–1 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Jos potilaan tila pahenee tai ei parane kortikosteroidihoidon aloittamisesta huolimatta, kortikosteroidiannos on suurennettava tasolle, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliiprednisolonia, ja nivolumabin käyttö tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi.

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Nivolumabihoiton tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeita umpierityshäiriöitä, kuten kilpirauhasen vajaa- ja liikatoimintaa, lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa), hypofysiittiä (mukaan lukien aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaa), diabetesta ja diabeettista ketoasidoosia (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava umpierityshäiriöiden kliinisten merkkien ja oireiden ja hyperglykemian sekä kilpirauhasen toiminnan muutosten varalta (hoidon alussa, jaksoittain hoidon aikana ja kliinisen arvioinnin pohjalta). Potilailla saattaa esiintyä väsymystä, päänsärkyä, mielialamuutoksia, vatsakipuja, epätavallista vatsantoimintaa ja matalaa verenpainetta tai epäspesifisiä oireita, jotka voivat muistuttaa muita syitä kuten aivojen etäpesäke tai taustasairaus. Jos vaihtoehtoisia syitä ei ole tunnistettu, umpierityshäiriöiden oireet ja löydökset on katsottava immuunivälitteiseksi.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan oireita, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja korvaushoito kilpirauhashormonilla aloitettava tarpeen mukaan. Jos potilaalla on kilpirauhasen liikatoiminnan oireita, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja kilpirauhasen toimintaa estävä lääkitys on aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia kilpirauhashulehdusta. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta.

Jos potilaalla on asteen 2 lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja fysiologinen kortikosteroidikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vakava (asteen 3) tai henkeäuhkaava (asteen 4) lisämunuaisen vajaatoiminta. Lisämunuaisen toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että kortikosteroidikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on asteen 2 tai 3 hypofysiitin oireita, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja hormonikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Kortikosteroidien käyttöä 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia vastaavina annoksina on harkittava myös, jos epäillään akuuttia aivolisäkkeen tulehdusta. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava (asteen 4) hypofysiitti. Aivolisäkkeen toimintaa ja hormonipitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että hormonikorvaushoito on asianmukaisella tasolla.

Jos potilaalla on diabeteksen oireita, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja insuliinikorvaushoito aloitettava tarpeen mukaan. Verensokeripitoisuuksia on seurattava edelleen, jotta pystytään varmistamaan, että insuliinikorvaushoito on asianmukaisella tasolla. Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeäuhkaava diabetes.

Immuunivälitteiset ihohaitat

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä on todettu vaikeaa ihottumaa, nivolumabi-monoterapiahoitoon yhteydessä vaikeaa ihottumaa on todettu harvemmin. (ks. kohta 4.8). Nivolumabi tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä asteen 3 ihottumassa ja lopetettava asteen 4 ihottumassa. Vaikeaa ihottumaa on hoidettava suurella kortikosteroidiannoksella, joka vastaa 1–2 mg/kg/vrk metyyliprednisolonia.

SJS:aa ja TEN:iä on havaittu harvoin, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Jos SJS:n tai TEN:n oireita tai merkkejä ilmenee, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja potilas on ohjattava niihin erikoistuneeseen yksikköön arviointia ja hoitoa varten. Jos potilaalle kehittyy SJS tai TEN nivolumabihoitoon tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon aikana, suositellaan hoidon lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan nivolumabin käyttöä potilaalle, jolla on aikaisemmin ollut vaikea tai henkeäuhkaava ihohaitta aiemman toisen immuunijärjestelmää stimuloivan syöpälääkehoidon aikana.

Muut immuunivälitteiset haittavaikutukset

Seuraavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia on raportoitu alle 1 %:lla nivolumabi-monoterapiaa tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa eri annoksilla ja kasvaintyypeillä: haimatulehdus, suonikalvoston tulehdus, demyelinaatio, autoimmuunineuropatia (mukaan lukien kasvo- ja loitontajahermon halvaus), Guillain–Barrén oireyhtymä, *myasthenia gravis*, myasteeninen oireyhtymä, aseptinen aivokalvotulehdus, aivotulehdus, gastriitti, sarkoidoosi, duodeniitti, myosiitti, myokardiitti, rbdomyolyysi ja myeliitti. Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymän (VKH), lisäkilpirauhasten vajaatoiminnan ja ei-infektiivisen virtsarakkotulehduksen tapauksista on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen (katso kohdat 4.2 ja 4.8).

Immuunivälitteistä haittavaikutusta epäiltäessä potilaan tila on arvioitava riittävän tarkasti, jotta pystytään vahvistamaan haittavaikutuksen etiologia tai sulkemaan pois muut syyt. Jos haittavaikutus on vaikea, nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja on annettava kortikosteroideja. Tilan parannuttua nivolumabin käyttöä tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa voi tarpeen mukaan jatkaa kortikosteroidiannoksen vähentämisen jälkeen. Nivolumabin tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon käyttö on lopetettava pysyvästi, jos tulee toistuva, vaikea immuunivälitteinen haittavaikutus tai hengenvaarallinen immuunivälitteinen haittavaikutus.

Myotoksisuutta (myosiitti, myokardiitti ja rbdomyolyysi) on raportoitu nivolumabihoiton tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan. Jos potilaalle kehittyy myotoksisuuden oireita tai merkkejä, on potilasta seurattava huolellisesti ja hänet on välittömästi ohjattava asiantuntijalle arviointia ja hoitoa varten.

Myotoksisuuden vakavuuden takia nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä tai lopetettava (ks. kohta 4.2) ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Myokardiitin diagnosoiminen vaatii vahvan epäilyn. Potilaat, joilla on sydän- tai sydän- ja keuhko-oireita, on syytä arvioida mahdollisen myokardiitin varalta. Myokardiittia epäiltäessä on aloitettava riipeästi hoito suurella steroidiannoksella (prednisoni 1–2 mg/kg/päivä tai metyyliiprednisoloni 1–2 mg/kg/päivä) ja konsultoitava viipymättä kardiologian asiantuntijaa diagnoosin varmistamista varten nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti. Myokardiitidiagnoosin varmistuttua nivolumabihoito tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

PD-1:n estäjillä hoidetuilta potilailta on ilmoitettu hyljintäreaktioita kiinteän elimen siirron jälkeen valmisteen markkinoilletulon jälkeen. Nivolumabihoito saattaa suurentaa hyljintäreaktion riskiä kiinteän elimen saaneilla potilailla. Näillä potilailla nivolumabihoiton hyötyjä mahdollisen hyljintäreaktion riskiin nähden on arvioitava huolellisesti.

Hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH) on havaittu yksilääkehoitona annetun nivolumabin sekä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon yhteydessä. On noudatettava varovaisuutta, kun nivolumabia annetaan yksilääkehoitona tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava nivolumabin tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon käyttö ja aloitettava HLH:n hoito.

Infuusioreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vaikeita infuusioreaktioita nivolumabi-monoterapian tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yhteydessä. (ks. kohta 4.8). Vaikeissa tai henkeäuhkaavissa infuusioreaktiotapauksissa nivolumabi-infusio tai nivolumabi–ipilimumabi-infusio täytyy keskeyttää ja antaa asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Potilaat, jotka saavat lievän tai keskivaikean infuusioreaktion, voivat saada nivolumabia tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa huolellisessa seurannassa ja käyttämällä infuusioreaktioita estävää esilääkitystä paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Sairauskohtaiset varotoimet

Edennyt melanooma

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja tai autoimmuunisairaus tai jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, suljettiin pois kliinisistä pivotaalitutkimuksista, jotka koskivat nivolumabia tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Pivotaalisista melanoomatutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli silmän/uvean melanooma. CA209037-tutkimukseen ei otettu myöskään potilaita, joilla oli ollut anti-CTLA-4-hoitoon liittyvä asteen 4 haittavaikutus (ks. kohta 5.1). Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli 2, joiden leptomeningeaalaisia metastaaseja, silmän/uvean melanoomaa, autoimmuunisairautta oli hoidettu ja potilaat, joilla oli ollut aiempaan anti-CTLA-4-hoitoon liittyvä asteen 3–4 haittavaikutus, otettiin mukaan CA209172-tutkimukseen (ks. kohta 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa koskien potilaita, jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, sekä potilaita, joilla oli aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja, nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito on osoittanut nivolumabi-monoterapiaan verrattuna etenemisvapaan elinajan kasvavan ainoastaan potilailla, joilla on vähäinen kasvaimen PD-L1-ilmentymä. Kokonaiselinajan parantuminen oli samaa luokkaa nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa ja nivolumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla, joilla oli suuri kasvaimen PD-L1-ilmentymä (PD-L1 ≥ 1 %). Ennen yhdistelmähoidon aloittamista lääkärin tulee arvioida tarkkaan potilas ja kasvaimen ominaisuudet sekä huomioida yhdistelmähoidon havaitut edut ja toksisuus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Nivolumabin käyttö potilaille, joilla on nopeasti etenevä melanooma

Lääkärien tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on nopeasti etenevä sairaus (ks. kohta 5.1).

Melanooman liitännäishoito

Melanooman liitännäishoidosta ei ole tietoa niiden potilaiden osalta, joilla on seuraavat riskitekijät (ks. kohdat 4.5 ja 5.1):

- potilaat, joilla oli ollut autoimmuunisairaus ja mikä tahansa systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (≥ 10 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa) tai muulla immunosuppressiivisella lääkkeellä vaativa sairaus
- potilaat, joiden melanoomaa oli hoidettu aiemmin (pois lukien potilaat, jotka oli leikattu, jotka olivat saaneet sädehoitoa liitännäishoitona keskushermostojärjestelmän leesioihin neurokirurgisen poistoleikkauksen jälkeen ja jotka olivat saaneet aiemmin interferonia liitännäishoitona, joka oli päättynyt ≥ 6 kuukautta ennen satunnaistamista)
- potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- tai anti-CTLA-4-hoitoa (mukaan lukien ipilimumabi tai mikä tahansa muu vasta-aine tai lääkeaine, joka kohdistuu erityisesti T-solujen kostimulointiin tai tarkistuspisteiden signalointireitteihin)
- alle 18-vuotiaat potilaat.

Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ei-pienisoluisen keuhkosyöpä

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoito

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoa koskevasta kliinisestä avaintutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, aktiivinen (hoitamaton) aivojen etäpesäke, tai jotka olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin tai joilla oli herkistäviä EGFR-mutaatioita tai ALK:n translokaatioita (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tietoja käytöstä iäkkäille potilaille (≥ 75 -vuotiaille) on vain vähän (ks. kohta 5.1). Näiden potilaiden osalta nivolumabin annossa yhdessä ipilimumabin ja kemoterapian kanssa on noudatettava varovaisuutta; tällöin hoidon mahdollisia hyötyjä ja riskejä on arvioitava huolellisesti potilaskohtaisesti.

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito aiemman kemoterapian jälkeen

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivinen aivometastaasi tai autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, sekä potilaat jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, suljettiin pois kliinisistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää koskevista pivotaalitutkimuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli 2, otettiin mukaan CA209171-tutkimukseen (ks. kohta 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa koskien potilaita, joilla oli autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, aktiivisia aivometastaaseja, sekä potilaita, jotka olivat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen tutkimukseen ottamista, nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla. Lääkärien tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. Ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli kolmen kuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista. Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat huonompi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen (ks. kohta 5.1).

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoito

Kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoitoa koskevasta kliinisestä avaintutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen sairaus, kirurgisesti poistettavissa olevaan tautiin aiempaa syöpähoitoa saaneet tai joilla oli tunnistettu EGFR-mutaatioita tai ALK:n translokaatioita (ks. kohta 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooma

Keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman ensilinjan hoitoa koskevista pivotaalitutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli primitiivinen vatsakalvon, sydänpussin, kiveksen tai tuppikalvon mesoteliooma, interstitiaalinen keuhkosairaus, aktiivinen autoimmuunisairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai aivojen etäpesäke (ellei etäpesäkettä ollut poistettu kirurgisesti tai hoidettu stereotaktisella sädehoidolla siten, ettei etäpesäke ollut kasvanut kolmeen kuukauteen ennen tutkimukseen ottamista) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabi–ipilimumabi yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Munuaiskarsinoma

Nivolumabi ja nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito

Nivolumabia ja nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa koskevista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat joilla oli, tai joilla oli ollut, aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia ja nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoito

Nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa koskevista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Kun nivolumabia on annettu kabotsantinibin kanssa, edennyttä munuaiskarsinoomaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu enemmän asteen 3 ja 4 ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista kuin nivolumabi-monoterapiaa saaneilla edennyttä munuaiskarsinoomaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Maksaentsyymiarvoja on seurattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan.

Molempien lääkkeiden käyttöä koskevia ohjeita on noudatettava (ks. kohta 4.2 ja kabotsantinibin valmisteyhteenveto).

Klassinen Hodgkinin lymfooma

Kliinisistä klassista Hodgkinin lymfoomaa koskevista tutkimuksista suljettiin pois ne potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus ja oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 5.1).

Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron (HSCT) komplikaatiot klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla

Klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden, jotka olivat saaneet allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron ja joita oli tätä ennen hoidettu nivolumabilla, seurannassa on todettu akuuttia käänteishyljintää (GVHD) ja siirtoon liittyvää kuolleisuutta (TRM).

Hematopoieettisten kantasolujen siirron mahdolliset hyödyt ja siirtoon liittyvät mahdolliset lisääntyneet riskit on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joita hoidettiin nivolumabilla allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen, on ilmoitettu nopeasti alkavaa ja vaikea-asteista käänteishyljintää valmisteen markkinoilletulon jälkeen. Joissakin tapauksissa käänteishyljintä johti kuolemaan. Nivolumabihoito saattaa lisätä vaikea-asteisen käänteishyljinnän ja kuoleman riskiä potilailla, jotka ovat saaneet allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron; erityisesti potilailla, joilla on aiemminkin ollut käänteishyljintää. Näillä potilailla nivolumabihoiton hyödyt on arvioitava mahdolliseen riskiin nähden (ks. kohta 4.8).

Pään ja kaulan alueen syöpä

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai joilla alkuperäinen kasvain sijaitsi nenänielussa tai sylkirauhasessa, suljettiin pois kliinisestä SCCHN-tutkimuksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Lääkärien tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. Pään tai kaulan alueen syöpää sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli kolmen kuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista. Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat heikko ECOG-toimintakyky, nopeasti etenevä sairaus aiemman platinapohjaisen hoidon jälkeen ja suuri kasvaintaakka.

Uroteelikarsinooma

Edenneen uroteelikarsinooman hoito

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois uroteelikarsinoomaa koskevista kliinisistä tutkimuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Uroteelikarsinooman liitännäishoito

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 (pois lukien potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli 2, jotka eivät olleet saaneet sisplatiinipohjaista neoadjuvanttikemoterapiaa ja joiden ei katsottu soveltuvan saamaan liitännäishoitona annettavaa sisplatiinikemoterapiaa), joilta löydettiin näyttöä taudista leikkauksen jälkeen, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois uroteelikarsinooman liitännäishoitoa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

dMMR- tai MSI-H-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli aktiivisia aivometastaaseja tai leptomeningeaalaisia metastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois dMMR- ja MSI-H-tyyppistä metastaattista kolorektaalisyöpää koskevista kliinisistä tutkimuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma ensilinjan hoito

Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli tai oli ollut aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai joilla oli suuri riski verenvuodolle tai fistelille kasvaimen havaittavan invaasion ruokatorven kasvainta lähellä oleviin elimiin aiheuttamana, suljettiin pois ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia yhdistelmähoitona ipilimumabin tai kemoterapian kanssa on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Ruokatorven levyepiteelikarsinooman ensilinjan hoidon tutkimuksessa nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneista potilaista kuoli 4 kuukauden aikana useampi kuin kemoterapiaa saaneista. Lääkärien tulee huomioida nivolumabi– ipilimumabi-yhdistelmähoidon viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilaille, joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus (ks. kohta 5.1).

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma hoito aiemman ensilijan kemoterapian jälkeen

Suurin osa ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa koskevista kliinisistä tiedoista perustuu aasialaista syntyperää oleviin potilaisiin (ks. kohta 5.1).

Ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli oireisia tai hoitoa vaativia aivometastaaseja, kasvaimen havaittavaa invaasiota ruokatorven lähellä oleviin elimiin (esim. aorttaan tai hengitysteihin), aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Lääkärien tulee huomioida nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen ennen hoidon aloittamista potilailla, joilla on ruokatorven levyepiteelikarsinooma. Nivolumabia saaneista potilaista kuoli satunnaistamisen jälkeen 2,5 kuukauden aikana useampi kuin solunsalpaajahoitoa saaneista. Varhaiseen kuolemaan liittyviä tekijöitä ei voitu tunnistaa (ks. kohta 5.1).

Ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoito

Ruokatorvisyöpää ja ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpää koskevasta kliinisestä tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , jotka eivät saaneet samanaikaista kemosaädehoitoa (CRT) ennen leikkausta, joilla oli kirurgisesti poistettavissa oleva IV asteen syöpä, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabia on käytettävä varoen näille erityisryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooma

Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinoomaa koskevasta kliinisestä tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli hoitamattomia keskushermoston metastaaseja, aktiivinen, tiedossa oleva tai epäilty autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiivista hoitoa vaativa tila (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Tutkimustiedon puuttuessa nivolumabi–kemoterapia-yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen näille ryhmille ja mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkasti kunkin potilaan kohdalla.

CA209649-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden HER2-statusen tiedettiin olevan positiivinen. Potilaat, joiden statusta ei tiedetty, saivat osallistua tutkimukseen, ja 40,3 % potilaista oli tällaisia potilaita (ks. kohta 5.1).

Vähänatriumista ruokavaliota noudattavat potilaat

Yksi ml tätä lääkevalmistetta sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per 4 ml:n injektiopullo, 25 mg natriumia per 10 ml:n injektiopullo, 30 mg natriumia per 12 ml:n injektiopullo tai 60 mg natriumia per 24 ml:n injektiopullo, joka vastaa 0,5 %:a (4 ml:n injektiopullo), 1,25 %:a (10 ml:n injektiopullo), 1,5 %:a (12 ml:n injektiopullo) tai 3 %:a (24 ml:n injektiopullo) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Potilaskortti

Kaikkien OPDIVOa määräävien lääkkeiden on perehdyttävä lääkärin tiedotus- ja hoito-ohjeisiin. Lääkettä määräävän lääkärin on keskusteltava OPDIVO-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle toimitetaan potilaskortti jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nivolumabi on humaanin monoklonaalinen vasta-aine eikä sen farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ole tutkittu. Koska monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 (CYP) entsyymien eivätkä muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien vaikutuksesta, muiden samaan aikaan käytettyjen lääkevalmisteiden näitä entsyymejä estävien tai indusoivien vaikutusten ei odoteta vaikuttavan nivolumabin farmakokinetiikkaan.

Muut yhteisvaikutukset

Systeeminen immunosuppressio

Systeemisten kortikosteroidien ja muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttöä ennen nivolumabihoidon aloitusta on vältettävä, koska ne saattaisivat vaikuttaa nivolumabin farmakodynamiikkaan. Systeemisiä kortikosteroideja ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä voi kuitenkin käyttää nivolumabihoidon alettua immuunivälitteisten haittavaikutusten hoitoon. Alustavat tulokset osoittavat, että systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö nivolumabihoidon alettua ei näytä estävän nivolumabin vastetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nivolumabin käytöstä raskaana oleville ei ole tietoa. Eläinkokeissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG4:n tiedetään läpäisevän veri-istukkaesteen, ja nivolumabi on IgG4-luokan vasta-aine. Siksi nivolumabi voi potentiaalisesti siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Nivolumabia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka saattaisivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä, paitsi siinä tapauksessa, että kliininen hyöty on merkittävämpi kuin mahdollinen riski. Tehokasta ehkäisymenetelmää on käytettävä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen nivolumabiannoksen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö nivolumabi ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet, kuten antibiootit, voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko nivolumabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta lapselle ja hoidosta äidille koituva hyöty.

Hedelmällisyys

Nivolumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Siksi sen vaikutusta miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nivolumabilla tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska haittavaikutukset, kuten uupumus, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8), potilaita on kehoitettava varovaisuuteen ajamisessa ja koneiden käytössä, kunnes he ovat varmoja, ettei nivolumabilla ole heihin haitallista vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Nivolumabi-monoterapia (ks. kohta 4.2)

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Yhdistetyissä tutkimustiedoissa eri kasvaintyyppeihin käytetyn nivolumabi-monoterapian (n = 4646) yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 10\%$), kun seuranta-aika oli vähintään 2,3–28 kuukautta, olivat uupumus (44 %), muskuloskeletaalinen kipu (28 %), ripuli (26 %), ihottuma (24 %), yskä (22 %), pahoinvointi (22 %), kutina (19 %), ruokahalun heikkeneminen (17 %), artralgia (17 %), ummetus (16 %), dyspnea (16 %), vatsakipu (15 %), ylähengitystieinfektio (15 %), kuume (13 %), päänsärky (13 %), anemia (13 %) ja oksentelu (12 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia (asteen 1 tai 2). Asteen 3–5 haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 44 %, ja tutkimuslääkkeestä johtuvien, kuolemaan johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 0,3 %. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän vähintään 63 kuukauden seurannassa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja.

Tiivistelmä haittavaikutuksista taulukkona

Taulukossa 6 on esitetty yhdistetyistä tutkimustiedoista kootut nivolumabia monoterapiana saaneiden potilaiden (n = 4646) raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on jaettu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tutkimustiedot ovat vielä riittämättömät). Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysryhmässä vakavimmasta lähtien.

Taulukko 6: Nivolumabi-monoterapiaan liittyvät haittavaikutukset

| | Nivolumabi-monoterapia |
|--|---|
| Infektiot | |
| Hyvin yleinen | ylähengitystieinfektio |
| Yleinen | keuhkokuume ^a , keuhkoputkentulehdus |
| Harvinainen | aseptinen aivokalvotulehdus |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | |
| Harvinainen | histiosyyttinen nekrotisoiva lymfadeniitti (Kikuchin lymfadeniitti) |
| Veri ja imukudos | |
| Hyvin yleinen | lymfosytopenia ^b , anemia ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , trombositopenia ^b |
| Melko harvinainen | eosinofilia |
| Tuntematon | hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi |
| Immuunijärjestelmä | |
| Yleinen | infuusioreaktiot (mukaan lukien sytokiinioireyhtymä), yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktinen reaktio) |
| Melko harvinainen | sarkoidoosi |
| Tuntematon | hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen ^f |
| Umpieritys | |
| Yleinen | kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus |
| Melko harvinainen | lisämunuaisten vajaatoiminta ^l , hypopituuitarismi, hypofysiitti, <i>diabetes mellitus</i> |
| Harvinainen | diabeettinen ketoasidoosi, lisäkilpirauhasen vajaatoiminta |

| Nivolumabi-monoterapia | |
|---|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Hyvin yleinen | ruokahalun väheneminen, hyperglykemia ^b |
| Yleinen | kuivumistila, painon lasku, hypoglykemia ^b |
| Melko harvinainen | metabolinen asidoosi |
| Tunteeton | tuumorilyysioireyhtymä ^g |
| Hermosto | |
| Hyvin yleinen | päänsärky |
| Yleinen | perifeerinen neuropatia, heitehuimaus |
| Melko harvinainen | polyneuropatia, autoimmuunineuropatia (mukaan lukien kasvo- ja loitontajahermon halvaus) |
| Harvinainen | Guillain–Barrén oireyhtymä, demyelinaatio, myasteeninen oireyhtymä, aivotulehdus ^{a,k} |
| Tunteeton | myeliitti (mukaan lukien transversaalinen myeliitti) |
| Silmät | |
| Yleinen | sumentunut näkö, kuivat silmät |
| Melko harvinainen | uveiitti |
| Tunteeton | Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä ^f |
| Sydän | |
| Yleinen | sydämen tiheälyöntisyys, eteisvärinä |
| Melko harvinainen | myokardiitti ^a , perikardiaaliset häiriöt ^h , rytmihäiriö (myös kammioperäinen rytmihäiriö) |
| Verisuonisto | |
| Yleinen | kohonnut verenpaine |
| Harvinainen | verisuonitulehdus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Hyvin yleinen | hengenahdistus ^a , yskä |
| Yleinen | keuhkotulehdus ^a , keuhkopussin nestekertymä |
| Melko harvinainen | keuhkoinfiltraatio |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Hyvin yleinen | ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus |
| Yleinen | koliitti ^a , suutulehdus, suun kuivuminen |
| Melko harvinainen | haimatulehdus, gastriitti |
| Harvinainen | pohjukaissuolen haavauma |
| Maksa ja sappi | |
| Melko harvinainen | hepatiitti, kolestaasi |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Hyvin yleinen | ihottuma ^c , kutina |
| Yleinen | viviligo, kuiva iho, eryteema, alopesia |
| Melko harvinainen | psoriaasi, ruusufinni, <i>erythema multiforme</i> , nokkosihottuma |
| Harvinainen | toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^{a,d} , Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^a |
| Tunteeton | valkojäkälä ^g , muut jäkälätaudit |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hyvin yleinen | muskuloskeetaalinen kipu ^e , artralgia |
| Yleinen | niveltulehdus |
| Melko harvinainen | <i>polymyalgia rheumatica</i> (monilihaskipu) |
| Harvinainen | Sjögrenin oireyhtymä, myopatia, myosiitti (myös monilihastulehdus) ^a , rabdomyolyyysi ^{a,d} |

| Nivolumabi-monoterapia | |
|--|--|
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Yleinen | munuaisten vajaatoiminta (myös akuutti munuaisvaurio) ^a |
| Harvinainen | tubulointerstitiaalinen nefriitti, ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Hyvin yleinen | uupumus, kuume |
| Yleinen | kipu, rintakipu, turvotus ^l |
| Tutkimukset^b | |
| Hyvin yleinen | lisääntynyt ASAT, hyponatremia, hypoalbuminemia, lisääntynyt alkalinen fosfataasi, lisääntynyt kreatiniini, lisääntynyt ALAT, lisääntynyt lipaasi, hyperkalemia, lisääntynyt amylaasi, hypokalsemia, hypomagneesemia, hypokalemia, hyperkalsemia |
| Yleinen | lisääntynyt kokonaisbilirubiinin määrä, hypernatremia, hypermagneesemia |

Taulukossa 6 esitetyt yleisyysluokat eivät välttämättä liity täysin pelkästään nivolumabiin, vaan niihin voi vaikuttaa myös perussairaus.

^a Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu päättyneissä ja jatkuvissa kliinisissä tutkimuksissa.

^b Yleisyys laskettiin sen mukaan, kuinka suurella osalla potilaista laboratorioarvo huononi lähtötasolta. Katso jäljempää ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, Poikkeavat laboratorioarvot”.

^c Ihottuma on yhdistelmätermi, joka sisältää makulopapulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, kutiavan ihottuman, follikulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman, tuhkarokkomaisen ihottuman, näppyläisen ihottuman, märkärakkulaihottuman, vesirakkulaisen ihottuman, hilseilevän ihottuman, ihotulehduksen, aknea muistuttavan ihottuman, allergisen ihottuman, atooppisen ihottuman, rakkulaisen ihottuman, hilseilevän dermatiitin, psoriaasia muistuttavan ihottuman, lääkeihottuman ja pemfigoidin.

^d Ilmoitettu myös yhdistetyn aineiston ulkopuolisissa tutkimuksissa. Yleisyys perustuu kehitysohjelman laajuiseen altistukseen.

^e Muskuloskeletaalinen kipu on termi, joka kattaa selkäkivun, luukivun, muskuloskeletaalisen rintakivun, muskuloskeletaaliset vaivat, lihaskivun, kylkivälihiesten kivun, niskakivun, raajakivun ja selkärannakivun.

^f Markkinoilletulon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

^g Ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen.

^h Perikardiaaliset häiriöt on termi, joka kattaa perikardiitin, perikardiaalisen effuusion, perikardiumin tamponaation ja Dresslerin oireyhtymän.

ⁱ Anemia on yhdistelmätermi, joka sisältää muiden syiden lisäksi hemolyyttisen anemian ja autoimmuunianemian, alhaisen hemoglobiinin, raudanpuuteanemian ja pienentyneen punasolumäärän.

^j Kattaa lisämunuaisten vajaatoiminnan, akuutin lisämunuaiskuoren vajaatoiminnan ja lisämunuaiskuoren sekundaarisen vajaatoiminnan.

^k Kattaa aivotulehduksen ja limbisen aivotulehduksen.

^l Turvotus on yhdistelmätermi, joka sisältää yleistyneen edeeman, perifeeraalisen edeeman, perifeeraalisen turvotuksen ja turvotuksen.

Nivolumabi yhdistelmähoitona muiden lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.2)

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kun nivolumabia annetaan yhdistelmähoitona muiden lääkeaineiden kanssa, lue muiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedosta lisätietoa turvallisuusprofiilista ennen hoidon aloittamista.

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito (kemoterapian kanssa tai ilman)

Yhdistetyissä tutkimustiedoissa (n = 2094) eri kasvaintyyppien hoidossa käytetyn nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito (kemoterapian kanssa tai ilman) yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 10\%$) olivat uupumus (50 %), ihottuma (38 %), ripuli (37 %), pahoinvointi (31 %), kutina (29 %), muskuloskeletaalinen kipu (28 %), kuume (25 %), yskä (24 %), ruokahalun väheneminen (23 %), oksentelu (20 %), hengenahdistus (19 %), ummetus (19 %), artralgia (19 %), vatsakipu (18 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (16 %), päänsärky (16 %), ylähengitystieinfektio (15 %), turvotus (13 %) ja heitehuimaus (11 %), kun seuranta-aika oli vähintään 6–47 kuukautta. Asteen 3–5 haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 67 %, kun nivolumabia käytettiin yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman). Tutkimuslääkkeestä johtuvien, kuolemaan johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 0,7 %. Seuraavien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli $\geq 10\%$ suurempi potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitona nivolumabia 1 mg/kg ja ipilimumabia 3 mg/kg, kuin ilmaantuvuus yhdistetyissä tutkimustiedoissa, jotka koskivat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman): uupumus (62 %), ihottuma (57 %), ripuli (52 %), pahoinvointi (42 %), kutina (40 %), kuume (36 %) ja päänsärky (26 %). Seuraavien haittavaikutusten

ilmaantuvuus oli $\geq 10\%$ suurempi potilailla, jotka saivat yhdistelmähoitona nivolumabia 360 mg ja ipilimumabia 1 mg/kg sekä kemoterapiaa, kuin ilmaantuvuus yhdistetyissä tutkimustiedoissa, jotka koskivat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman): anemia (32 %) ja neutropenia (15 %).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoito

Yhdistetyissä tutkimustiedoissa eri kasvaintyyppien hoidossa käytetyn nivolumabin (240 mg joka toinen viikko tai 360 mg joka kolmas viikko) ja kemoterapian yhdistelmähoidon (n = 1268) yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 10\%$), kun seuranta-aika oli vähintään 12,1–20 kuukautta, olivat mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooman tai ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC) tai kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosityövän (NSCLC) kolmen hoitjakson hoidossa pahoinvointi (51 %), perifeerinen neuropatia (39 %), väsymys (39 %), ripuli (33 %), ruokahalun väheneminen (33 %), ummetus (31 %), oksentelu (27 %), stomatiitti (22 %), vatsakipu (21 %), ihottuma (18 %), kuume (17 %), muskuloskeletaalinen kipu (16 %), yskä (13 %), turvotus (mukaan lukien perifeerinen ödeema) (12 %) ja hypoalbuminemia (11 %). Vaikeusasteen 3–5 haittavaikutuksia oli 71 %:lla nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneista, ja nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon aiheuttamista haittavaikutuksista 1,2 % johti kuolemaan. Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooman tai ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC) hoidossa nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon keston mediaani oli 6,44 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,95–6,80) ja kemoterapian 4,34 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 4,04–4,70). Kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa potilaista 93 % sai kolme jaksoa nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa

Tutkimustiedoissa munuaiskarsinooman hoidossa (n = 320) käytetyn nivolumabin (240 mg joka toinen viikko) ja kabotsantinibin kanssa (40 mg kerran päivässä) yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 10\%$), kun seuranta-aika oli vähintään 16,0 kuukautta, olivat ripuli (64,7 %), väsymys (51,3 %), käsi-jalkaoireyhtymä (40,0 %), stomatiitti (38,8 %), muskuloskeletaalinen kipu (37,5 %), hypertensio (37,2 %), ihottuma (36,3 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (35,6 %), ruokahalun väheneminen (30,3 %), pahoinvointi (28,8 %), vatsakipu (25,0 %), makuhäiriö (23,8 %), ylähengitystietulehdus (20,6 %), yskä (20,6 %), kutina (20,6 %), artralgia (19,4 %), oksentelu (18,4 %), dysfonia (17,8 %), päänsärky (16,3 %), dyspepsia (15,9 %), huimaus (14,1 %), ummetus (14,1 %), kuume (14,1 %), turvotus (13,4 %), lihaskouristukset (12,2 %), dyspnea (11,6 %), proteiinivirtsaisuus (10,9 %) ja kilpirauhasen liikatoiminta (10,0 %). Asteen 3–5 haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 78 %, ja tutkimuslääkkeestä johtuvien, kuolemaan johtaneiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 0,3 %.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 7 esitetään yhdistetyistä tutkimustiedoista kootut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) (n = 2094), nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa (n = 1268) ja nivolumabin ja kabotsantinibin yhdistelmähoitoa (n = 320). Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavimmasta lievimpään.

Taulukko 7: Nivolumabin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmähoitoon liittyvät haittavaikutukset

| | Yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) | Yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa | Yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa |
|---------------------------|--|---|---|
| Infektiot | | | |
| Hyvin yleinen | ylähengitystieinfektio | | ylähengitystieinfektio |
| Yleinen | keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus, konjunktiviitti | ylähengitystieinfektio, keuhkokuume ^a | keuhkokuume |
| Harvinainen | aseptinen aivokalvotulehdus | | |
| Veri ja imukudos | | | |
| Hyvin yleinen | anemia ^{b,i} , trombosytopenia ^b , leukopenia ^b , lymfopenia ^b , neutropenia ^b | neutropenia ^b , anemia ^{b,i} , leukopenia ^b , lymfopenia ^b , trombosytopenia ^b | anemia ^b , trombosytopenia ^b , leukopenia ^b , lymfopenia ^b , neutropenia ^b |
| Yleinen | eosinofilia | kuumeinen neutropenia ^a | eosinofilia |
| Melko harvinainen | kuumeinen neutropenia | eosinofilia | |
| Tuntematon | hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi | | |
| Immuunijärjestelmä | | | |
| Yleinen | infuusioreaktio (mukaan lukien sytokiinioireyhtymä), yliherkkyys | yliherkkyys, infuusioreaktio (mukaan lukien sytokiinioireyhtymä) | yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktinen reaktio) |
| Melko harvinainen | | | infuusioon liittyvä yliherkkyysreaktio |
| Harvinainen | sarkoidoosi | | |
| Tuntematon | hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen ^f | | |
| Umpieritys | | | |
| Hyvin yleinen | kilpirauhasen vajaatoiminta | | kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta |
| Yleinen | kilpirauhasen liikatoiminta, kilpirauhastulehdus, lisämunuaisten vajaatoiminta, hypofysiitti, hypopituitarismi, <i>diabetes mellitus</i> | kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta | lisämunuaisten vajaatoiminta |
| Melko harvinainen | diabeettinen ketoasidoosi | lisämunuaisten vajaatoiminta, kilpirauhastulehdus, hypopituitarismi, <i>diabetes mellitus</i> | hypofysiitti, kilpirauhastulehdus |
| Harvinainen | lisäkilpirauhasen vajaatoiminta | hypofysiitti | |

| | Yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) | Yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa | Yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa |
|--------------------------------------|---|---|---|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | | |
| Hyvin yleinen | ruokahalun väheneminen, hyperglykemia ^b , hypoglykemia ^b | ruokahalun väheneminen, hypoalbuminemia, hyperglykemia ^b , hypoglykemia ^b | ruokahalun väheneminen, hypoglykemia ^b , hyperglykemia ^b , painon lasku |
| Yleinen | kuivumistila, hypoalbuminemia, hypofosfatemia, painon lasku | hypofosfatemia | kuivumistila |
| Melko harvinainen | metabolinen asidoosi | | |
| Harvinainen | | tuumorilyysioireyhtymä | |
| Tuntematon | tuumorilyysioireyhtymä ^g | | |
| Hermosto | | | |
| Hyvin yleinen | päänsärky, heitehuimaus | perifeerinen neuropatia | dysgeusia, heitehuimaus, päänsärky |
| Yleinen | perifeerinen neuropatia | parestesia, heitehuimaus, päänsärky | perifeerinen neuropatia |
| Melko harvinainen | polyneuropatia, peroneuspareesi, autoimmuunineuropatia (ml. kasvohalvaus ja loitontajahermon halvaus), aivotulehdus, <i>myasthenia gravis</i> | | autoimmuunienkefaliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä |
| Harvinainen | Guillain–Barrén oireyhtymä, neuriitti, myeliitti (mukaan lukien transversaalinen myeliitti) | Guillain–Barrén oireyhtymä, aivotulehdus | |
| Tuntematon | | myeliitti (mukaan lukien transversaalinen myeliitti) | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | | |
| Yleinen | | | tinnitus |
| Silmät | | | |
| Yleinen | sumentunut näkö, kuivat silmät | kuivat silmät, sumentunut näkö | kuivat silmät, sumentunut näkö |
| Melko harvinainen | uveiitti, episkleriitti | uveiitti | uveiitti |
| Harvinainen | Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä | | |
| Sydän | | | |
| Yleinen | sydämen tiheälyöntisyys, eteisvärinä | sydämen tiheälyöntisyys, eteisvärinä | eteisvärinä, sydämen tiheälyöntisyys |
| Melko harvinainen | myokardiitti ^a , rytmihäiriö (myös kammiooperäinen rytmihäiriö) ^a , sydämen harvalyöntisyys | myokardiitti | myokardiitti |
| Tuntematon | perikardiaaliset häiriöt ^h | | |

| | Yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) | Yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa | Yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa |
|---|--|---|---|
| Verisuonisto | | | |
| Hyvin yleinen | | | kohonnut verenpaine |
| Yleinen | kohonnut verenpaine | tromboosi ^{a,j} , kohonnut verenpaine, verisuonitulehdus | tromboosi ^j |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | |
| Hyvin yleinen | yskä, hengenahdistus | yskä | dysfonia, hengenahdistus, yskä |
| Yleinen | keuhkotulehdus ^a , keuhkoembolia ^a , keuhkopussin nestekertymä | keuhkotulehdus ^a , hengenahdistus | keuhkotulehdus, keuhkoembolia, keuhkopussin nestekertymä, nenäverenvuoto |
| Ruoansulatuselimistö | | | |
| Hyvin yleinen | ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus | ripuli ^a , suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus | ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, suutulehdus, vatsakipu, dyspepsia |
| Yleinen | koliitti ^a , haimatulehdus, suutulehdus, gastriitti, suun kuivuminen | koliitti, suun kuivuminen | koliitti, gastriitti, suukipu, suun kuivuminen, peräpukamat |
| Melko harvinainen | duodeniitti | haimatulehdus | haimatulehdus, ohutsuolen puhkeaminen ^a , kielikipu |
| Harvinainen | suolen puhkeaminen ^a | | |
| Maksa ja sappi | | | |
| Yleinen | maksatulehdus | | maksatulehdus |
| Melko harvinainen | | maksatulehdus | |
| Iho ja ihonalainen kudus | | | |
| Hyvin yleinen | ihottuma ^c , kutina | ihottuma ^c | käsi-jalkaoireyhtymä, ihottuma ^c , kutina |
| Yleinen | alopecia, vitiligo, nokkosihottuma, kuiva iho, eryteema | käsi-jalkaoireyhtymä, kutina, ihon hyperpigmentaatio, alopecia, kuiva iho, eryteema | alopecia, kuiva iho, eryteema, hiusten värin muuttuminen |
| Melko harvinainen | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , psoriaasi | | psoriaasi, nokkosihottuma |
| Harvinainen | toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^{a,d} , valkojäkälä, muut jäkälätaudit | | |
| Tuntematon | | | valkojäkälä, muut jäkälätaudit |

| | Yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (kemoterapian kanssa tai ilman) | Yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa | Yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa |
|---|--|--|--|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | |
| Hyvin yleinen | muskuloskeetaalinen kipu ^c , artralgia | muskuloskeetaalinen kipu ^c | muskuloskeetaalinen kipu ^c , artralgia, lihaskouristukset |
| Yleinen | lihaskouristukset, lihasheikkous, niveltulehdus | artralgia, lihasheikkous | niveltulehdus |
| Melko harvinainen | <i>polymyalgia rheumatica</i> (monilihaskipu), myopatia, myosiitti (myös monilihastulehdus) ^a | | myopatia, leuan osteonekroosi, fisteli |
| Harvinainen | spondylartropatia, Sjögrenin oireyhtymä, rabdomyolyyysi ^a | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | |
| Hyvin yleinen | | | proteiinivirtsaisuus |
| Yleinen | munuaisten vajaatoiminta (myös akuutti munuaisvaurio) ^a | munuaisten vajaatoiminta ^a | munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio |
| Melko harvinainen | tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefriitti | ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus | nefriitti |
| Harvinainen | ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus | nefriitti | ei-infektiivinen virtsarakkotulehdus ^g |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | | | |
| Hyvin yleinen | uupumus, kuume, turvotus (mukaan lukien perifeerinen edeema) | uupumus, kuume, turvotus (mukaan lukien perifeerinen edeema) | uupumus, kuume, turvotus |
| Yleinen | rintakipu, kipu, vilunväristykset | huonovointisuus | kipu, rintakipu |
| Tutkimukset | | | |
| Hyvin yleinen | lisääntynyt alkalinen fosfataasi ^b , lisääntynyt ASAT ^b , lisääntynyt ALAT ^b , lisääntynyt kokonaisbilirubiini ^b , lisääntynyt kreatiniini ^b , lisääntynyt amylaasi ^b , lisääntynyt lipaasi ^b , hyponatremia ^b , hyperkalemia ^b , hypokalemia ^b , hyperkalsemia ^b , hypokalsemia ^b | hypokalsemia ^b , transaminaasiarvojen suureneminen ^b , hyponatremia ^b , lisääntynyt amylaasi ^b , hypomagnesemia ^b , lisääntynyt alkalinen fosfataasi ^b , hypokalemia ^b , lisääntynyt kreatiniini ^b , lisääntynyt lipaasi ^b , hyperkalemia ^b , lisääntynyt kokonaisbilirubiini ^b | lisääntynyt alkalinen fosfataasi ^b , lisääntynyt ALAT ^b , lisääntynyt ASAT ^b , lisääntynyt kokonaisbilirubiini ^b , lisääntynyt kreatiniini ^b , lisääntynyt amylaasi ^b , lisääntynyt lipaasi ^b , hypokalemia ^b , hypomagnesemia ^b , hyponatremia ^b , hypokalsemia ^b , hyperkalsemia ^b , hypofosfatemia ^b , hyperkalemia ^b , hypermagnesemia ^b , hypernatremia ^b |
| Yleinen | hypernatremia ^b , hypermagnesemia ^b , kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen, lisääntynyt gammaglutamyyli transferaasi | hypernatremia ^b , hyperkalsemia ^b , hypermagnesemia ^b | kohonnut veren kolesterolipitoisuus, hypertriglyseridemia |

Taulukossa 7 esitetyt yleisyysluokat eivät välttämättä liity täysin pelkästään nivolumabiin tai nivolumabin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmähoitoihin, vaan niihin voivat vaikuttaa myös perussairaudet tai muut yhdistelmänä käytetyt lääkevalmisteet.

- ^a Kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu päättyneissä ja jatkuvissa kliinisissä tutkimuksissa.
- ^b Yleisyys laskettiin sen mukaan, kuinka suurella osalla potilaista laboratorioarvo huononi lähtötasolta. Katso jäljempää ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus, Poikkeavat laboratorioarvot”.
- ^c Ihottuma on yhdistelmätermi, joka sisältää makulopapulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, kutiavan ihottuman, follikulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman, tuhkarokkomaisen ihottuman, näppyläisen ihottuman, märkärakkulaihottuman, näppyläisen ja suomuilevan ihottuman, vesirakkulaisen ihottuman, laajalle levinneen ihottuman, hilseilevän ihottuman, ihotulehduksen, aknea muistuttavan ihottuman, allergisen ihottuman, atooppisen ihottuman, rakkulaisen ihottuman, hilseilevän dermatiitin, psoriaasia muistuttavan ihottuman, lääkeihottuman, nodulaarisen ihottuman ja pemfigoidin.
- ^d Ilmoitettu myös yhdistetyn aineiston ulkopuolisissa tutkimuksissa. Yleisyys perustuu kehitysohjelman laajuiseen altistukseen.
- ^e Muskuloskeletaalinen kipu on termi, joka kattaa selkäkivun, luukivun, muskuloskeletaalisen rintakivun, muskuloskeletaaliset vaivat, lihaskivun, kylkivälihihasten kivun, niskakivun, raajakivun ja selkärankakivun. Markkinoilletulon jälkeen (ks. myös kohta 4.4).
- ^f Ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen.
- ^g Perikardiaaliset häiriöt on termi, joka kattaa perikardiitin, perikardiaalisen effuusion, perikardiumin tamponaation ja Dresslerin oireyhtymän.
- ⁱ Anemia on yhdistelmätermi, joka sisältää muiden syiden lisäksi hemolyyttisen anemian ja autoimmuunianemian, alhaisen hemoglobiinin, raudanpuuteanemian ja pienentyneen punasolumäärän.
- ^j Tromboosi on yhdistelmätermi, joka kattaa porttilaskimotromboosin, keuhkoverisuonen tromboosin, keuhkotromboosin, aortan tromboosin, valtimotromboosin, syvän laskimotromboosin, lantion laskimotromboosin, vena cavan tromboosin, laskimotromboosin ja raajan laskimotromboosin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nivolumabihoitoon ja nivolumabi-yhdistelmähoitoon muiden lääkeaineiden kanssa liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia. Immuunivälitteiset haittavaikutukset hävisivät useimmissa tapauksissa oikeanlaisella lääkehoidolla. Hoito piti yleensä lopettaa pysyvästi nivolumabin ja muiden lääkeaineiden yhdistelmähoitoa saaneiden kohdalla useammin kuin pelkkää nivolumabi-monoterapiaa saaneiden kohdalla. Taulukossa 8 esitetään niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ja joiden yhdistelmähoito lopetettiin pysyvästi. Lisäksi sellaisten potilaiden osalta, joilla oli haittatapahtuma, taulukossa 8 esitetään niiden potilaiden prosenttiosuus hoito-ohjelman mukaan jaoteltuna, jotka tarvitsivat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (joka vastasi vähintään 40 mg:aa prednisonia vuorokaudessa). Kohdassa 4.4 on haittavaikutusten hoito-ohjeet.

Taulukko 8: Immuunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia hoito lopetettiin pysyvästi tai jotka vaativat suuriannoksista kortikosteroidihoitoa (nivolumabi-monoterapiaa, nivolumabia yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa [kemoterapian kanssa tai ilman], nivolumabia yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa tai nivolumabia yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa)

| | Nivolumabi-monoterapia % | Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito (kemoterapian kanssa tai ilman) % | Nivolumabi–kemoterapia-yhdistelmähoito % | Nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoito % |
|---|--------------------------|--|--|---|
| Immuunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia hoito lopetettiin pysyvästi | | | | |
| Keuhkotulehdus | 1,4 | 2,5 | 2,1 | 2,5 |
| Koliitti | 1,2 | 6 | 2,1 | 2,5 |
| Hepatiitti | 1,1 | 5 | 1,0 | 4,1 |
| Munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö | 0,3 | 1,2 | 3,0 | 0,6 |
| Umpierityshäiriöt | 0,5 | 2,0 | 0,5 | 1,3 |
| Iho | 0,8 | 1,0 | 1,1 | 2,2 |
| Yliherkkyys-/ infuusioreaktio | 0,1 | 0,3 | 2,3 | 0 |

| | Nivolumabi- monoterapia % | Nivolumabi- ipilimumabi- yhdistelmähoito (kemoterapian kanssa tai ilman) % | Nivolumabi- kemoterapia- yhdistelmähoito % | Nivolumabi- kabotsantinibi- yhdistelmähoito % |
|--|---------------------------------|---|---|--|
| Immuunivälitteiset haittavaikutukset, joiden takia potilas tarvitsi suuriannoksista kortikosteroidihoitoa^{a,b} | | | | |
| Keuhkotulehdus | 65 | 59 | 59 | 56 |
| Koliitti | 14 | 32 | 8 | 8 |
| Hepatiitti | 21 | 37 | 8 | 23 |
| Munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö | 22 | 27 | 9 | 9 |
| Umpierityshäiriöt | 5 | 20 | 5 | 4,2 |
| Iho | 3,3 | 8 | 6 | 8 |
| Yliherkkyys-/ infuusioreaktio | 18 | 16 | 23 | 0 |

^a Hoito vastasi vähintään 40 mg:aa prednisonia vuorokaudessa.

^b Yleisyys perustuu niiden potilaiden lukumäärään, jotka saivat immuunivälitteisen haittavaikutuksen.

Immuunivälitteinen keuhkotulehdus

Keuhkotulehduksen ilmaantuvuus (interstitiaalinen keuhkosairaus ja keuhkoinfiltraatio mukaan luettuna) potilailla, jotka saivat nivolumabia monoterapiana, oli 3,3 % (155/4646). Suurin osa oli vaikeusastetta 1, jota ilmoitettiin 0,9 prosentilla (42/4646) potilaista, ja vaikeusastetta 2, jota ilmoitettiin 1,7 prosentilla (77/4646) potilaista. Asteen 3 keuhkotulehduksia oli 0,7 prosentilla (33/4646) potilaista, ja asteen 4 keuhkotulehduksia oli < 0,1 prosentilla (1/4646) potilaista. Kuuden potilaan (0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Oireiden ilmenemisajan mediaani oli 15,1 viikkoa (vaihteluväli 0,7–85,1). Haittavaikutus korjaantui 107 potilaalla (69,0 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 6,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1⁺–109,1⁺); ⁺ tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla keuhkotulehduksen, mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus, ilmaantuvuus oli 6,9 % (145/2094). Potilaista 3,5 prosentilla (73/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,1 prosentilla (24/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,4 prosentilla (8/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Neljän potilaan (0,2 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 2,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,1–56,8). Haittavaikutus korjaantui 119 potilaalla (82,1 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 6,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,3–149,3⁺).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla pneumoniitin, mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus, ilmaantuvuus oli 4,8 % (61/1268). Potilaista 2,4 prosentilla (31/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,0 prosentilla (13/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,2 prosentilla (3/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia. Kahden potilaan (0,2 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 24,1 viikkoa (vaihteluväli: 1,6–96,9). Haittavaikutus korjaantui 42 potilaalla (68,9 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 10,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,3⁺–121,3⁺).

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla pneumoniitin, mukaan lukien interstitiaalinen keuhkosairaus, ilmaantuvuus oli 5,6 % (18/320). Potilaista 1,9 prosentilla (6/320) ilmoitettiin asteen 2 tapauksia ja 1,6 prosentilla (5/320) asteen 3 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 26,9 viikkoa (vaihteluväli 12,3–74,3 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 14 potilaalla (77,8 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 7,5 viikkoa (vaihteluväli 2,1–60,7⁺ viikkoa).

Immuunivälitteinen koliitti

Nivolumabia monoterapiana saaneilla potilailla ripulin, koliitin tai ulostamistiheyden lisääntymisen ilmaantuvuus oli 15,4 % (716/4646). Suurin osa tapauksista oli vaikeusastetta 1, joita ilmoitettiin 9,9 prosentilla potilaista (462/4646), ja vaikeusastetta 2, joita ilmoitettiin 4,0 prosentilla potilaista (186/4646). Asteen 3 tapauksia oli 1,4 prosentilla potilaista (67/4646) ja asteen 4 tapauksia < 0,1 prosentilla potilaista (1/4646). Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 8,3 viikkoa

(vaihteluväli 0,1–115,6). Haittavaikutus parani 639 potilaalla (90,3 %). Korjaantumisajan mediaani oli 2,9 viikkoa (vaihteluväli 0,1–124,4⁺).

Nivolumabia ja ipilimumabia yhdistelmähoitona (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 27,7 % (580/2094). Potilaista 8,8 prosentilla (184/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 6,8 prosentilla (142/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,1 prosentilla (3/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Yhden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 1,4 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–48,9). Haittavaikutus korjaantui 577 potilaalla (90,8 %). Korjaantumisajan mediaani oli 2,7 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–159,4⁺). Nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 46,7 %, johon sisältyi asteen 2 tapauksia (13,6 %), asteen 3 tapauksia (15,8 %) ja asteen 4 tapauksia (0,4 %).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ripulin tai koliitin ilmaantuvuus oli 26,4 % (335/1268). Potilaista 8,2 prosentilla (104/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 3,5 prosentilla (45/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,5 prosentilla (6/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia. Yhden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 4,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–93,6). Haittavaikutus korjaantui 293 potilaalla (88,0 %). Korjaantumisajan mediaani oli 1,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–117,6⁺).

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla ripulin, koliitin, ulostustiheyden lisääntymisen tai enteriitin ilmaantuvuus oli 59,1 prosenttia (189/320). Potilaista 25,6 prosentilla ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia (82/320) ja 6,3 prosentilla (20/320) vaikeusasteen 3 tapauksia. Vaikeusasteen 4 tapauksia ilmoitettiin 0,6 prosentilla (2/320) potilaista. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 12,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,3–110,9 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 143 potilaalla (76,1 %). Korjaantumisajan mediaani oli 12,9 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–139,7⁺ viikkoa).

Immuunivälitteinen maksatulehdus

Nivolumabia monoterapiana saaneista potilaista maksan toimintakokeista saatiin poikkeavia tuloksia 8,0 prosentilla (371/4646). Suurin osa tapauksista oli vaikeusastetta 1, joita ilmoitettiin 4,3 prosentilla potilaista (200/4646), ja vaikeusastetta 2, joita ilmoitettiin 1,8 prosentilla potilaista (82/4646). Asteen 3 muutoksia oli 1,6 prosentilla potilaista (74/4646), ja asteen 4 muutoksia oli 0,3 prosentilla (15/4646) potilaista. Muutoksen ilmenemisajan mediaani oli 10,6 viikkoa (vaihteluväli 0,1–132,0). Haittavaikutus parani 298 potilaalla (81,4 %). Korjaantumisajan mediaani oli 6,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–126,4⁺).

Nivolumabia ja ipilimumabia yhdistelmähoitona (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 19,2 % (402/2094). Potilaista 4,2 prosentilla (88/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 7,8 prosentilla (163/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 1,2 prosentilla (25/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 1,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–36,6). Haittavaikutus korjaantui 351 potilaalla (87,8 %). Korjaantumisajan mediaani oli 5,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–175,9⁺). Nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 30,1 %. Näistä asteen 2 tapauksia oli 6,9 %, asteen 3 tapauksia 15,8 % ja asteen 4 tapauksia 1,8 %.

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 20 % (253/1268). Potilaista 6,2 prosentilla (78/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 2,9 prosentilla (37/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (1/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 7,0 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–84,1). Haittavaikutus korjaantui 202 potilaalla (81,1 %). Korjaantumisajan mediaani oli 7,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–150,6⁺).

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla maksan toimintakokeiden poikkeavien tulosten ilmaantuvuus oli 41,6 % (133/320). Potilaista 14,7 prosentilla (47/320) ilmoitettiin asteen 2 tapauksia, 10,3 prosentilla (33/320) asteen 3 tapauksia ja 0,6 prosentilla (2/320)

asteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 8,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–107,9 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 101 potilaalla (75,9 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 9,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–89,3⁺ viikkoa).

Immuunivälitteinen munuaistulehdus ja munuaisten toimintahäiriö

Nivolumabia monoterapiana saaneilla potilailla munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 2,6 % (121/4646). Suurin osa tapauksista oli vaikeusastetta 1, joita ilmoitettiin 1,5 prosentilla potilaista (69/4646), ja vaikeusastetta 2, joita ilmoitettiin 0,7 prosentilla potilaista (32/4646). Asteen 3 munuaistulehdus tai toimintahäiriö oli 0,4 prosentilla potilaista (18/4646), ja asteen 4 munuaistulehdus tai toimintahäiriö oli < 0,1 prosentilla (2/4646) potilaista. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 12,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–79,1). Haittavaikutus korjaantui 80 potilaalla (69,0 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 8,0 viikkoa (vaihteluväli 0,3–79,1⁺).

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla munuaistulehduksen tai munuaisten toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 6,1 % (128/2094). Potilaista 2,3 prosentilla (49/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,0 prosentilla (20/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,5 prosentilla (10/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Kahden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–34,8). Haittavaikutus korjaantui 97 potilaalla (75,8 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 6,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–172,1⁺).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla munuaistulehduksen ja munuaisten toimintahäiriön ilmaantuvuus oli 8,8 % (112/1268). Potilaista 3,3 prosentilla (42/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,0 prosentilla (13/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,2 prosentilla (2/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia. Yhden potilaan (< 0,1 %) tapaus johti kuolemaan. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 9,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–60,7). Haittavaikutus korjaantui 72 potilaalla (64,3 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 11,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–191,1⁺).

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla nefriitin, immuunivälitteisen nefriitin, munuaisten vajaatoiminnan, akuutin munuaisvaurion, kohonneen veren kreatiniiniarvon tai kohonneen veren ureapitoisuuden ilmaantuvuus oli 10,0 prosenttia (32/320). Potilaista 3,4 prosentilla (11/320) ilmoitettiin asteen 2 tapauksia, ja potilaista 1,3 % prosentilla (4/320) asteen 3 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 14,2 viikkoa (vaihteluväli: 2,1–87,1 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 18 potilaalla (58,1 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 10,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,6–90,9⁺ viikkoa).

Immuunivälitteiset umpierityshäiriöt

Nivolumabia monoterapiana saaneilla potilailla kilpirauhasen häiriöiden, kuten vajaa- ja liikatoiminnan, ilmaantuvuus oli 13,0 % (603/4646). Suurin osa tapauksista oli vaikeusastetta 1, joita ilmoitettiin 6,6 prosentilla potilaista (305/4646), ja vaikeusastetta 2, joita ilmoitettiin 6,2 prosentilla potilaista (290/4646). Asteen 3 kilpirauhasen häiriö oli 0,2 prosentilla (8/4646) potilaista. Hypofysiittiä (3 tapausta astetta 1, 7 tapausta astetta 2, 9 tapausta astetta 3 ja 1 tapaus astetta 4), aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaa (6 tapausta astetta 2 ja 1 tapaus astetta 3), lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa, akuuttia lisämunuaiskuoren vajaatoimintaa ja veren kortikotropiinin vähenemistä) (2 tapausta astetta 1, 23 tapausta astetta 2, 11 tapausta astetta 3), diabetesta (mukaan lukien tyypin 1 diabetesta ja diabeettista ketoasidoosia) (1 tapaus astetta 1, 3 tapausta astetta 2, 8 tapausta astetta 3 ja 2 tapausta astetta 4) ilmoitettiin. Näiden umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 11,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–126,7). Haittavaikutus korjaantui 323 potilaalla (48,7 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 48,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–204,4⁺).

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla kilpirauhasen toimintahäiriöiden ilmaantuvuus oli 22,9 % (479/2094). Potilaista 12,5 prosentilla (261/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 kilpirauhasen toimintahäiriöitä ja 1,0 prosentilla (21/2094) vaikeusasteen 3 kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Potilaista 2,0 prosentilla (42/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 hypofysiittitapauksia (mukaan lukien lymfosyyttistä hypofysiittia) ja 1,6 prosentilla

(33/2094) vaikeusasteen 3 hypofysiittitapauksia. Vaikeusasteen 2 hypopituutarismia ilmeni 0,8 prosentilla potilaista (16/2094) ja vaikeusasteen 3 hypopituutarismia 0,5 prosentilla (11/2094) potilaista. Vaikeusasteen 2 lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa) ilmoitettiin 2,3 prosentilla (49/2094) potilaista, vaikeusasteen 3 vajaatoimintaa ilmoitettiin 1,5 prosentilla (32/2094) ja vaikeusasteen 4 vajaatoimintaa ilmoitettiin 0,2 prosentilla (4/2094) potilaista. Asteen 1 diabetes mellitusta esiintyi 0,1 prosentilla (1/2094), asteen 2 diabetes mellitusta 0,2 prosentilla (4/2094), asteen 3 diabetes mellitusta < 0,1 prosentilla (1/2094) ja asteen 4 diabetes mellitusta 0,1 prosentilla (3/2094) potilaista. Asteen 4 diabeettista ketoasidoosia raportoitiin esiintyneen < 0,1 prosentilla (2/2094) potilaista. Näiden umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 2,1 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–28,1). Haittavaikutus korjaantui 201 potilaalla (40,7 %). Korjaantumisaajan vaihteluväli oli 0,3–257,1⁺ viikkoa.

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kilpirauhasen toimintahäiriöiden ilmaantuvuus oli 10,8 % (137/1268). Potilaista 4,8 prosentilla (61/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Potilaista < 0,1 prosentilla (1/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 3 hypofysiittia. Potilaista 0,2 prosentilla (3/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 hypopituutarismia ja 0,2 prosentilla (3/1268) vaikeusasteen 3 hypopituutarismia. Potilaista 0,6 prosentilla (8/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 lisämunuaisten vajaatoimintaa, 0,2 prosentilla (2/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (1/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia. Diabetes mellitusta, mukaan lukien tyypin 1 diabetes mellitusta ja fulminantia tyypin 1 diabetes mellitusta (2 tapausta astetta 2, 2 tapausta astetta 3 ja 1 tapaus astetta 4), sekä diabeettista ketoasidoosia (1 tapaus astetta 4) ilmoitettiin. Näiden umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 13,0 viikkoa (vaihteluväli: 2,0–124,3). Haittavaikutus korjaantui 63 potilaalla (40,9 %). Korjaantumis aika vaihteli 0,4 viikosta 221,6⁺ viikkoon.

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla kilpirauhasen toimintahäiriöiden ilmaantuvuus oli 43,1 prosenttia (138/320). Potilaista 23,1 prosentilla (74/320) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 kilpirauhasen toimintahäiriöitä ja 0,9 prosentilla (3/320) vaikeusasteen 3 kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Potilaista 0,6 prosentilla (2/320) ilmoitettiin hypofysiittia; kaikki tapaukset olivat vaikeusasteen 2 tapauksia. Potilaista 4,7 prosentilla (15/320) ilmoitettiin lisämunuaisten vajaatoimintaa (mukaan lukien lisämunuaiskuoren sekundaarista vajaatoimintaa). Potilaista 2,2 prosentilla (7/320) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 lisämunuaisten vajaatoimintaa ja 1,9 prosentilla (6/320) vaikeusasteen 3 lisämunuaisten vajaatoimintaa. Umpierityshäiriöiden ilmenemisajan mediaani oli 12,3 viikkoa (vaihteluväli: 2,0–89,7 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 50 potilaalla (35,2 %). Korjaantumisaajan vaihteluväli oli 0,9–132,0⁺ viikkoa.

Immuunivälitteiset ihohaitat

Nivolumabia monoterapiana saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 30,0 % (1396/4646). Suurin osa tapauksista oli vaikeusastetta 1, joita ilmoitettiin 22,8 prosentilla potilaista (1060/4646). Asteen 2 ihottumaa oli 5,9 prosentilla (274/4646) potilaista ja asteen 3 ihottumaa oli 1,3 prosentilla (62/4646) potilaista. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 6,7 viikkoa (vaihteluväli 0,1–121,1). Haittavaikutus korjaantui 896 potilaalla (64,6 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 20,1 viikkoa (vaihteluväli 0,1–192,7⁺).

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 46,2 % (968/2094). Potilaista 14,1 prosentilla (296/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 4,6 prosentilla (97/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (2/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 0,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,0–33,8). Haittavaikutus korjaantui 671 potilaalla (69,6 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 11,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–268,7⁺). Nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 65,2 %, mukaan lukien vaikeusasteen 2 tapaukset (20,3 %) ja vaikeusasteen 3 tapaukset (7,8 %).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 24,1 % (306/1268). Potilaista 6,4 prosentilla (81/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia ja 2,4 prosentilla (31/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 6,6 viikkoa

(vaihteluväli: 0,1–97,4). Haittavaikutus korjaantui 205 potilaalla (67,0 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 13,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–188,1⁺).

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla ihottuman ilmaantuvuus oli 62,8 prosenttia (201/320). Potilaista 23,1 prosentilla (74/320) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia ja 10,6 prosentilla (34/320) vaikeusasteen 3 tapauksia. Haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 6,14 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–104,4 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 137 potilaalla (68,2 %). Korjaantumisaajan mediaani oli 18,1 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–130,6⁺ viikkoa).

SJS:aa ja TEN:iä on havaittu harvoin, ja joissain tapauksissa tila on johtanut kuolemaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Infuusioreaktiot

Nivolumabia monoterapiana saaneilla potilailla yliherkkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 4,0 % (188/4646), joista yhdeksällä se oli astetta 3 ja kolmella astetta 4.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneilla potilailla yliherkkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 4,9 % (103/2094). Potilaista 2,1 prosentilla (44/2094) ilmoitettiin vaikeusasteen 1 tapauksia; 2,5 prosentilla (53/2094) vaikeusasteen 2 tapauksia, 0,2 prosentilla (5/2094) vaikeusasteen 3 tapauksia ja < 0,1 prosentilla (1/2094) vaikeusasteen 4 tapauksia. Nivolumabia (3 mg/kg) ja ipilimumabia (1 mg/kg) yhdistelmähoitona keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioman (MPM) hoitoon saaneilla potilailla yliherkkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 12 %.

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla yliherkkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 9,8 % (124/1268). Potilaista 5,7 prosentilla (72/1268) ilmoitettiin vaikeusasteen 2 tapauksia, 1,4 prosentilla (18/1268) vaikeusasteen 3 tapauksia ja 0,2 prosentilla (3/1268) vaikeusasteen 4 tapauksia.

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla yliherkkyys-/infuusioreaktioiden ilmaantuvuus oli 2,5 prosenttia (8/320). Kaikki tapaukset olivat vaikeusastetta 1 tai 2. Vaikeusasteen 2 tapauksia ilmoitettiin 0,3 prosentilla (1/320) potilaista.

Allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron komplikaatiot klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla

Nopeasti alkavaa käänteishyljintää on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joita hoidettiin nivolumabilla ennen allogeenista hematopoieettisten kantasolujen siirtoa sekä potilailla, joita hoidettiin nivolumabilla kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kahdessa klassisen Hodgkinin lymfooman tutkimuksessa arvioitiin 62 potilasta, jotka saivat allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron nivolumabi-monoterapian lopettamisen jälkeen. Näistä 62:sta potilaasta seitsemällätoista (27,4 %:lla) raportoitiin asteen 3 tai 4 akuuttia käänteishyljintää. Neljällä potilaalla (6 %:lla) raportoitiin ilmenneen hyperakuuttia käänteishyljintää (akuuttia käänteishyljintää, joka ilmeni 14 päivän kuluessa kantasoluinfuusion jälkeen). Kuudella potilaalla (12 %:lla) raportoitiin steroideja vaatinut kuumeinen oireyhtymä, jolle ei ollut tunnistettavaa infektioosia syytä, kuuden ensimmäisen viikon aikana siirron jälkeen. Steroideja annettiin neljälle potilaalle, ja kolme näistä potilaista sai vasteen steroideille. Maksan veno-okklusiivista tautia ilmeni kahdella potilaalla, joista toinen kuoli käänteishyljintään ja monielinvaurioon. Yhdeksätoista potilasta 62:sta (30,6 %) kuoli nivolumabihoidon jälkeisen allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron komplikaatioihin. 62 potilaan seurannan mediaani oli 38,5 kuukautta (vaihteluväli 0–68 kuukautta) nivolumabihoitoa seuranneen allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen.

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kun nivolumabia käytetään yhdessä kabotsantinibin kanssa munuaiskarsinooman hoidossa

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa nivolumabia annettiin yhdistelmänä kabotsantinibin kanssa munuaiskarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, havaittiin enemmän vaikeusasteiden 3 ja 4 ALAT-arvon kohoamista (10,1 %) ja ASAT-arvon kohoamista

(8,2 %) kuin nivolumabi-monoterapiaa saaneilla, edennyttä munuaiskarsinoomaa sairastavilla potilailla. Potilailla, joilla ALAT- tai ASAT-arvot kohosivat vaikeusastelle ≥ 2 (n = 85), haittavaikutusten ilmenemisajan mediaani oli 10,1 viikkoa (vaihteluväli: 2,0–106,6 viikkoa). 26 prosenttia sai kortikosteroidihoitoa, jonka mediaanikesto oli 1,4 viikkoa (vaihteluväli: 0,9–75,3 viikkoa). Haittavaikutus korjaantui 91 prosentilla asteelle 0–1. Korjaantumisaajan mediaani oli 2,3 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–108,1⁺ viikkoa). Niillä 45 potilaalla, joiden ALAT- tai ASAT-arvo oli kohonnut asteseen ≥ 2 ja joiden hoito aloitettiin uudelleen joko nivolumabilla (n = 10), kabotsantinibilla (n = 10) tai näiden yhdistelmähoitolla (n = 25), ALAT- tai ASAT-arvo palasi asteelle ≥ 2 kolmella OPDIVO-valmistetta saaneella potilaalla, neljällä kabotsantinibia saaneella potilalla ja kahdeksalla OPDIVO-valmisteen ja kabotsantinibin yhdistelmähoitoa saaneella potilaalla.

Poikkeavat laboratorioarvot

Nivolumabia monoterapiana saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia (kaikki astetta 3) 3,4 %, trombosytopenia 0,7 %, leukopenia 0,7 %, lymfosytopenia 8,7 %, neutropenia 0,9 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 1,7 %, lisääntynyt ASAT 2,6 %, lisääntynyt ALAT 2,3 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 0,8 % ja lisääntynyt kreatiniini 0,7 %, hyperglykemia 2,0 %, hypoglykemia 0,7 %, lisääntynyt amylaasi 3,8 %, lisääntynyt lipaasi 6,9 %, hyponatremia 4,7 %, hyperkalemia 1,6 %, hypokalemia 1,3 %, hyperkalsemia 1,1 %, hypermagnesemia 0,6 %, hypomagnesemia 0,4 %, hypokalsemia 0,6 %, hypoalbuminemia 0,6 % ja hypernatremia < 0,1 %.

Nivolumabia ja ipilimumabia yhdistelmähoitona (kemoterapian kanssa tai ilman) saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia 4,9 %, trombosytopenia 1,5 %, leukopenia 2,3 %, lymfosytopenia 7,3 %, neutropenia 3,4 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 2,9 %, lisääntynyt ASAT 7,3 %, lisääntynyt ALAT 8,4 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 1,2 %, lisääntynyt kreatiniini 1,6 %, hyperglykemia 5,8 %, hypoglykemia 0,9 %, lisääntynyt amylaasi 8,4 %, lisääntynyt lipaasi 16,7 %, hypokalsemia 0,8 %, hypernatremia 0,2 %, hyperkalsemia 1,0 %, hyperkalemia 1,9 %, hypermagnesemia 0,5 %, hypokalemia 3,4 % ja hyponatremia 9,8 %.

Nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla lisääntynyt ALAT-arvo muuttui suuremmalla osalla lähtötasosta asteeseen 3 tai 4 (15,3 %).

Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneista potilaista niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia 14,5 %, trombosytopenia 5,4 %, leukopenia 10,7 %, lymfosytopenia 14,0 %, neutropenia 25,7 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 2,4 %, lisääntynyt ASAT 3,6 %, lisääntynyt ALAT 2,7 %, lisääntynyt bilirubiini 1,9 %, lisääntynyt kreatiniini 1,2 %, lisääntynyt amylaasi 4,6 %, lisääntynyt lipaasi 5,6 %, hypernatremia 0,5 %, hyponatremia 7,8 %, hyperkalemia 1,6 %, hypokalemia 6,4 %, hyperkalsemia 0,9 %, hypokalsemia 1,8 %, hypomagnesemia 1,7 %, hyperglykemia 3,4 % ja hypoglykemia 0,6 %.

Nivolumabia ja kabotsantinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla niiden potilaiden osuudet, joilla laboratorioarvo muuttui lähtötasolta asteen 3 tai 4 poikkeavuudeksi, olivat seuraavat: anemia (kaikki astetta 3) 3,5 %, trombosytopenia 0,3 %, leukopenia 0,3 %, lymfosytopenia 7,5 %, neutropenia 3,5 %, lisääntynyt alkalinen fosfataasi 3,2 %, lisääntynyt ASAT 8,2 %, lisääntynyt ALAT 10,1 %, lisääntynyt kokonaisbilirubiini 1,3 %, lisääntynyt kreatiniini 1,3 %, lisääntynyt amylaasi 11,9 %, lisääntynyt lipaasi 15,6 %, hyperglykemia 3,5 %, hypoglykemia 0,8 %, hypokalsemia 2,2 %, hyperkalsemia 0,3 %, hyperkalemia 5,4 %, hypermagnesemia 4,2 %, hypomagnesemia 1,9 %, hypokalemia 3,2 %, hyponatremia 12,3 % ja hypofosfatemia 21,2 %.

Immunogeenisuus

Niistä 3529 potilaasta, joille annettiin 3 mg/kg tai 240 mg nivolumabia monoterapiana joka toinen viikko ja joilla lääkevasta-aineet pystyttiin arvioimaan, 328 potilaan tulokset (9,3 %) olivat positiiviset hoidosta johtuvien lääkevasta-aineiden suhteen. 21 potilaalla (0,6 %) testitulokset olivat positiiviset neutraloivien vasta-aineiden osalta.

Samanaikainen anto kemoterapian kanssa ei vaikuttanut nivolumabin immunogeenisuuteen. Potilaista, joille annettiin nivolumabia 240 mg joka toinen viikko tai 360 mg joka kolmas viikko yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa ja joilla lääkevasta-aineet pystyttiin arvioimaan,

7,5 prosentilla tulokset olivat positiiviset hoidosta johtuvien lääkevasta-aineiden suhteen. 0,5 prosentilla testitulokset olivat positiiviset neutraloivien vasta-aineiden osalta.

Potilaista, jotka saivat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa ja joilta voitiin arvioida nivolumabin vasta-aineiden esiintyvyys, nivolumabi 3 mg/kg- ja ipilimumabi 1 mg/kg -yhdistelmähoitoa joka kolmas viikko saaneista 26,0 prosentille kehittyi nivolumabin vasta-aineita, nivolumabi 3 mg/kg joka toinen viikko ja ipilimumabi 1 mg/kg joka kuudes viikko saaneista 24,9 prosentille kehittyi nivolumabin vasta-aineita ja nivolumabi 1 mg/kg- ja ipilimumabi 3 mg/kg -yhdistelmähoitoa joka kolmas viikko saaneista 37,8 prosentille kehittyi nivolumabin vasta-aineita. Nivolumabi 3 mg/kg- ja ipilimumabi 1 mg/kg -yhdistelmähoitoa joka kolmas viikko saaneista 0,8 prosentille kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Nivolumabi 3 mg/kg joka toinen viikko ja ipilimumabi 1 mg/kg joka kuudes viikko saaneista 1,5 prosentille kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Nivolumabi 1 mg/kg- ja ipilimumabi 3 mg/kg -yhdistelmähoitoa joka kolmas viikko saaneista 4,6 prosentille kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Potilailla, joilta voitiin arvioida ipilimumabin vasta-aineiden esiintyvyys, 6,3–13,7 prosentille kehittyi ipilimumabin vasta-aineita ja 0–0,4 prosentille kehittyi ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita.

Niistä potilaista, jotka saivat nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ja joilta voitiin arvioida nivolumabin vasta-aineiden tai nivolumabia neutraloivien vasta-aineiden esiintyvyys, 33,8 %:lle kehittyi nivolumabin vasta-aineita ja 2,6 %:lle kehittyi nivolumabia neutraloivia vasta-aineita. Niistä potilaista, jotka saivat nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ja joilta voitiin arvioida ipilimumabin vasta-aineiden tai ipilimumabia neutraloivien vasta-aineiden esiintyvyys, 7,5 %:lle kehittyi ipilimumabin vasta-aineita ja 1,6 %:lle kehittyi ipilimumabia neutraloivia vasta-aineita.

Vaikka nivolumabin puhdistuma kasvoi 20 prosentilla nivolumabin vasta-aineiden läsnäollessa, farmakokinetiikka- ja altistus-vasteanalyysiin perustuen vasta-aineiden läsnäololla ei ollut yhteyttä tehon menetykseen tai toksisuusprofiiliin muutoksiin monoterapiassa tai yhdistelmähoidossa.

Pediatriset potilaat

Nivolumabin turvallisuutta monoterapiana (3 mg/kg 2 viikon välein) ja yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa (nivolumabi 1 mg/kg tai 3 mg/kg yhdessä ipilimumabin 1 mg/kg kanssa 3 viikon välein 4 ensimmäistä annosta, minkä jälkeen nivolumabi 3 mg/kg monoterapiana 2 viikon välein) arvioitiin kliinisessä CA209070-tutkimuksessa 97 pediatrisella potilaalla, jotka olivat ≥ 1 – < 18 vuoden ikäisiä (mukaan lukien 53 potilasta, jotka olivat 12– < 18 vuoden ikäisiä) ja joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kiinteä tai hematologinen kasvain, edennyt melanooma mukaan lukien. Pediatristen potilaiden turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin nivolumabia monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa saaneilla aikuisilla. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu. Pitkän aikavälin turvallisuustietoja nivolumabin käytöstä 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla ei ole saatavilla.

Nivolumabi-monoterapian yleisimmät haittavaikutukset (ilmoitettiin vähintään 20 %:lla pediatrisista potilaista) olivat uupumus (35,9 %) ja ruokahalun heikkeneminen (21,9 %). Suurin osa nivolumabi-monoterapian haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1 tai 2. Kahdellakymmenellä yhdellä potilaalla (33 %) oli yksi tai useampi vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus.

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset (ilmoitettiin vähintään 20 %:lla pediatrisista potilaista) olivat uupumus (33,3 %) ja makulopapulaarinen ihottuma (21,2 %). Suurin osa nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon haittavaikutuksista oli vaikeusastetta 1 tai 2. Kymmenellä potilaalla (30 %) oli yksi tai useampi vaikeusasteen 3 tai 4 haittavaikutus.

Kliinisessä CA209908-tutkimuksessa, johon osallistui 151 korkean asteen primaarista keskushermoston syöpää sairastavaa pediatria potilasta, ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja (ks. kohta 5.1) verrattuna aikuispotilaista saatuihin tietoihin kaikista indikaatioista.

Iäkkäät potilaat

Kaikkiaan iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja nuorempien (< 65 vuotta) potilaiden välillä ei raportoitu olleen eroja lääkkeen turvallisuudessa. Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista pään ja kaulan alueen

levyepiteelisyöpää sairastavista potilaista, potilaista, jotka ovat saaneet nivolumabia melanooman liitännäishoitona, sekä potilaista, jotka ovat saaneet nivolumabia ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoitona, on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä (ks. kohta 5.1). 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista dMMR- tai MSI-H-tyyppistä kolorektaalisyöpää sairastavista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.1). 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista cHL-potilaista on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä (ks. kohta 5.1).

Keuhkopussin pahanlaatuista mesotelioomaa sairastavista potilaista 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla oli enemmän vakavia haittavaikutuksia (68 %) ja lääkitys lopetettiin useammin haittavaikutusten vuoksi (35 %) kuin yhteensä kaikilla nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla, joista 54 %:lla oli vakavia haittavaikutuksia ja lääkitys lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 28 %:lla. Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista munuaiskarsinoomaa sairastavista potilaista, jotka ovat saaneet nivolumabia yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa, on niin vähän tutkimustietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä (ks. kohta 5.1).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Ei-levyepiteeliperäisessä NSCLC-tutkimuksessa (CA209057) munuaisten- tai maksan vajaatoimintaa lähtötasolla sairastavilla potilailla nivolumabin turvallisuusprofiili oli verrattavissa koko populaatioon. Näitä tuloksia pitää tulkita varoen alaryhmän pienen otoskoon vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Yliannostuksen sattuessa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten oireiden ja löydösten varalta, ja heille on aloitettava välittömästi tarvittava oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut solunsalpaajat, PD-1/PDL-1 (ohjelmoituneen solukuoleman proteiinin 1 / ligandin 1) estäjät. ATC-koodi: L01FF01.

Vaikutusmekanismi

Nivolumabi on humaani monoklonaalinen immunoglobuliini G4 (IgG4) -vasta-aine (HuMAb), joka sitoutuu PD-1-reseptoriin (PD-1 = programmed death-1) ja estää sen interaktion PD-L1:n ja PD-L2:n kanssa. PD-1-reseptori on T-solujen aktiivisuuden negatiivinen säätelijä, jonka on todettu olevan osallisena T-soluvälitteisessä immuunivasteessa. PD-1:n sitoutuminen ligandeihin PD-L1 ja PD-L2, jotka ilmentyvät antigeeneinä esittelevissä soluissa ja joita kasvaimet tai muut niiden mikroympäristön solut voivat ilmentää, johtaa T-solujen proliferaation ja sytokiinierityksen estymiseen. Nivolumabi tehostaa T-soluvasteita, myös kasvaimia vastaan, estämällä PD-1:n sitoutumisen PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin. Syngeneisissä hiirimalleissa PD-1-aktiivisuuden salpaaminen vähensi kasvainten kasvua.

Nivolumabihoito (anti-PD-1) ja ipilimumabihoito (anti-CTLA-4) yhdessä johtivat metastaattista melanoomaa sairastavilla parempiin vasteisiin kasvaimia vastaan. Syngeneisissä hiirimalleissa sekä PD-1:n että CTLA-4:n sitoutumisen estämisellä oli synerginen vaikutus kasvaimia vastaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksen/altistuksen tehon ja turvallisuuden suhteiden mallintamisen perusteella nivolumabiannosten 240 mg 2 viikon välein tai 3 mg/kg 2 viikon välein välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja tehossa ja turvallisuudessa. Lisäksi näiden suhteiden perusteella nivolumabiannosten 480 mg 4 viikon välein tai 3 mg/kg 2 viikon välein välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja melanooman liitännäishoidossa tai hoidettaessa edennyttä melanoomaa tai edennyttä munuaiskarsinoomaa.

Melanooma

Edenneen melanooman hoito

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, vertailu dakarbatsiiniin (CA209066)

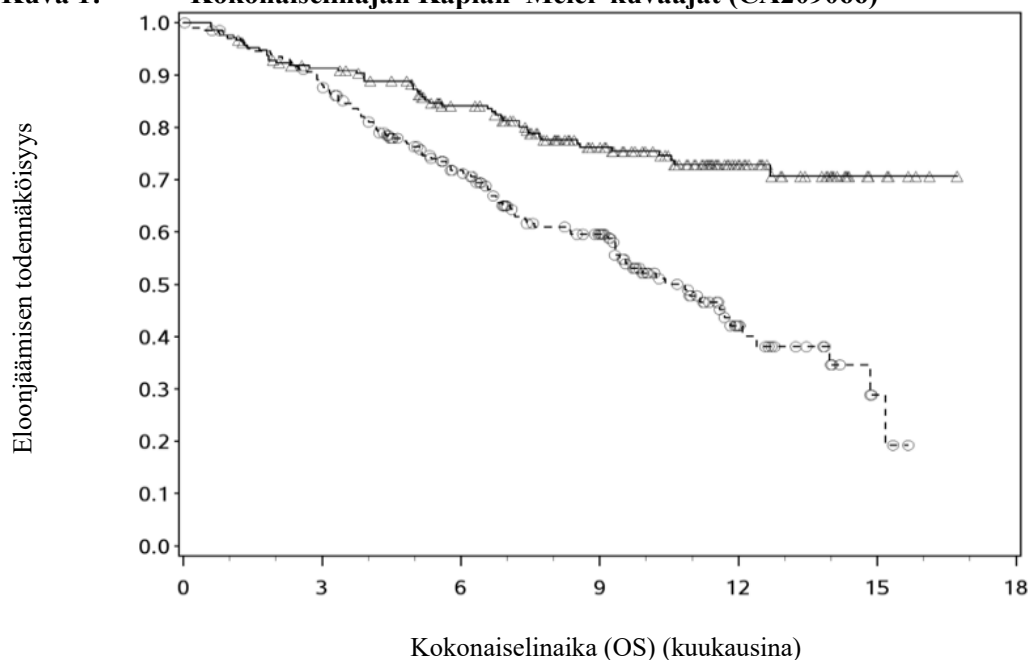
Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta edenneen melanooman (jota ei voi kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (CA209066). Tutkimukseen otettiin mukaan diagnosoituja, aiemmin hoitamattomia aikuisia 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli III tai IV asteen BRAF-villityypin melanooma ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Niitä, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, silmän melanooma tai aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja, ei otettu mukaan tutkimukseen.

Kaikkiaan 418 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 3 mg/kg nivolumabia (n = 210) annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko tai 1000 mg/m² dakarbatsiinia (n = 208) joka kolmas viikko. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1-statuksen ja M-luokan mukaan (M0/M1a/M1b vs M1c). Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Hoitoa voitiin jatkaa sairauden edettyä, jos potilas tutkijan arvion mukaan sai tutkimuslääkkeestä kliinistä hyötyä eikä se aiheuttanut huomattavia haittavaikutuksia. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.1 mukaan 9 viikon kuluttua satunnaistamisesta ja sitten ensimmäisen vuoden ajan joka 6. viikko ja sen jälkeen joka 12. viikko. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS) ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (objective response rate, ORR).

Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 18–87), 59 % oli miehiä ja 99,5 % valkoihoisia. Useimpien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (64 %) tai 1 (34 %). 61 prosentilla potilaista sairaus oli tutkimukseen otettaessa luokkaa M1c. 74 prosentilla potilaista oli ihomelanooma ja 11 prosentilla limakalvomelanooma. 35 prosentilla potilaista melanooma oli PD-L1-positiivinen (≥ 5 %:ssa kasvainsolun membraanissa ilmentyvä). 16 prosenttia potilaista oli saanut aiemmin liitännäishoitoa; yleisin liitännäishoito oli interferoni (9 %). 4 prosentilla potilaista oli ollut aivometastaaseja ja 37 prosentilla LDH-arvo oli tutkimukseen otettaessa normaalia suurempi.

Kuvassa 1 esitetty kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat.

Kuva 1: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA209066)



Riskissä olevien määrä

| | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Nivolumabi | 210 | 185 | 150 | 105 | 45 | 8 | 0 |
| Dakarbatsiini | 208 | 177 | 123 | 82 | 22 | 3 | 0 |

—△— Nivolumabi (tapahtumia 50/210), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: ei saatavilla
 ---○--- Dakarbatsiini (tapahtumia 96/208), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 10,84 (9,33–12,09)

Kokonaiselinaikaa pidentävä vaikutus todettiin johdonmukaisesti kaikissa alaryhmissä, jotka oli jaettu mm. lähtötason ECOG-toimintakyvyn, M-luokan, aivometastaasianamneesin ja lähtötason LDH-arvon mukaan. Elinaikaa pidentävä vaikutus havaittiin riippumatta siitä oliko potilaan kasvain PD-L1-negatiivinen vai PD-L1-positiivinen (kasvainmembraanissa ilmentymien raja-arvo 5 % tai 10 %).

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että nivolumabin vaikutuksen alkaminen viivästyy siten, että nivolumabin hyödyt kemoterapian jälkeen ilmenevät 2–3 kuukaudessa.

Tulokset tehosta näkyvät taulukossa 9.

Taulukko 9: Tulokset tehosta (CA209066)

| | nivolumabi (n = 210) | dakarbatsiini (n = 208) |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumat | 50 (23,8 %) | 96 (46,2 %) |
| Riskitiheysuhde | | 0,42 |
| 99,79 %:n luottamusväli | | (0,25–0,73) |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,30–0,60) |
| p-arvo | | < 0,0001 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | Ei saavutettu | 10,8 (9,33–12,09) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 6 kuukauden kohdalla | 84,1 (78,3–88,5) | 71,8 (64,9–77,6) |
| 12 kuukauden kohdalla | 72,9 (65,5–78,9) | 42,1 (33,0–50,9) |

| | nivolumabi (n = 210) | dakarbatsiini (n = 208) |
|---|--|------------------------------------|
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumat | 108 (51,4 %) | 163 (78,4 %) |
| Riskitiheysuhde | | 0,43 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,34–0,56) |
| p-arvo | | < 0,0001 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 5,1 (3,48–10,81) | 2,2 (2,10–2,40) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 6 kuukauden kohdalla | 48,0 (40,8–54,9) | 18,5 (13,1–24,6) |
| 12 kuukauden kohdalla | 41,8 (34,0–49,3) | Ei sovellettavissa |
| Objektiivinen vaste | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 84 (40,0 %) (33,3–47,0) | 29 (13,9 %) (9,5, 19,4) |
| Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) | | 4,06 (2,52–6,54) |
| p-arvo | | < 0,0001 |
| Täydellinen vaste (CR) | 16 (7,6 %) | 2 (1,0 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 68 (32,4 %) | 27 (13,0 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 35 (16,7 %) | 46 (22,1 %) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | Ei saavutettu (0 ⁺ –12,5 ⁺) | 6,0 (1,1–10,0 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,1 (1,2–7,6) | 2,1 (1,8–3,6) |

**** tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, vertailu kemoterapiaan (CA209037)

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta edenneen melanooman (jota ei voi kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa (CA209037). Siinä tutkittiin aikuisia, joiden sairaus oli edennyt ipilimumabihoidon aikana tai jälkeen ja, jos heillä oli BRAF V600 -mutaatio, myös BRAF-kinaasimestäjää käytettäessä tai sen jälkeen. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, silmän melanooma, aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja tai anamneesissa ipilimumabiin liittyvä korkean asteen (CTCAE v4.0:n mukaan asteen 4) haittavaikutus, paitsi korjaantunut pahoinvointi, uupumus, infuusioreaktio tai umpierityshäiriö.

Kaikkiaan 405 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 3 mg/kg nivolumabia (n = 272) laskimoon 60 minuutin kuluessa 2 viikon välein tai kemoterapiaa (n = 133). Kemoterapiana käytettiin tutkijan valinnan mukaan joko dakarbatsiinia (1000 mg/m² 3 viikon välein) tai karboplatiinia (AUC 6 kolmen viikon välein) ja paklitakselia (175 mg/m² 3 viikon välein). Satunnaistaminen stratifioitiin BRAF- ja kasvaimen PD-L1-statusen ja aiemmasta ipilimumabihoidosta saadun parhaan vasteen mukaan.

Primaariset tehokkuusmuuttujat olivat vahvistettu objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR), jonka riippumaton radiologinen arviointiryhmä (Independent Radiology Review Committee, IRRC) mittasi RECIST 1.1-kriteerien perusteella ensimmäisellä 120 nivolumabilla hoidetulla potilaalla, sekä nivolumabia ja kemoterapiaa saaneiden kokonaiselinaika (OS). Muita tulosmuuttujia olivat vasteen kesto ja aika.

län mediaani oli 60 vuotta (vaihteluväli 23–88). 64 % potilaista oli miehiä ja 98 % valkoihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli 61 prosentilla potilaista 0 ja 39 prosentilla 1. Potilaista suurimman osan (75 %) sairaus oli tutkimukseen otettaessa luokkaa M1c. 73 prosentilla potilaista oli ihomelanooma ja 10 prosentilla limakalvomelanooma. 27 % potilaista oli aiemmin saanut systeemistä hoitoa kerran, 51 % kaksi kertaa ja 21 % > 2 kertaa. 22 prosentilla potilaista oli kasvaimia, joissa todettiin BRAF-mutaatio, ja 50 %:lla potilaista oli kasvaimia, jotka katsottiin PD-L1-positiivisiksi. 64 % potilaista ei ollut aiemmin hyötynyt kliinisesti ipilimumabista (täydellinen/osittainen hoitovaste (complete/partial response, CR/PR) tai stabiili tauti (stable disease, SD)). Lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa ryhmien välillä lukuun ottamatta niiden potilaiden osuutta, joilla oli anamneesissa aivometastaasi (nivolumabiryhmässä 19 % ja kemoterapiaryhmässä 13 %), ja niiden osuutta, joiden LDH-arvo oli lähtötasolla normaalia suurempi (nivolumabiryhmässä 51 %, kemoterapiaryhmässä 35 %).

Tässä lopullisessa ORR-analyysissä oli mukana tulokset 120:ltä nivolumabia ja 47:ltä kemoterapiaa saaneelta potilaalta, joiden seuranta oli kestänyt vähintään 6 kuukautta. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10: Paras kokonaisvaste, vasteen saavuttamisaika ja kesto (CA209037)

| | nivolumabi (n = 120) | kemoterapia (n = 47) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Vahvistettu objektiivinen vaste (IRRC) (95 %:n luottamusväli) | 38 (31,7 %) (23,5–40,8) | 5 (10,6 %) (3,5–23,1) |
| Täydellinen vaste (CR) | 4 (3,3 %) | 0 |
| Osittainen vaste (PR) | 34 (28,3 %) | 5 (10,6 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 28 (23,3 %) | 16 (34,0 %) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | Ei saavutettu | 3,6 (Ei saatavilla) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,1 (1,6–7,4) | 3,5 (2,1–6,1) |

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että nivolumabin vaikutuksen alkaminen viivästyy siten, että nivolumabilla todettavat hyödyt kemoterapiaan verrattuna voivat kestää 2–3 kuukautta.

Päivitetty analyysi (24 kuukauden seuranta)

Kaikista satunnaistetuista potilaista ORR oli nivolumabia saaneessa ryhmässä 27,2 % (95 %:n luottamusväli 22,0–32,9) ja kemoterapiaa saaneessa ryhmässä 9,8 % (95 %:n luottamusväli 5,3–16,1). Vasteen keston mediaani oli nivolumabilla 31,9 kuukautta (vaihteluväli 1,4⁺–31,9) ja kemoterapialla 12,8 kuukautta (vaihteluväli 1,3⁺–13,6⁺). Etenemivapaan elinajan riskitehysuhde oli nivolumabilla kemoterapiaan verrattuna 1,03 (95 %:n luottamusväli 0,78–1,36). IRRC arvioi ORR:n ja PFS:n RECIST 1.1-kriteerien perusteella.

Lopullisissa kokonaiselinaika-analyysissä nivolumabin ja kemoterapian välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Alustavassa kokonaiselinaika-analyysissä ei huomioitu tutkimuslääkkeen jälkeistä lääkehoitoa, jossa 54 kemoterapiahaaran potilasta (40,6 %) sai myöhempää anti-PD1 -hoitoa. Kokonaiselinaikaan voivat vaikuttaa tutkimushoidon keskeyttämiset, myöhempien hoitojen epätasapaino tutkimushaaroissa sekä erot tutkittavien lähtötason tekijöissä. Nivolumabi-hoitohaarassa oli kemoterapiahaaraan verrattuna enemmän potilaita, joilla oli huonompi ennuste (kohonnut lähtötason LDH-arvo ja aivometastaaseja).

Teho BRAF-statuksen mukaan: Nivolumabilla havaittiin objektiivisia vasteita (ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman määritelmän mukaan) potilaan BRAF-mutaatiostatuksesta riippumatta. ORR oli BRAF-mutaatiopositivisessa alaryhmässä nivolumabia saaneilla 17 % (95 %:n luottamusväli 8,4–

29,0) ja kemoterapiaa saaneilla 11 % (95 %:n luottamusväli 2,4–29,2) ja BRAF-villityypin alaryhmässä nivolumabia saaneilla 30 % (95 %:n luottamusväli 24,0–36,7) ja kemoterapiaa saaneilla 9 % (95 %:n luottamusväli 4,6–16,7).

Verrattaessa nivolumabia kemoterapiaan etenemisvapaan elinajan riskitiheyssuhteet olivat BRAF-mutaatioposiitivisille potilailla 1,58 (95 %:n luottamusväli 0,87–2,87) ja BRAF-villityypin potilailla 0,82 (95 %:n luottamusväli 0,60–1,12). Kokonaiselinajan riskitiheyssuhteet olivat verrattaessa nivolumabia kemoterapiaan BRAF-mutaatioposiitivisille potilailla 1,32 (95 %:n luottamusväli 0,75–2,32) ja BRAF-villityypin potilailla 0,83 (95 %:n luottamusväli 0,62–1,11).

Teho kasvaimen PD-L1:n ilmentymän mukaan: Nivolumabilla havaittiin objektiivisia vasteita kasvaimen PD-L1-ilmentymästä riippumatta. Tämän biomarkkerin (kasvaimen PD-L1:n ilmentymä) roolia ei ole kuitenkaan täysin selvitetty.

Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymistaso oli ≥ 1 %, ORR oli nivolumabihoidossa 33,5 % (n = 179; 95 %:n luottamusväli 26,7–40,9) ja kemoterapiassa 13,5 % (n = 74; 95 %:n luottamusväli 6,7–23,5). Potilailla, joilla PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 %, ORR oli IRRC:n mukaan nivolumabihoidossa 13,0 % (n = 69; 95 %:n luottamusväli 6,1–23,3 ja kemoterapiassa 12,0 (n = 25; 95 %:n luottamusväli 2,5–31,2).

Verrattaessa nivolumabia kemoterapiaan etenemisvapaan elinajan riskitiheyssuhde oli 0,76 (95 %:n luottamusväli 0,54–1,07) potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymistaso oli ≥ 1 % ja 1,92 (95 %:n luottamusväli 1,05–3,5) potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 %.

Verrattaessa nivolumabia kemoterapiaan kokonaiselinajan riskitiheyssuhteet oli 0,69 (95 %:n luottamusväli 0,49–0,96) potilailla, joiden PD-L1:n ilmentymistaso oli ≥ 1 % ja 1,52 (95 %:n luottamusväli 0,89–2,57) potilailla, joilla oli PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 %.

Näiden alaryhmien analyysejä tulee tulkita varauksella alaryhmien pienen koon perusteella ja koska kokonaispopulaatiossa ei osoitettu tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinajassa.

Avoin, suurenevin annoksin tehty vaiheen 1 tutkimus (MDX1106-03)

Nivolumabin turvallisuutta ja siedettävyyttä selvitettiin avoimessa, suurenevin annoksin tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa tutkittiin montaa kasvaintyyppiä ja myös edennyttä melanoomaa. Tutkimukseen otetuista aiemmin hoidetuista 306 potilaasta 107:llä oli melanooma, ja he saivat nivolumabia joko 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg tai 10 mg/kg korkeintaan 2 vuoden ajan. Tässä potilasryhmässä objektiivinen vaste saavutettiin 33 potilaalla (31 %), ja vasteen keston mediaani oli 22,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 17,0–NR). PFS-mediaani (progression-free survival, etenemisvapaa elinaika) oli 3,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 1,9–9,3). Kokonaiselinajan mediaani oli 17,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli 12,5–37,8), ja arvioidut elossaolo-osuudet olivat 3 vuoden kuluttua 42 % (95 %:n luottamusväli 32–51), 4 vuoden kuluttua 35 % (95 %:n luottamusväli 26–44) ja 5 vuoden kuluttua 34 % (95 %:n luottamusväli 25–43) (seuranta vähintään 45 kuukautta).

Yhden hoitohaaran vaiheen 2 tutkimus (CA209172)

CA209172-tutkimus oli yksihaarainen avoin nivolumabi-monoterapiaa koskeva tutkimus potilailla, joilla oli III asteen melanooma (jota ei voida kirurgisesti poistaa) tai IV asteen metastasoitunut melanooma ja joiden aiempi hoito sisälsi monoklonaalisen anti-CTLA-4-vasta-aineen. Turvallisuus oli ensisijainen päätetapahtuma ja teho toissijainen päätetapahtuma. Hoidetusta 1008 potilaasta 103:lla (10 %:lla) oli silmän/uvean melanooma, 66:lla (7 %:lla) ECOG-toimintakykyluokka oli 2, 165:llä (16 %:lla) oli oireettomia hoidettuja ja hoitamattomia keskushermoston metastaaseja, 13:lla (1,3 %:lla) oli hoidettuja leptomeningeaalaisia metastaaseja, 25:llä (2 %:lla) oli autoimmuunisairaus ja 84:llä (8 %:lla) potilaalla, jotka olivat aiemmin saaneet anti-CTLA-4-hoitoa, oli asteen 3–4 immuunivälitteisiä häiritäviä tapahtumia. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu hoidetuissa potilaissa, ja nivolumabin yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kaikissa alaryhmissä. Taulukossa 11 alla on esitetty tutkijan arvioimiin vasteosuuksiin perustuvat tulokset tehosta viikon 12 kohdalla.

Taulukko 11: Vasteosuus viikon 12 kohdalla – kaikki potilaat, joilta vaste oli arvioitavissa, ja alaryhmän mukaan jaoteltuna (CA209172)

| | Yhteensä | Silmän/ uvean melanooma | ECOG- toiminta- kykypiste- määrä 2 | Keskus- hermoston metastaasi | Autoimmuu- nisairaus | Aiempi anti- CTLA-4- hoito ja asteen 3–4 immuuni- välitteisiä haittatapah- tumia |
|------------------|----------|-------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------|---|
| N | 161/588 | 4/61 | 4/20 | 20/73 | 3/16 | 13/46 |
| (%) ^a | (27,4) | (6,6) | (20,0) | (27,4) | (18,8) | (28,3) |

^a Vasteet arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien perusteella niiden 588:n potilaan osalta 1008:sta (58,3 %), jotka jatkoivat hoitoa viikon 12 loppuun ja joille tehtiin seurantakuvaus viikolla 12.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito tai nivolumabi-monoterapia vs. ipilimumabi-monoterapia (CA209067)

Nivolumabi 1 mg/kg ja ipilimumabi 3 mg/kg -yhdistelmähoidon tai nivolumabi 3 mg/kg -monoterapian vs. ipilimumabi 3 mg/kg -monoterapian turvallisuutta ja tehoa edenneen melanooman (jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut) hoidossa arvioitiin satunnaistetussa vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (CA209067). Kahden nivolumabia saaneen ryhmän eroja arvioitiin deskriptiivisesti. Tutkimukseen otettiin mukaan diagnosoituja, aiemmin hoitamattomia aikuisia potilaita, joilla oli III tai IV asteen melanooma. Potilaiden ECOG-toimintakykystatuksen pisteiden tuli olla 0 tai 1. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet systemaattista syöpähoitoa melanoomaan, jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut. Aikaisempi liitännäishoito tai esiliitännäishoito sallittiin, jos se oli päättynyt vähintään kuusi viikkoa ennen satunnaistamista. Potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, silmän/uvean melanooma tai aktiivisia leptomeningeaalisia tai aivometastaaseja, ei otettu mukaan tutkimukseen.

Kaikkiaan 945 potilaista satunnaistettiin saamaan nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (n = 314), nivolumabi-monoterapiaa (n = 316) tai ipilimumabi-monoterapiaa (n = 315). Yhdistelmähoitohaarassa potilaat saivat ensimmäiset neljä annosta nivolumabia 1 mg/kg 60 minuutin kuluessa ja ipilimumabia 3 mg/kg 90 minuutin kuluessa laskimonsisäisesti kolmen viikon välein, jonka jälkeen heille annettiin nivolumabia 3 mg/kg monoterapiana joka toinen viikko. Monoterapiahaarassa potilaille annettiin nivolumabia 3 mg/kg joka toinen viikko. Vertailuhaaran potilaat saivat neljä ensimmäistä annosta ipilimumabia 3 mg/kg ja nivolumabin lumelääkettä laskimonsisäisesti joka kolmas viikko, jonka jälkeen heille annettiin lumelääkettä joka toinen viikko. Satunnaistaminen stratifioitiin PD-L1-statuksen ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$:ssa kasvainsolun membraanissa ilmentyvä), BRAF-statuksen ja American Joint Committee on Cancer (AJCC) -luokittelun määrittämien M-vaiheen mukaan. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin 12 viikkoa satunnaistamisen jälkeen, sen jälkeen ensimmäisen vuoden ajan joka kuudes viikko ja sen jälkeen joka kahdestoista viikko. Primaariset muuttujat olivat etenemismetastaasi elinaika ja kokonaiselinaika (OS). Myös objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja vasteen kesto arvioitiin.

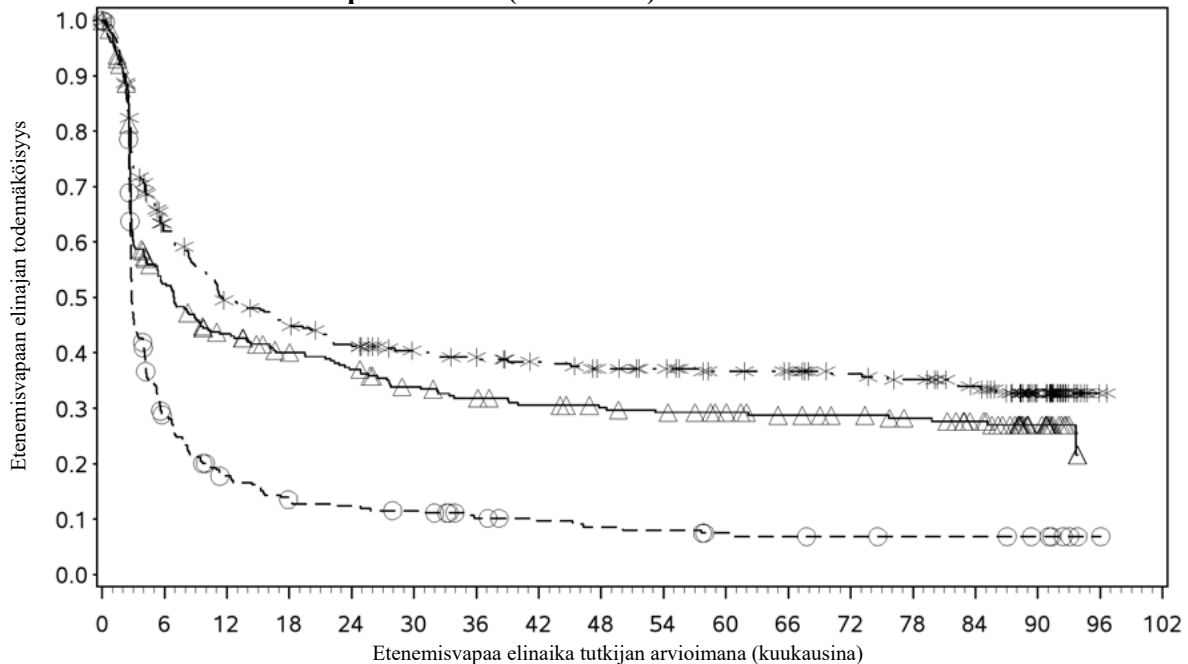
Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat kussakin ryhmässä tasapainossa. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli 18–90 vuotta), 65 % oli miehiä ja 97 % valkoihoisia. ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (73 %) tai 1 (27 %). Useimmilla potilailla oli AJCC-luokittelun mukaisesti IV asteen sairaus (93 %), 58 prosentilla potilaista sairaus oli tutkimukseen otettaessa luokkaa M1c. 22 % potilaista oli saanut aiemmin liitännäishoitoa. 32:lla prosentilla potilaista oli BRAF-mutaatiopositivinen melanooma; 26,5:lla prosentilla oli PD-L1 $\geq 5\%$:ssa kasvainsolun membraanissa ilmentyvä. 4:llä prosentilla potilaista oli aiemmin ollut aivometastaasi ja 36:lla prosentilla LDH-arvo oli tutkimukseen otettaessa normaalia suurempi. Potilaat, joilla oli määritettävissä oleva PD-L1:n ilmentyminen, olivat jakaantuneet tasaisesti kolmeen hoitoryhmään. Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen määriteltiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla.

Primaarianalyysissä (seuranta-aika vähintään 9 kuukautta) etenemismetastaasi elinajan mediaani oli 6,9 kuukautta nivolumabiryhmässä, kun taas ipilimumabiryhmässä se oli 2,9 kuukautta

(riskitiheysuhde = 0,57, 99,5 %:n luottamusväli: 0,43–0,76; $p < 0,0001$). Etenemismapaan elinajan mediaani oli 11,5 kuukautta nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, kun taas ipilimumabiryhmässä se oli 2,9 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,42, 99,5 %:n luottamusväli: 0,31–0,57; $p < 0,0001$).

Deskriptiivisen analyysin mukaiset etenemismapaan elinajan tulokset (seuranta-ajan ollessa vähintään 90 kuukautta) esitetään kuvassa 2 (kaikki satunnaistetut populaatiot), kuvassa 3 (PD-L1-ilmentymän raja-arvolla 5 %) ja kuvassa 4 (PD-L1-ilmentymän raja-arvolla 1 %).

Kuva 2: Etenemismapaan elinaja (CA209067)



Riskissä olevien määrä

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

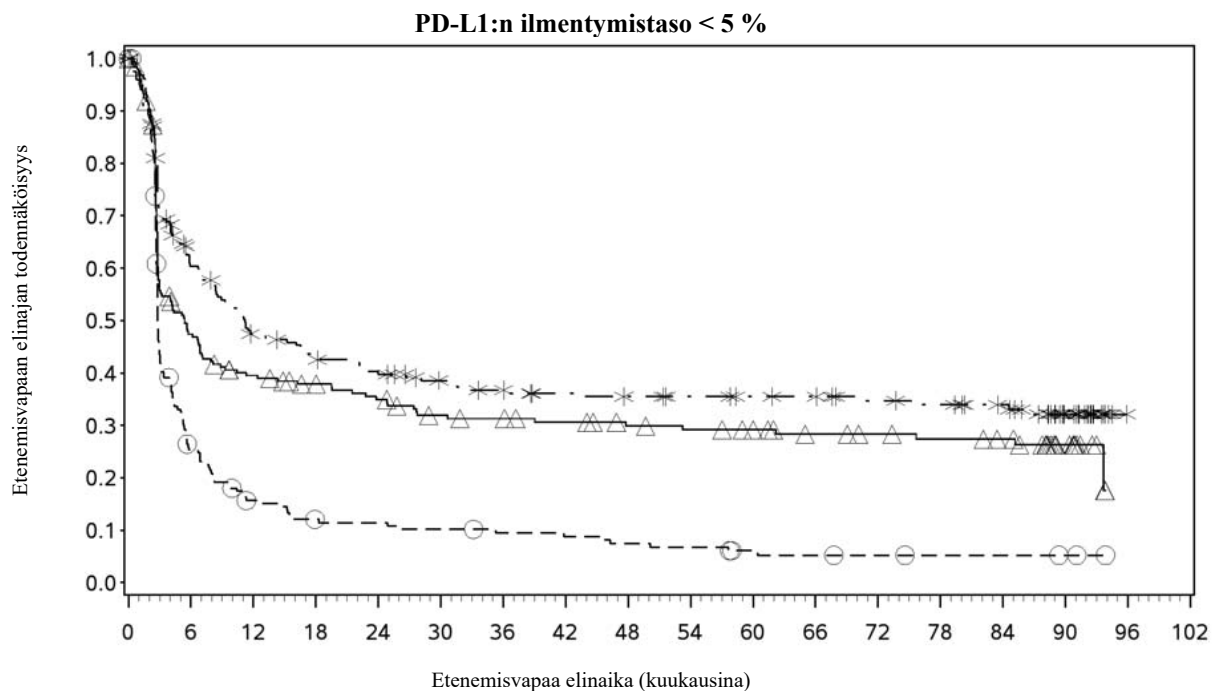
- - - * - - - Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 189/314), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,50 (8,90–20,04). PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 49 % (44–55), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 36 % (32–42), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 33 % (27–39)
- △— Nivolumabi (tapahtumia: 208/316), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 6,93 (5,13–10,18). PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 42 % (36–47), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 29 % (24–35), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 27 % (22–33)
- - - ○ - - - Ipilimumabi (tapahtumia: 261/315), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,86 (2,79–3,09). PFS-arvo 12 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 18 % (14–23), PFS-arvo 60 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 8 % (5–12), PFS-arvo 90 kuukauden kohdalla ja 95 %:n luottamusväli: 7 % (4–11)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,35–0,51)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,53 (0,44–0,64)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,79 (0,65–0,97)

Kuva 3: Etenemisvapaa elinaika PD-L1-ilmentymittäin: 5 %:n raja arvo (CA209067)



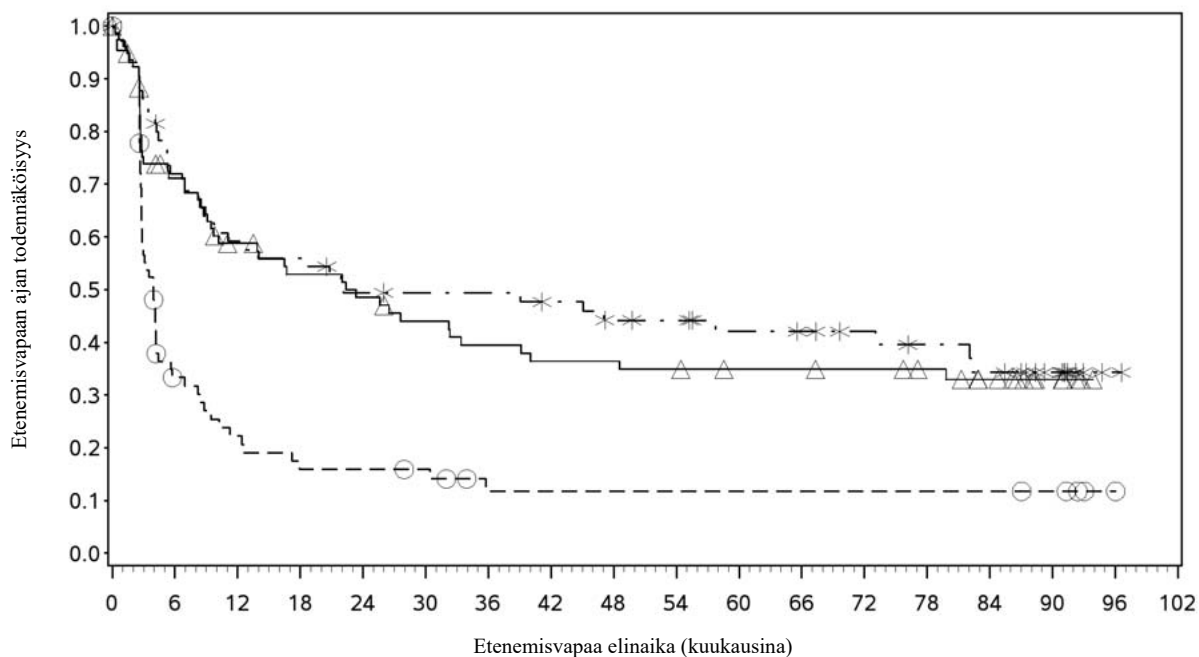
Riskissä olevien määrä

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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 127/210), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,17 (7,98–17,51)
 —△— Nivolumabi (tapahtumia: 139/208), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 5,39 (2,96–7,13)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 171/202), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,79 (2,76–3,02)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,33–0,53)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,54 (0,43–0,68)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,77 (0,61–0,98)

PD-L1:n ilmentymistaso $\geq 5\%$



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumabi

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumabi

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 36/68), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 22,11 (9,72–82,07)

---△---

Nivolumabi (tapahtumia: 48/80), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 22,34 (9,46–39,13)

---○---

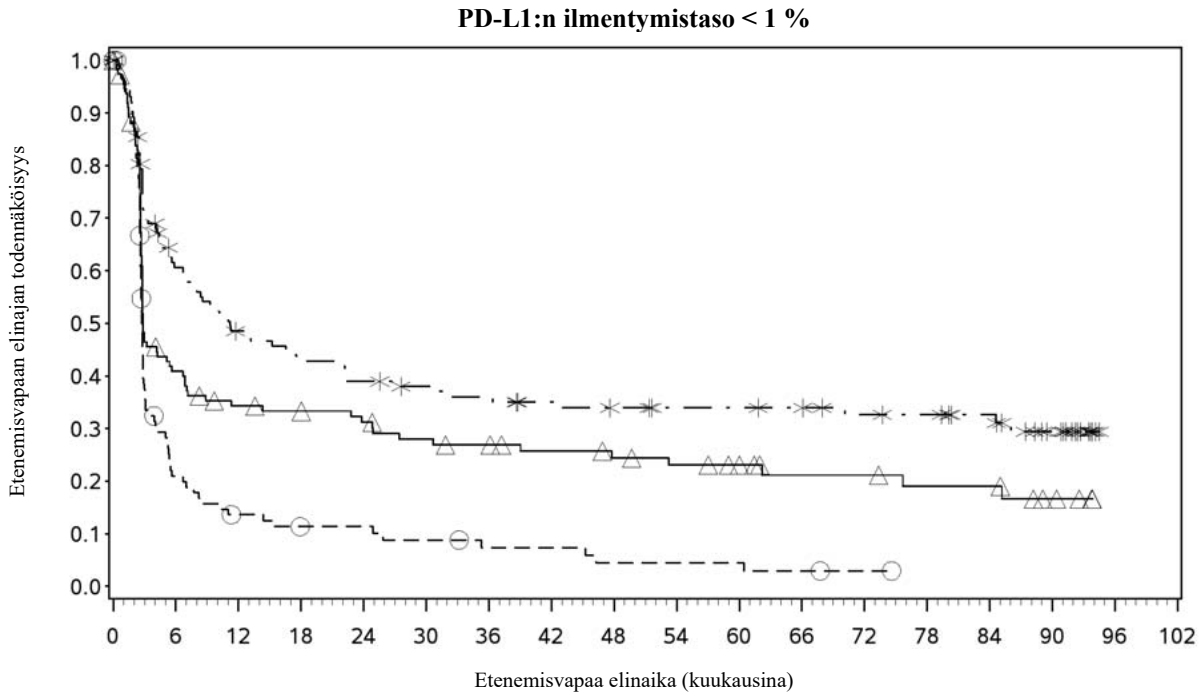
Ipilimumabi (tapahtumia: 60/75), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 3,94 (2,79–4,21)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,38 (0,25–0,58)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,43 (0,29–0,64)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,89 (0,58–1,35)

Kuva 4: Etenemisvapaa elinaika PD-L1-ilmentymittain: 1 %:n raja-arvo (CA209067)



Riskissä olevien määrä

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

---*---
—△—
---○---

Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 76/123), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,17 (6,93–22,18)

Nivolumabi (tapahtumia: 85/117), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,83 (2,76–5,62)

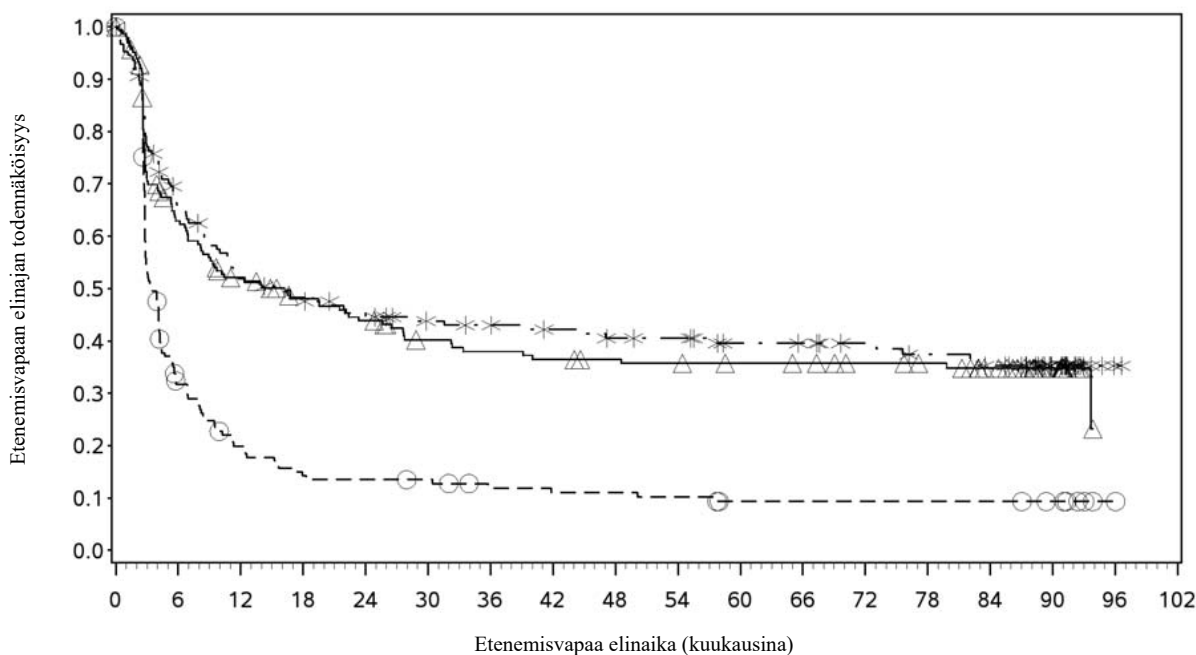
Ipilimumabi (tapahtumia: 94/113), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 2,73 (2,66–2,83)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,39 (0,28–0,53)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,59 (0,44–0,79)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,66 (0,48–0,90)

PD-L1:n ilmentymistaso $\geq 1\%$



Riskissä olevien määrä

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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 90/155), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 16,13 (8,90–45,08)
 ---△--- Nivolumabi (tapahtumia: 102/171), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 16,20 (8,11–27,60)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 137/164), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 3,48 (2,83–4,17)

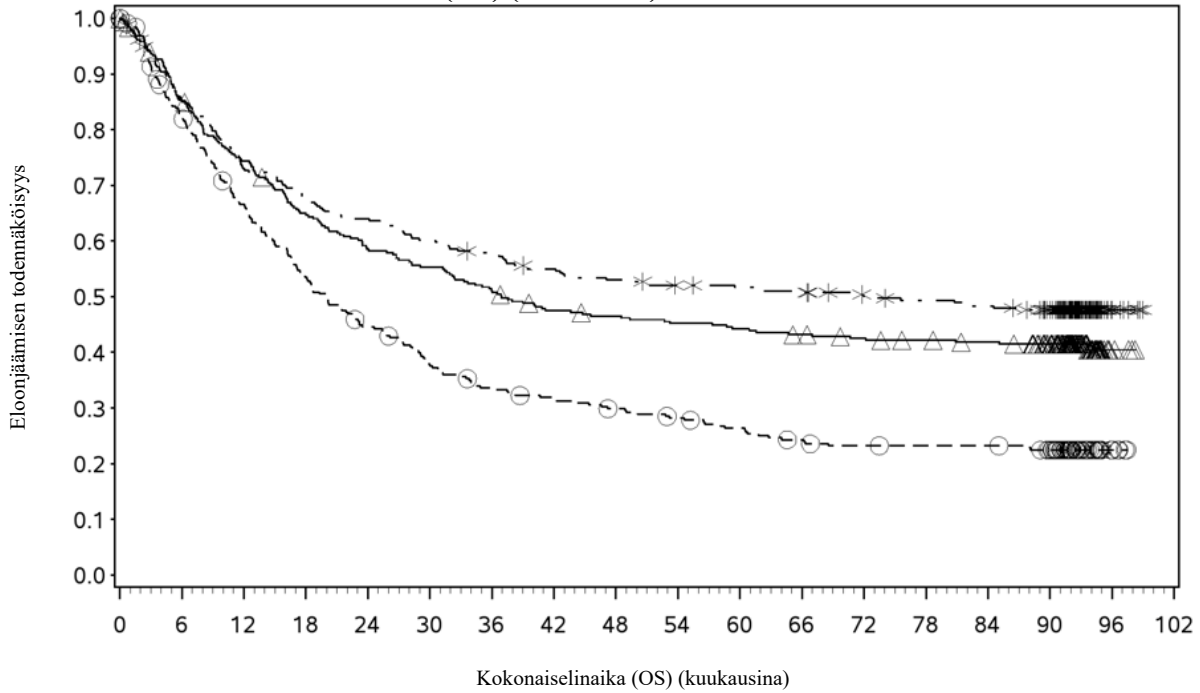
Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,42 (0,32–0,55)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,45 (0,35–0,59)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde ja 95 %:n luottamusväli: 0,92 (0,69–1,22)

Lopullinen kokonaiselinajan (primaari)analyysi tehtiin, kun kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 28 kuukauden ajan. Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu 28 kuukauden kohdalla nivolumabia saaneiden ryhmässä, kun taas ipilimumabia saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 19,98 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,63, 98 %:n luottamusväli: 0,48–0,81; p-arvo: < 0,0001). Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ipilimumabia saaneiden ryhmään verrattuna (riskitiheysuhde = 0,55, 98 %:n luottamusväli 0,42–0,72; p-arvo: < 0,0001).

Vähintään 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn ylimääräisen deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä alkuperäisen primaarianalyysin kanssa. Tämän seuranta-analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset esitetään kuvassa 5 (kaikki satunnaistetut), kuvissa 6 ja 7 (kasvaimen PD-L1:n ilmentymän raja-arvoilla 5 % ja 1 %).

Kokonaiselinaja-analyysissä ei huomioitu tutkimuslääkkeen jälkeistä lääkettä. Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 36,0 % yhdistelmähoitoa saaneista, 49,1 % nivolumabi-monoterapiaa saaneista ja 66,3 % ipilimumabia saaneista. Potilaat saivat myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD1-hoitoa, anti-CTLA-4-hoitoa tai muuta immuunihoitoa) seuraavasti: 19,1 % yhdistelmähoitoa saaneista, 34,2 % nivolumabi-monoterapiaa saaneista ja 48,3 % ipilimumabia saaneista.

Kuva 5 Kokonaiselinaika (OS) (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika



Riskissä olevien määrä

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

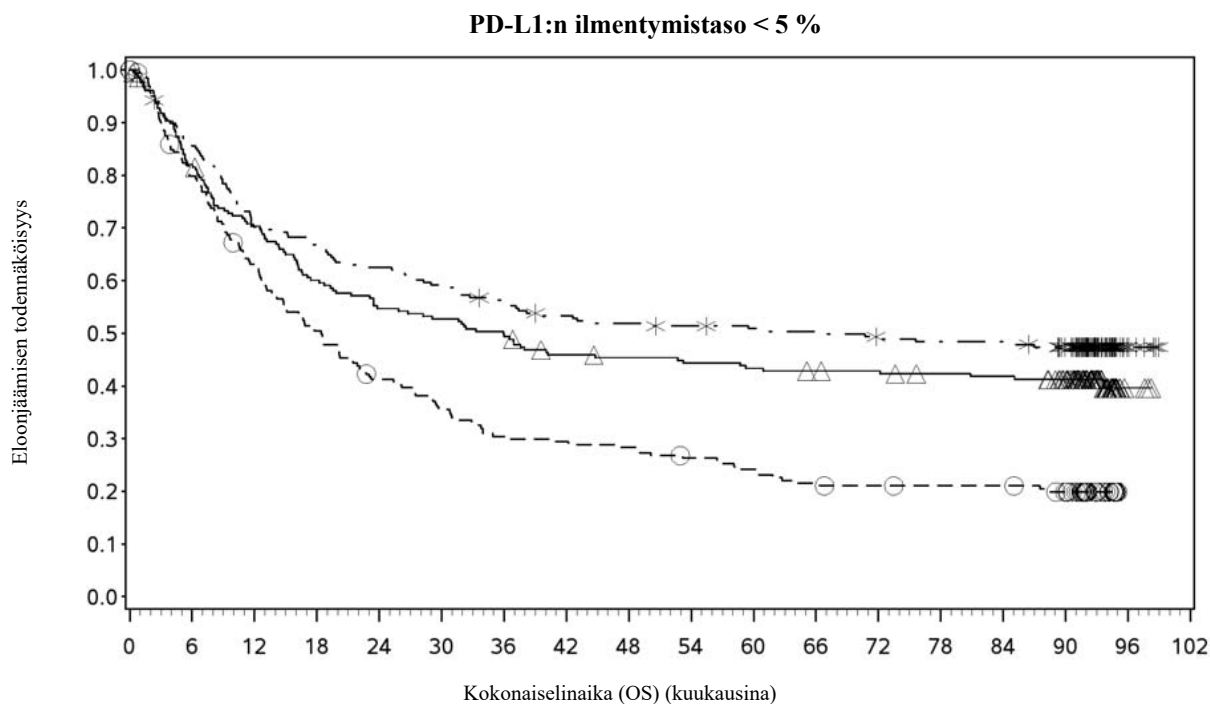
- *--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 162/314), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 72,08 (38,18–N.A.)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 73 % (68–78), 24 kuukauden kohdalla: 64 % (59–69), 36 kuukauden kohdalla: 58 % (52–63), 60 kuukauden kohdalla: 52 % (46–57) ja 90 kuukauden kohdalla: 48 % (42–53)
- △— Nivolumabi (tapahtumia: 182/316), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 36,93 kuukautta (28,25–58,71)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 74 % (69–79), 24 kuukauden kohdalla: 59 % (53–64), 36 kuukauden kohdalla: 52 % (46–57), 60 kuukauden kohdalla: 44 % (39–50) ja 90 kuukauden kohdalla: 42 % (36–47)
- Ipilimumabi (tapahtumia: 235/315), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 19,94 kuukautta (16,85–24,61)
Elossa olleiden osuus ja 95 %:n luottamusväli 12 kuukauden kohdalla: 67 % (61–72), 24 kuukauden kohdalla: 45 % (39–50), 36 kuukauden kohdalla: 34 % (29–39), 60 kuukauden kohdalla: 26 % (22–31) ja 90 kuukauden kohdalla: 22 % (18–27)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,53 (0,44–0,65)

Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,63 (0,52–0,77)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,84 (0,68–1,04)

Kuva 6: Kokonaiselinaika PD-L1-ilmentymittain: 5 %:n raja-arvo (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika

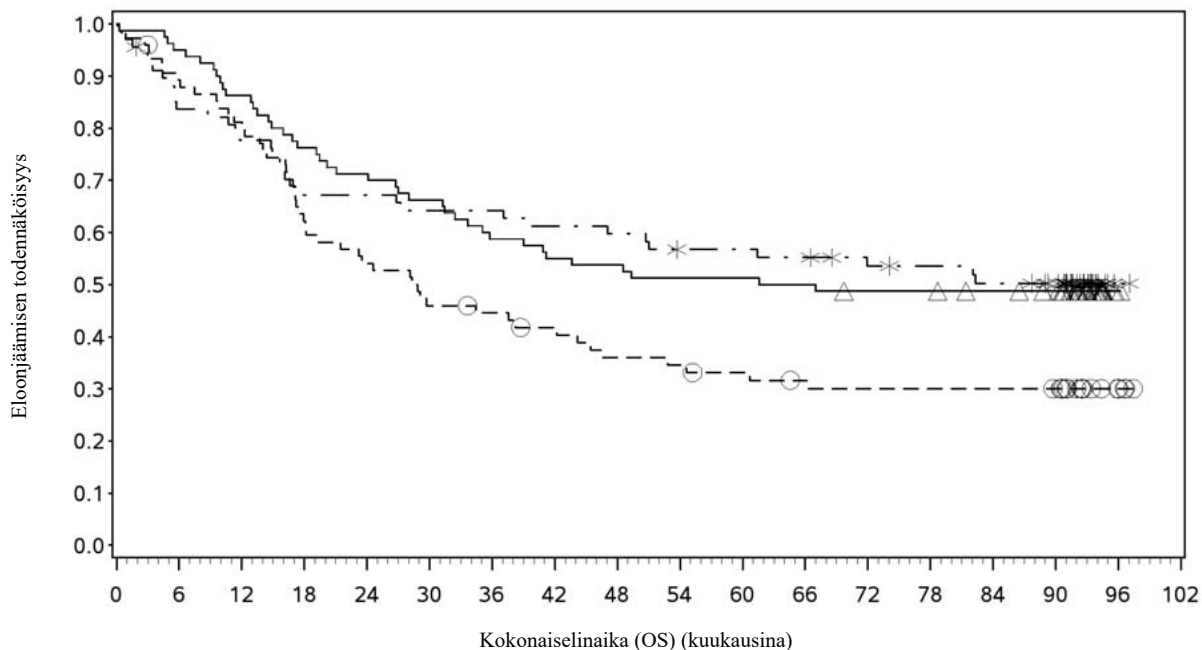


| Riskissä olevien määrä | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumabi + ipilimumabi | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 210 | 178 | 146 | 139 | 130 | 123 | 116 | 109 | 106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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 109/210), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 65,94 (32,72–N.A.)
 —△— Nivolumabi (tapahtumia: 121/208), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 35,94 kuukautta (23,06–60,91)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 157/202), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,40 kuukautta (13,70–22,51)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,51 (0,40–0,66)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,62 (0,49–0,79)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,83 (0,64–1,07)

PD-L1:n ilmentymistaso $\geq 5\%$



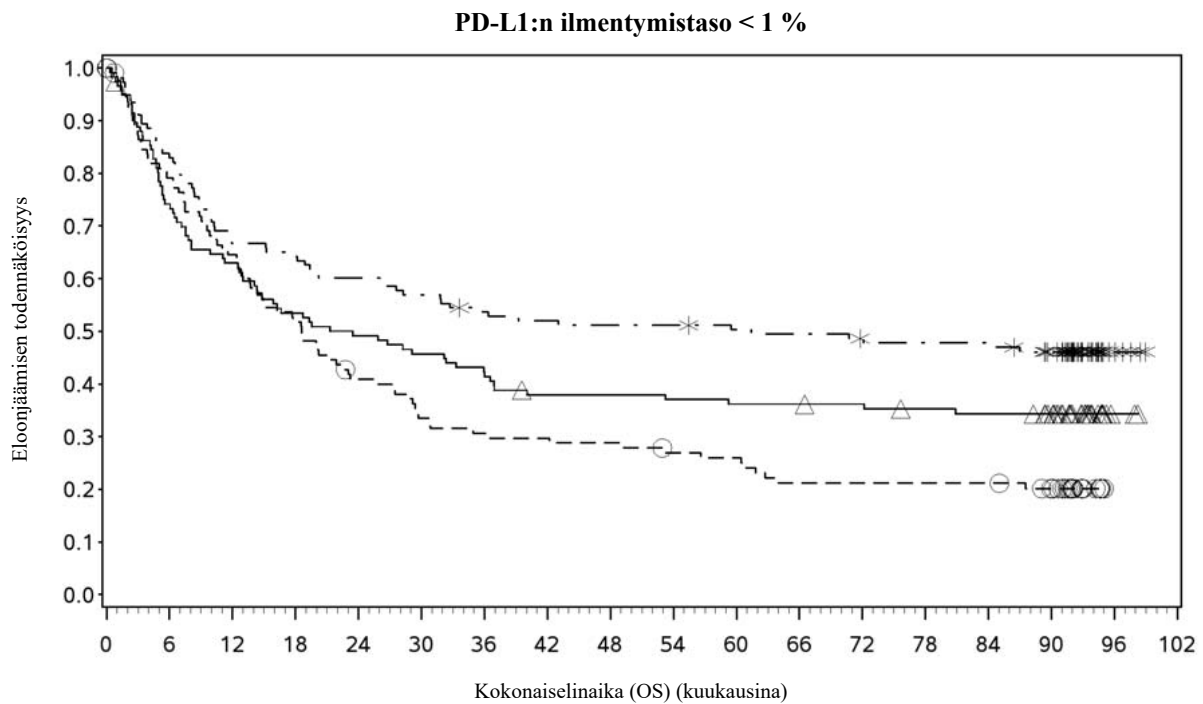
Riskissä olevien määrä

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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 33/68), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: N.A. (39,06–N.A.)
 ---△--- Nivolumabi (tapahtumia: 41/80), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 64,28 kuukautta (33,64–N.A.)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 51/75), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 28,88 kuukautta (18,10–44,16)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,61 (0,39–0,94)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,61 (0,41–0,93)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,99 (0,63–1,57)

Kuva 7: Kokonaiselinaika (OS) PD-L1-ilmentymittäin: 1 %:n raja-arvo (CA209067) – vähintään 90 kuukauden seuranta-aika



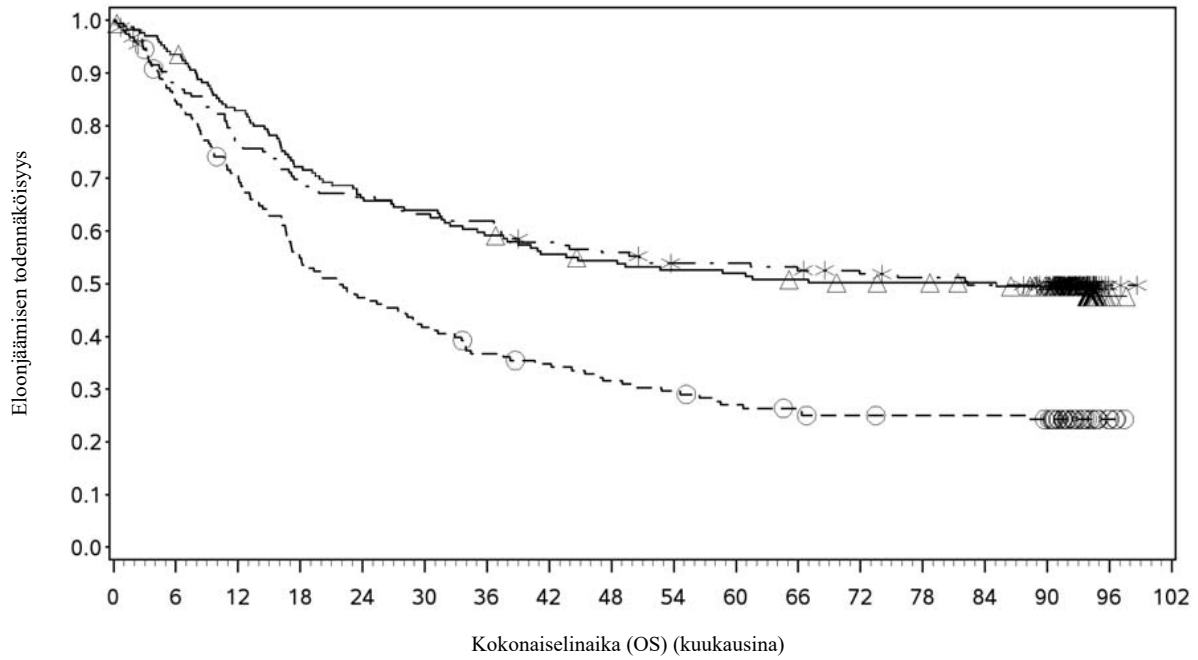
Riskissä olevien määrä

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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 66/123), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 61,44 (26,45–N.A.)
 —△— Nivolumabi (tapahtumia: 76/117), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 23,46 kuukautta (13,01–36,53)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 87/113), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,56 kuukautta (13,67–23,20)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,55 (0,40–0,76)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,77 (0,57–1,05)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,71 (0,51–0,99)

PD-L1:n ilmentymistaso $\geq 1\%$



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

---*--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 76/155), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 82,30 (39,06–N.A.)
 ---△--- Nivolumabi (tapahtumia: 86/171), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 85,09 (39,00–N.A.)
 ---○--- Ipilimumabi (tapahtumia: 121/164), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 21,49 kuukautta (16,85–29,08)

Nivolumabi + ipilimumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,52 (0,39–0,70)
 Nivolumabi vs. ipilimumabi – riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli): 0,52 (0,39–0,69)
 Nivolumabi + ipilimumabi vs. nivolumabi – riskitiheysuhde 95 %:n luottamusväli): 1,01 (0,74–1,37)

Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden analyysin seuranta-aika oli vähintään 90 kuukautta. Vasteiden yhteenveto on taulukossa 12.

Taulukko 12: Objektiivinen vaste (CA209067)

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 314) | nivolumabi (n = 316) | ipilimumabi (n = 315) |
|---|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Objektiivinen vaste | 183 (58 %) | 142 (45 %) | 60 (19 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (52,6–63,8) | (39,4–50,6) | (14,9, 23,8) |
| Ristitulosuhde (vs. ipilimumabi) | 6,35 | 3,5 | |
| (95 %:n luottamusväli) | (4,38–9,22) | (2,49–5,16) | |
| Täydellinen vaste (CR) | 71 (23 %) | 59 (19 %) | 19 (6 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 112 (36 %) | 83 (26 %) | 41 (13 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 38 (12 %) | 29 (9 %) | 69 (22 %) |
| Vasteen kesto | | | |
| Mediaani (vaihteluväli), kuukausina | N.A. (69,1–N.A.) | 90,8 (45,7–N.A.) | 19,3 (8,8–47,4) |
| Osuus \geq 12 kuukauden keston kohdalla | 68 % | 73 % | 44 % |
| Osuus \geq 24 kuukauden keston kohdalla | 58 % | 63 % | 30 % |
| Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (95 %:n luottamusväli) kasvaimen PD-L1-ilmentymittain | | | |
| < 5 % | 56 % (48,7–62,5) n = 210 | 43 % (36–49,8) n = 208 | 18 % (12,8–23,8) n = 202 |
| \geq 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 |
| \geq 1 % | 65 % (56,4–72) n = 155 | 55 % (47,2–62,6) n = 171 | 20 % (13,7–26,4) n = 164 |

Kummatkin nivolumabihoitoa sisältäneet tutkimushaarat osoittivat pelkkään ipilimumabihoitoon verrattuna merkitsevää etua etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan sekä objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden suhteen. Havaitut etenemisvapaan elinajan (PFS) tulokset osoitettiin 18 kuukauden kohdalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden sekä kokonaiselinajan tulokset 28 kuukauden kohdalla tehdyssä seurannassa johdonmukaisesti kaikissa alaryhmissä, joihin sisältyi ECOG-toimintakykyystatus, BRAF-status, M-vaihe, ikä, aiempi aivometastaasi ja LDH lähtötilanteessa. Tämä havainto pysyi muuttumattomana kokonaiselinajan tulosten osalta seuranta-ajan ollessa vähintään 90 kuukautta.

Haittavaikutuksen vuoksi yhdistelmähoidon 28 kuukauden seuranta-ajan jälkeen keskeyttäneiden 131 potilaan objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 71 % (93/131), josta 20 % (26/131) saavutti täydellisen vasteen, eikä kokonaiselinajan mediaania saavutettu.

Kummallakin nivolumabihoitoa sisältäneellä tutkimushaaralla oli pelkkään ipilimumabihoitoon verrattuna parempi objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta. Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudet olivat kaikilla PD-L1-ilmentymistasoilla korkeammat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon saaneessa ryhmässä kuin nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (taulukko 12) 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen parhaan saavutetun kokonaisvasteen, täydellisen vasteen, korreloidessa paremman eloonjäämisasteen kanssa.

Potilailla, joilla oli PD-L1 \geq 5 % -ilmentymistason kasvain, vasteen mediaanikesto oli 78,19 kuukautta 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen yhdistelmähoidon saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 18,07–N.A.), 77,21 kuukautta nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 26,25–N.A.) ja 31,28 kuukautta (vaihteluväli 6,08–N.A.) ipilimumabia saaneessa ryhmässä. Potilailla, joilla oli

PD-L1 < 5 % -ilmentymistason kasvain, vasteen mediaanikesto ei saavutettu yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 61,93–N.A.). Vasteen mediaanikesto oli 90,84 kuukautta nivolumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä (vaihteluväli 50,43–N.A.) ja 19,25 kuukautta (vaihteluväli 5,32–47,44) ipilimumabi-monoterapiaa saaneessa ryhmässä.

Kasvaimen vasteita ja etenemisvapaata elinaikaa sekä kokonaiselinaikaa koskevat merkitykselliset päätetapahtumat huomioon ottaen selkeää raja-arvoa PD-L1-ilmentymiselle ei voida luotettavasti määrittellä. Tämän havainnollistavan usean satunnaismuuttujan analyysin tulosten perusteella voitiin tunnistaa potilaan ja kasvaimen erityispiirteitä (ECOG-toimintakykyystatus, M-vaihe, LDH lähtötilanteessa, BRAF-mutaatiostatus, PD-L1-status ja sukupuoli), joilla voi olla merkitystä eloonjäämisen kannalta.

Teho BRAF-statuksen mukaan:

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidolle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla PFS-mediaani oli 90 kuukauden seurannan jälkeen 16,76 kuukautta (95 %:n luottamusväli 8,28–32,0) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, PFS-mediaani oli 11,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,0–19,32). Nivolumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla PFS-mediaani oli 5,62 kuukautta (95 %:n luottamusväli 2,79–9,46) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, PFS-mediaani oli 8,18 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,13–19,55). Ipilimumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla etenemisvapaan elinajan mediaani oli 3,09 kuukautta (95 %:n luottamusväli 2,79–5,19) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, etenemisvapaan elinajan mediaani oli 2,83 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,76–3,06).

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidolle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 90 kuukauden seurannan jälkeen 67,0 % (95 %:n luottamusväli 57,0–75,9; n = 103) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 54,0 % (95 %:n kokonaisvaste 47,1–60,9; n = 211).

Nivolumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 37,87 % (95 %:n luottamusväli 28,2–48,1; n = 98) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 48,2 % (95 %:n luottamusväli 41,4–55,0; n = 218). Ipilimumabi-monoterapialle satunnaistetuilla BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 23,0 % (95 %:n luottamusväli 15,2–32,5; n = 100) ja potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 17,2 % (95 %:n luottamusväli 12,4–22,9; n = 215).

Kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla 90 kuukauden seuranta-ajan jälkeen yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä, ja nivolumabi-monoterapiaryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 45,5 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani oli BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla ipilimumabi-monoterapiaryhmässä 24,6 kuukautta. Kokonaiselinajan mediaani potilailla, joilla oli BRAF-villityypin kasvain, oli yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä 39,06 kuukautta, nivolumabi-monoterapiaryhmässä 34,37 kuukautta ja ipilimumabi-monoterapiaryhmässä 18,5 kuukautta. Kokonaiselinajan riskitehyssuhteet olivat verrattaessa nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa nivolumabi-monoterapiaan BRAF V600 -mutaatiopositiivisilla potilailla 0,66 (95 %:n luottamusväli 0,44–0,98) ja BRAF-villityypin potilailla 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,22).

Satunnaistettu vaiheen 2 tutkimus, nivolumabi–ipilimumabi ja ipilimumabi (CA209069)

CA209069 oli satunnaistettu, vaiheen 2 kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa ipilimumabihoitoon. Tutkimukseen osallistui 142 potilasta, joilla oli edennyt melanooma, jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoinut.

Kelpoisuusvaatimukset olivat samanlaiset kuin tutkimuksessa CA209067 ja primaarianalyysi potilaiden BRAF-villityypin melanoomasta oli samanlainen (77 prosentilla potilaista). Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) oli 61 % (95 %:n luottamusväli 48,9–72,4) ja yhdistelmähoitoryhmässä (n = 72) kun se ipilimumabi-hoitohaarassa (n = 37) oli 11 % (95 %:n luottamusväli 3,0–25,4). Arvioidut 2 ja 3 vuoden kokonaiselinaikaluvut olivat yhdistelmähoitoryhmässä (n = 73) 68 % (95 %:n luottamusväli 56–78) ja 61 % (95 %:n luottamusväli 49–71) ja ipilimumabiryhmässä (n = 37) 53 % (95 %:n luottamusväli 36–68) ja 44 % (95 %:n luottamusväli 28–60).

Melanooman liitännäishoito

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, nivolumabi vs. lumelääke (CA20976K)

Nivolumabin (480 mg) tehoa ja turvallisuutta ainoana hoitona niiden potilaiden hoidossa, joiden melanooma oli täydellisesti poistettavissa kirurgisesti, arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (CA20976K). Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja joilla oli American Joint Committee on Cancer (AJCC) -luokittelun 8. painoksen mukaisesti asteen IIB tai IIC histologisesti vahvistettu melanooma, joka oli täydellisesti kirurgisesti poistettu. Tutkimukseen ottaminen edellytti satunnaistamista edeltävien 12 viikon aikana tehtyä primaarimelanooman täydellistä poistoleikkausta, joka sisälsi tervekudusmarginaalit ja negatiivisen vartijaimusolmukebiopsian. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli silmän/uvean melanooma tai limakalvomelanooma, aktiivinen autoimmuunisairaus, mikä tahansa systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (≥ 10 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa) tai muulla immunosuppressiivisella lääkkeellä vaativa sairaus, sekä potilaat, joiden melanoomaa oli hoidettu aiemmin (pois lukien potilaat, jotka oli leikattu).

Kaikkiaan 790 potilasta satunnaistettiin (2:1) saamaan joko 480 mg nivolumabia ($n = 526$) annosteltuna 30 minuutin kuluessa laskimoon joka neljäs viikko tai lumelääkettä ($n = 264$) enintään 1 vuoden ajan tai kunnes tauti uusiutui tai ilmaantui ei-hyväksyttävää toksisuutta. Satunnaistaminen stratifioitiin AJCC-luokittelun 8. painoksen T-luokan mukaisesti (T3b vs. T4a vs. T4b). Kasvain arvioitiin 26 viikon välein 1–3 vuoden ajan ja 52 viikon välein vuodesta 3 vuoteen 5. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli relapsivapaa elinaika (recurrence-free survival, RFS). Relapsivapaa elinaika, tutkijan arvioimana, määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivämäärän ja jonkin seuraavan päivämäärän välillä sen mukaan, mikä seuraavista tapahtui ensimmäisenä: ensimmäinen uusiutumisen (paikallinen, alueellinen tai etäinen etäpesäke), uusi primaarimelanooma tai kuolema mistä tahansa syystä. Toissijainen tulosmuuttuja sisälsi kokonaiselinajan ja etäpesäkevapaan elinajan (distant metastasis-free survival, DMFS).

Näiden kahden ryhmän lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 19–92 vuotta), 61 % oli miehiä ja 98 % valkoihoisia. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (94 %) tai 1 (6 %). Taudin aste oli 60 %:lla IIB ja 40 %:lla IIC.

Relapsivapaan elinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä välianalyysissä (seuranta-aika vähintään 7,8 kuukautta) olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi nivolumabia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin; riskitiheysuhde oli 0,42 (95 %:n luottamusväli: 0,30–0,59; p -arvo $< 0,0001$). Päivitettyssä deskriptiivisessä relapsivapaan elinajan analyysissä (seuranta-aika vähintään 15,6 kuukautta) nivolumabiryhmän relapsivapaan elinajan osoitettiin edelleen parantuneen: riskitiheysuhde oli 0,53 (95 %:n luottamusväli: 0,40–0,71). Kokonaiselinajatulokset eivät olleet kypsiä analysoitaviksi. Taulukossa 13 ja kuvassa 8 esitetään analyysien raportoidut tulokset, joiden seuranta-aika on vähintään 15,6 kuukautta.

Taulukko 13: Tulokset tehosta (CA20976K)

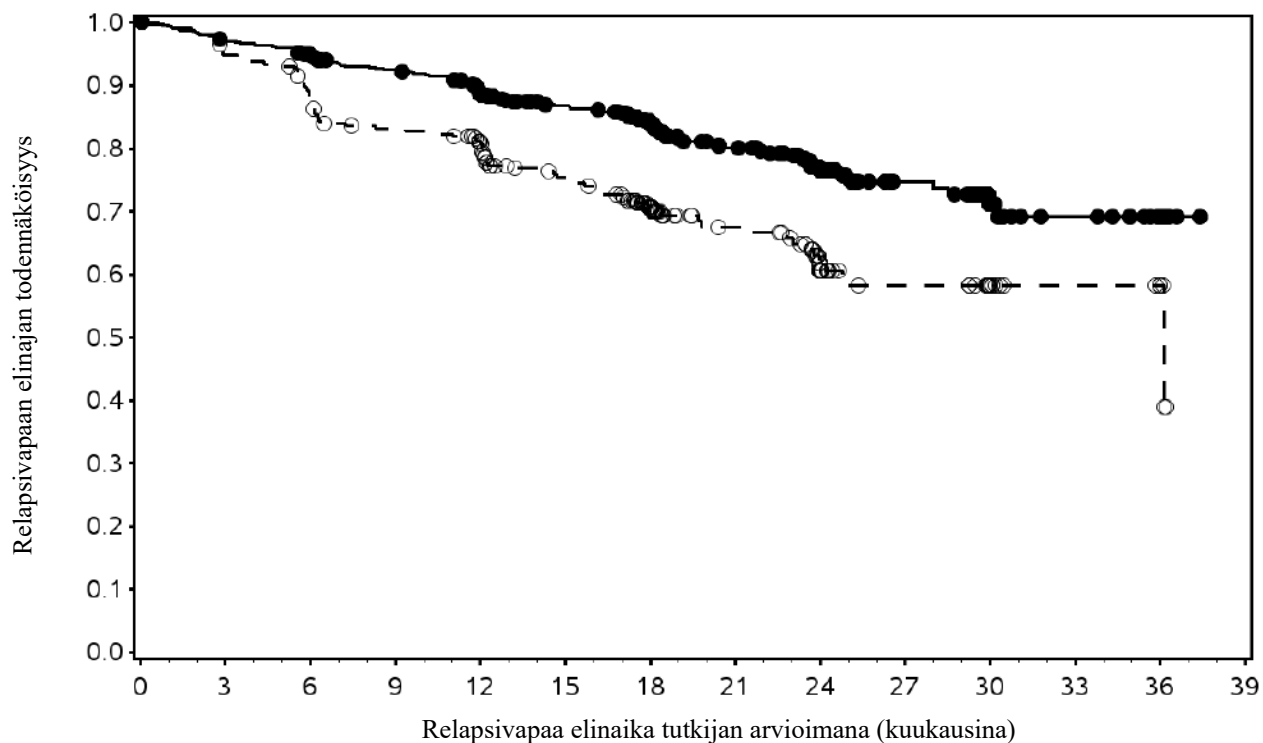
| | nivolumabi (n = 526) | lumelääke (n = 264) |
|--|---------------------------------|--------------------------------|
| Relapsivapaa elinaika, kun seuranta-aika oli vähintään 15,6 kuukautta | | |
| Relapsivapaa elinaika | | |
| Tapahtumia | 102 (19,4 %) | 84 (31,8 %) |
| Riskitehyssuhde ^a | | 0,53 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,40–0,71) |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | NR | 36,14 (24,77–NR) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^b | 88,8 (85,6–91,2) | 81,1 (75,7–85,4) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 18 kuukauden kohdalla ^b | 83,9 (80,3–86,9) | 70,7 (64,5–76,1) |

^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Perustuu Kaplan–Meier-arvioihin.

Hyöty relapsivapaassa elinajassa oli johdonmukainen kaikissa tärkeimmissä alaryhmissä, kuten taudin asteeseen, T-luokkaan ja ikään perustuvissa ryhmissä.

Kuva 8: Relapsivapaa elinaika (CA20976K)



Riskissä olevien määrä

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

- Nivolumabi (tapahtumia 102/526), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: NR
- Lumelääke (tapahtumia: 84/264), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 36,14 (24,77–NR)
- Nivolumabi vs. lumelääke – riskitehyssuhde (95 %:n luottamusväli): 0,53 (0,40–0,71)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 21.2.2023; seuranta vähintään 15,6 kuukautta

Kasvaimen PD-L1-ilmentymän tiedot olivat saatavilla 302:sta/790 (38,2 %) satunnaistetusta potilaasta (36,3 % nivolumabi- ja 42,0 % lumelääkeryhmässä), sillä PD-L1-ilmentymä ei ollut satunnaistamisen stratifikaatiotekijä. PD-L1-ilmentymien eksploraatiiviset RFS-analyysit osoittivat, että nivolumabin riskitehyssuhde oli lumelääkkeeseen verrattuna 0,43 (95 %:n luottamusväli: 0,22–0,84) potilailla

(N = 167), joiden PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$, 0,82 (95 %:n luottamusväli: 0,44–1,54) potilailla (N = 135), joiden PD-L1-ilmentymä oli $< 1\%$, ja 0,50 (95 %:n luottamusväli: 0,34–0,73) potilailla (N = 488), joiden PD-L1-ilmentymä oli määrittämätön / ei ilmoitettu / ei arvioitavissa.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, nivolumabi verrattuna ipilimumabiin 10 mg/kg (CA209238)

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta ainoana hoitona niiden potilaiden hoidossa, joiden melanooma oli täydellisesti resekoitu, arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (CA209238). Tutkimuksessa oli mukana aikuispotilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja joilla oli American Joint Committee on Cancer (AJCC) -luokittelun 7. painoksen mukaisesti IIIB/C tai IV asteen histologisesti vahvistettu melanooma, joka oli täydellisesti kirurgisesti resekoitu. AJCC-luokittelun 8. painoksen mukaan kyseessä ovat potilaat, joiden sairaus on levinnyt imusolmukkeisiin tai sairauteen liittyy etäpesäkkeitä. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli ollut autoimmuunisairaus ja mikä tahansa systeemistä hoitoa joko kortikosteroideilla (≥ 10 mg prednisonia tai vastaavaa vuorokaudessa) tai muulla immunosuppressiivisella lääkkeellä vaativa sairaus sekä potilaat, joiden melanoomaa oli hoidettu aiemmin (pois lukien potilaat, jotka oli leikattu, jotka olivat saaneet sädehoitoa liittäenäishoitona keskushermostojärjestelmän leesioihin neurokirurgisen poistoleikkauksen jälkeen ja jotka olivat saaneet aiemmin interferonia liittäenäishoitona, joka oli päättynyt ≥ 6 kuukautta ennen satunnaistamista), jotka olivat saaneet aiemmin anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- tai anti-CTLA-4-hoitoa (mukaan lukien ipilimumabi tai mikä tahansa muu vasta-aine tai lääkeaine, joka kohdistuu erityisesti T-solujen kostimulointiin tai tarkistuspisteiden signaalintireitteihin).

Yhteensä 906 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia 3 mg/kg (n = 453) 2 viikon välein tai ipilimumabia 10 mg/kg (n = 453) 3 viikon välein 4 annoksen ajan, minkä jälkeen 12 viikon välein alkaen viikosta 24 enintään 1 vuoden ajan. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1-ilmentymän ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /määrittämätön) ja sairauden AJCC-luokittelun määrittämän asteen mukaan. Kasvaimet arvioitiin 12 viikon välein ensimmäisten 2 vuoden ajan ja sen jälkeen 6 kuukauden välein. Ensisijainen päätetapahtuma oli relapsivapaa elinaika (recurrence-free survival, RFS). Relapsivapaa elinaika, tutkijan arvioimana, arvioitiin ajaksi satunnaistamispäivämäärän ja jonkin seuraavan päivämäärän välillä sen mukaan, mikä seuraavista tapahtui ensimmäisenä: ensimmäinen uusiutuminen (paikallinen, alueellinen tai etäinen etäpesäke), uusi primaarimelanooma tai kuolema mistä tahansa syystä.

Ryhmiä lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 55 vuotta (vaihteluväli: 18–86 vuotta), 58 % oli miehiä ja 95 % valkoihaisia. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (90 %) tai 1 (10 %). Useimmilla potilailla oli AJCC-luokittelun mukaisesti III asteen sairaus (81 %), ja 19 %:lla potilaista oli IV asteen sairaus. 48 %:lla potilaista oli makroskooppisia imusolmukkeita ja 32 %:lla kasvaimen ulseraatiota. 42 % potilaista oli BRAF V600 -mutaatioposiitivisia, 45 % oli BRAF-villittyypin potilaita ja 13 %:lla BRAF-status oli tuntematon. 34 %:lla potilaista kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen oli $\geq 5\%$ ja 62 %:lla $< 5\%$ kliinisen tutkimuksen testauksen mukaan. Potilaat, joilla oli määritettävissä oleva kasvaimen PD-L1-ilmentyminen, olivat jakaantuneet tasaisesti hoitoryhmiin. Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen määriteltiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla.

Relapsivapaan elinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä välianalyysissä (seuranta-aika vähintään 18 kuukautta) olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi nivolumabia saaneilla potilailla verrattuna ipilimumabia saaneisiin potilaisiin; riskitiheyssuhde oli 0,65 (97,56 %:n luottamusväli: 0,51–0,83; stratifioitu log-rank-testin p-arvo $< 0,0001$). Relapsivapaan elinajan paraneminen vahvistettiin päivitettyssä deskriptiivisessä relapsivapaan elinajan analyysissä, jossa seuranta-aika oli vähintään 24 kuukautta ja riskitiheyssuhde 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,54–0,81; $p < 0,0001$), ja jossa kokonaiselinajatiedot eivät olleet kypsiä analysoitaviksi. Tulokset tehosta, kun seuranta-aika oli vähintään 36 kuukautta (relapsivapaan elinajan ennalta määritetty lopullinen analyysi) ja 48 kuukautta (kokonaiselinajan ennalta määritetty lopullinen analyysi) esitetään taulukossa 14 sekä kuvissa 9 ja 10 (koko satunnaistettu populaatio).

Taulukko 14: Tulokset tehosta (CA209238)

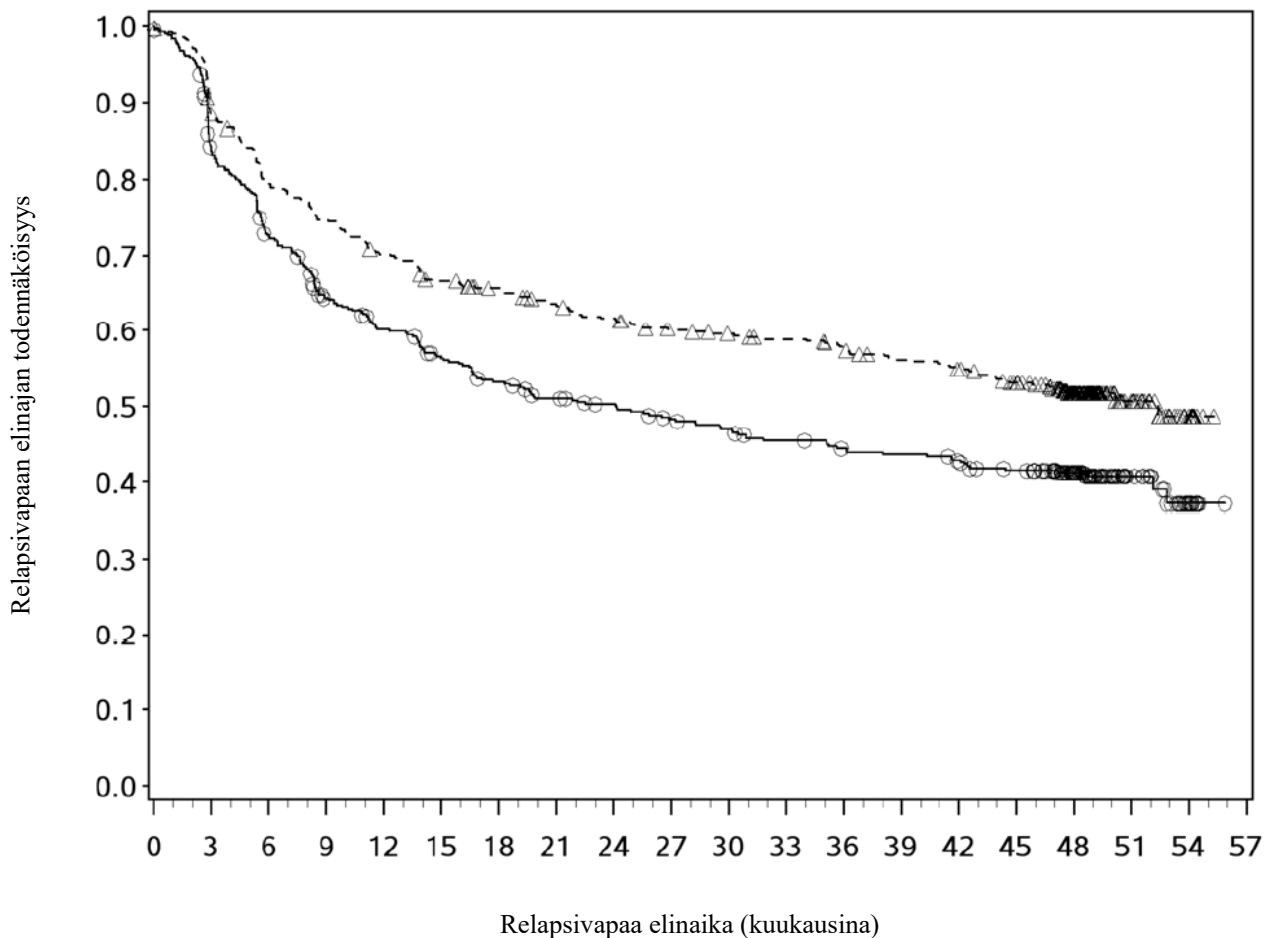
| | nivolumabi (n = 453) | ipilimumabi 10 mg/kg (n = 453) |
|--|---------------------------------|---|
| Lopullinen ennalta määritetty analyysi | | |
| Relapsivapaa elinaika, kun seuranta-aika oli vähintään 36 kuukautta | | |
| Tapahtumia | 188 (41,5 %) | 239 (52,8 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,68 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,56–0,82) |
| p-arvo | | p < 0,0001 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | NR (38,67–NR) | 24,87 (16,62–35,12) |
| Relapsivapaa elinaika, kun seuranta-aika oli vähintään 48 kuukautta | | |
| Tapahtumia | 212 (46,8 %) | 253 (55,8 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,71 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,60–0,86) |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 52,37 (42,51–NR) | 24,08 (16,56–35,09) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 70,4 (65,9–74,4) | 60,0 (55,2–64,5) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 18 kuukauden kohdalla | 65,8 (61,2–70,0) | 53,0 (48,1–57,6) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 62,6 (57,9–67,0) | 50,2 (45,3–54,8) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 36 kuukauden kohdalla | 57,6 (52,8–62,1) | 44,4 (39,6–49,1) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 48 kuukauden kohdalla | 51,7 (46,8–56,3) | 41,2 (36,4–45,9) |
| Lopullinen ennalta määritetty analyysi | | |
| Kokonaiselinaika, kun seuranta-aika oli vähintään 48 kuukautta | | |
| Tapahtumia | 100 (22,1 %) | 111 (24,5 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,87 |
| 95,03 %:n luottamusväli | | (0,66–1,14) |
| p-arvo | | 0,3148 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukauden kohdalla | Ei saavutettu | Ei saavutettu |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 96,2 (93,9–97,6) | 95,3 (92,8–96,9) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 18 kuukauden kohdalla | 91,9 (88,9–94,1) | 91,8 (88,8–94,0) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 88,0 (84,6–90,7) | 87,8 (84,4–90,6) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 36 kuukauden kohdalla | 81,7 (77,8–85,1) | 81,6 (77,6–85,0) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 48 kuukauden kohdalla | 77,9 (73,7–81,5) | 76,6 (72,2–80,3) |

^a Johdettu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista.

Kun seuranta-aika oli vähintään 36 kuukautta, tutkimuksessa osoitettiin relapsivapaan elinajan olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia, verrattuna ipilimumabi 10 mg/kg -hoitoryhmään. Hyöty relapsivapaassa elinajassa osoitettiin johdonmukaisesti

kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien kasvaimen PD-L1-ilmentyminen, BRAF-status ja taudin vaihe. Kun seuranta-aika oli vähintään 48 kuukautta (ks. kuva 9), tutkimuksessa todettiin edelleen paranemista relapsivapaassa elinajassa nivolumabiryhmässä ipilimumabiryhmään verrattuna. Hyöty relapsivapaassa elinajassa säilyi kaikissa alaryhmissä.

Kuva 9: Relapsivapaa elinaika (CA209238)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi

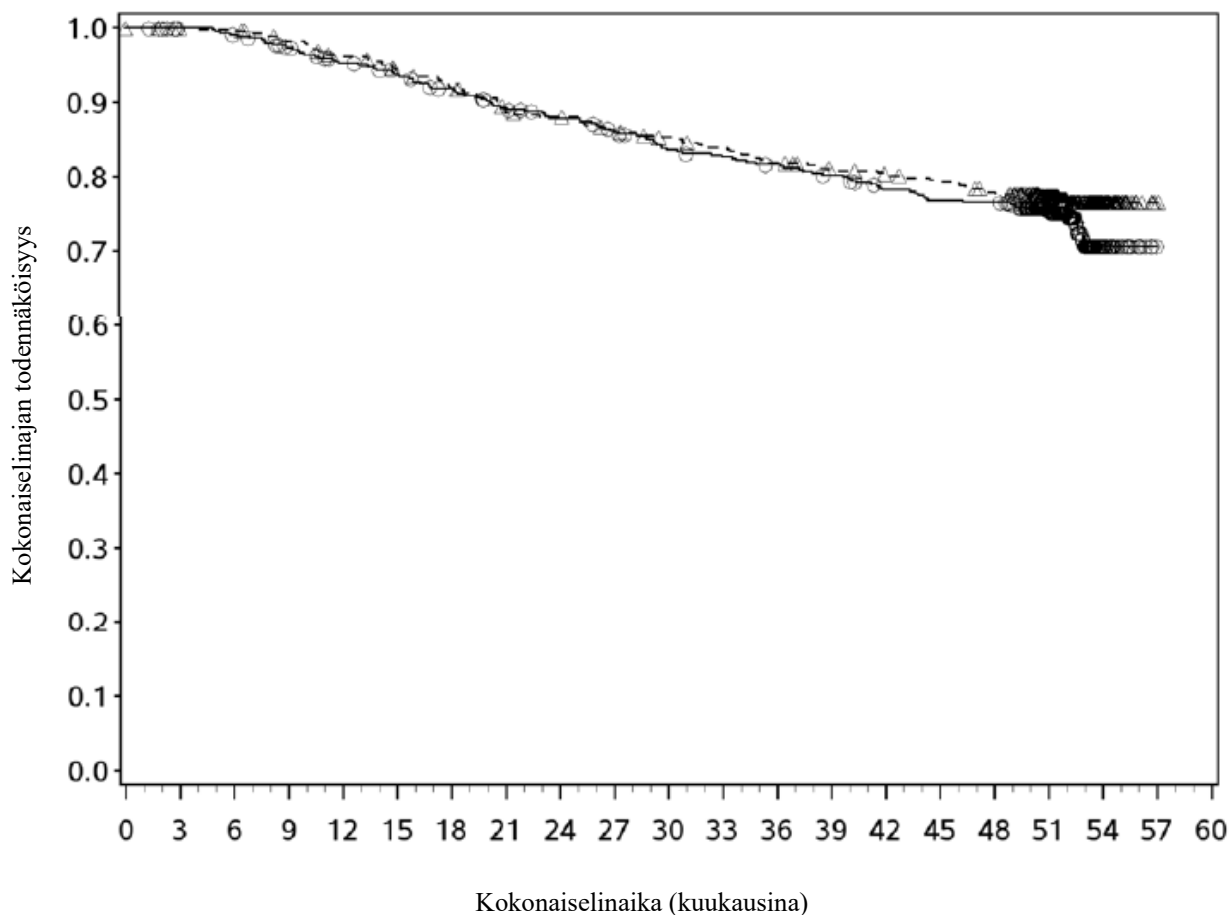
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumabi

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

---△--- Nivolumabi —○— Ipilimumabi

Kuva 10: Kokonaiselinaika (CA209238)



Riskissä olevien määrä

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

---△--- Nivolumabi —○— Ipilimumabi

Kokonaiselinaikan mediaania ei saavutettu kummassakaan ryhmässä (HR = 0,87, 95,03 %:n luottamusväli: 0,66–1,14; p-arvo: 0,3148), kun seuranta-aika oli vähintään 48 kuukautta (ks. kuva 10). Tutkimuslääkehoidon jälkeiset tehokkaat syöpähoidot vaikuttavat sekoittavasti kokonaiselinaikatietoihin. Myöhempää systeemistä hoitoa sai 33 prosenttia nivolumabia saaneista potilaista ja 42 prosenttia ipilimumabia saaneista potilaista. Myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-CTLA-4-hoitoa tai muuta immuunihoitoa) sai 23 prosenttia nivolumabia saaneista potilaista ja 34 prosenttia ipilimumabia saaneista potilaista.

Elämänlaatu (Quality of life, QoL) pysyi vakaana ja lähellä lähtötason arvoja hoidon aikana nivolumabilla hoidetuilla potilailla validien ja luotettavien asteikkojen mukaan arvioituna. Näitä asteikkoja olivat esimerkiksi EORTC:n QLQ-C30 ja EQ-5D-hyötyindeksi sekä visuaalis-analoginen asteikko (VAS).

Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoito

Satunnaistettu, avoin vaiheen 3 tutkimus nivolumabista yhdistelmähoitona platinapohjaisen kemoterapian kanssa vs. platinapohjainen kemoterapia (CA209816)

Nivolumabin ja kolmen platinapohjaisen kemoterapiajakson yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209816). Tutkimuksessa oli

mukana potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1, joiden tauti oli mitattavissa (RECIST 1.1 -kriteerien perusteella) ja joilla oli kirurgisesti poistettavissa oleva, histologisesti vahvistettu IB asteen (≥ 4 cm), II asteen tai IIIA asteen ei-pienisolainen keuhkosyöpä (AJCC / Union for International Cancer Control [UICC]) -luokittelun 7. painoksen mukaisesti).

Seuraavien valintakriteereiden perusteella voidaan määrittellä käyttöaiheen mukaiset potilaat, joilla on suuri riski taudin uusiutumiseen ja jotka edustavat potilasryhmää, jolla on AJCC/UICC:n luokittelun 7. painoksen mukaisesti II–IIIA asteen tauti: potilaan kasvaimen koko on ≥ 5 cm; potilaalla on N1- tai N2-tauti (primaarisen kasvaimen koosta riippumatta); potilaalla on useita kasvainkyhmyjä joko yhdessä lohkoissa tai useammassa ipsilateraalissa lohkoissa; potilaan kasvaimet ovat tunkeutuneet rintakehän rakenteisiin (kasvain tunkeutunut suoraan viskeraaliseen pleuraan, parietaaliseen pleuraan, rintakehän seinämään, palleaan, palleahermoon, mediastinaaliseen pleuraan, parietaaliseen perikardiumiin, välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, palaavahermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun tai henkitorven harjuun); tai potilaalla on pääkeuhkoputkeen levinneitä kasvaimia; tai potilaan kasvaimiin liittyy atelektaasi tai hiluksen seutuun ulottuva tai koko keuhkon laajuinen obstruktiivinen pneumoniitti.

Tutkimukseen ei osallistunut potilaita, joiden taudin levinneisyys oli N2 ja joilla kasvaimet olivat lisäksi tunkeutuneet välikarsinaan, sydämeen, suuriin verisuoniin, henkitorveen, palaavahermoon, ruokatorveen, nikamansolmuun tai henkitorven harjuun, tai joilla oli yksi tai useampia erillisiä kasvainkyhmyjä eri ipsilateraalissa lohkoissa.

Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai metastaattinen NSCLC, joilla oli tunnistettu EGFR-mutaatioita tai ALK-translokaatioita (EGFR-mutaatioiden tai ALK-translokaatioiden testaus ei ollut pakollista tutkimukseen otettaessa) ja joilla oli vähintään asteen 2 perifeerinen neuropatia, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1-ilmentymistason (≥ 1 % vs. < 1 % tai ei määritettävissä), taudin asteen (IB/II vs. IIIA) ja sukupuolen (mies vs. nainen) mukaan. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen määritettiin käyttämällä PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmää.

Kaikkiaan 358 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa ($n = 179$) tai platinapohjaista kemoterapiaa ($n = 179$). Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat nivolumabia 360 mg laskimoon 30 minuutin kuluessa yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa joka kolmas viikko enintään kolmen hoitajakson ajan. Kemoterapiaryhmän potilaat saivat platinapohjaista kemoterapiaa kolmen viikon välein enintään kolmen hoitajakson ajan. Platinapohjainen kemoterapia koostui tutkijan valinnan mukaan paklitaxelistä (175 mg/m^2 tai 200 mg/m^2) ja karboplatiinista (AUC 5 tai AUC 6) (kaikki histologiat); pemetreksedistä (500 mg/m^2) ja sisplatiinista (75 mg/m^2) (ei-levyepiteeliperäinen histologia) tai gemsitabiinista (1000 mg/m^2 tai 1250 mg/m^2) ja sisplatiinista (75 mg/m^2) (levyepiteeliperäinen histologia). Kemoterapiaryhmässä oli lisäksi kaksi muuta hoitovaihtoehtoa: vinorelbiini (25 mg/m^2 tai 30 mg/m^2) ja sisplatiini (75 mg/m^2) tai dosetakseli (60 mg/m^2 tai 75 mg/m^2) ja sisplatiini (75 mg/m^2) (kaikki histologiat).

Kasvaimet arvioitiin lähtötasolla, 14 vuorokauden kuluessa leikkauksesta, leikkauksen jälkeen 12 viikon välein kahden vuoden ajan, sen jälkeen kuuden kuukauden välein kolmen vuoden ajan ja sen jälkeen kerran vuodessa viiden vuoden ajan taudin uusiutumiseen tai etenemiseen saakka. Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat päätetapahtumaton elinaika (event-free survival, EFS) riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) arvioimana ja täydellisen patologisen vasteen (pCR) saavuttaneet riippumattoman sokkoutetun patologisen arvioinnin (BIPR) perusteella. Kokonaiselinaika oli tärkein toissijainen tehokkuusmuuttuja, ja havainnollistaviin päätetapahtumiin kuului leikkauksen toteutettavuus.

Hoitoryhmien lähtötason ominaisuudet lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 34–84). Potilaista 51 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 7 % potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita. Potilaista 50 % oli aasialaisia, 47 % valkoihoisia ja 71 % miehiä. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (67 %) tai 1 (33 %). Potilaista 50 prosentilla PD-L1 oli

≥ 1 % ja 43 prosentilla PD-L1 oli < 1 %. Potilaista 5 prosentilla taudin aste oli IB, 17 prosentilla IIA, 13 prosentilla IIB ja 64 prosentilla IIIA. Histologia oli 51 prosentilla levyepiteeliperäinen ja 49 prosentilla ei-levyepiteeliperäinen. Potilaista 89 % oli entisiä/nykyisiä tupakoitsijoita. Definiitivinen leikkaus tehtiin 83 prosentille potilaista nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 75 prosentille kemoterapiaryhmässä. Systeemistä liitännäishoitoa sai 14,8 % potilaista nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 25 % kemoterapiaryhmässä.

Lopullisessa pCR-analyysissä ja ennalta määritetyssä päätetapahtumattoman elinajan (EFS) välianalyysissä (seuranta-aika vähintään 21 kuukautta) todettiin tilastollisesti merkitsevää pCR:n ja EFS:n paranemista potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain kemoterapiaa. Täydellinen patologinen vaste (pCR) saavutettiin 24 %:lla nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 2,2 %:lla pelkkää kemoterapiaa saaneessa ryhmässä (pCR:n ero 21,6, 99 %:n luottamusväli: 13,0–30,3; pCR:n ristitulosuhde 13,9, 99 %:n luottamusväli: 3,49–55,75; ositettu p-arvo < 0,0001). Päätetapahtumattoman elinajan (EFS) mediaani oli 31,6 kuukautta nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 20,8 kuukautta pelkkää kemoterapiaa saaneessa ryhmässä (HR = 0,63, 97,38 %:n luottamusväli: 0,43–0,91; ositetun log-rank-testin p-arvo 0,0052). Kokonaiselinajan riskitehyyssuhde oli nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla 0,57 (99,67 %:n luottamusväli: 0,30–1,07) verrattuna kemoterapiaa saaneisiin.

Eksploraatiivinen alaryhmäanalyysi kasvaimen PD-L1-ilmentymistason ja taudin asteen mukaan
Taulukossa 15 on yhteenveto eksploraatiivisen analyysin tärkeimmistä tehoon liittyvistä tuloksista potilaiden alaryhmässä, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso oli ≥ 1 %, taudin aste II–III ja seuranta-aika vähintään 32,9 kuukautta.

Taulukko 15: Tulokset tehosta potilailla, joiden kasvaimen PD-L1 oli ≥ 1 % ja taudin aste II–III* (CA209816)

| | nivolumabi + kemoterapia (n = 81) | kemoterapia (n = 86) |
|---|--------------------------------------|-------------------------|
| Päätetapahtumaton elinaja (EFS) BICR:n arvioimana | | |
| Tapahtumia | 22 (27,2 %) | 39 (45,3 %) |
| Riskitehyyssuhde ^a (95 %:n luottamusväli) | | 0,49 (0,29–0,83) |
| Mediaani (kuukautta) ^b (95 %:n luottamusväli) | NR (44,42–NR) | 26,71 (13,40–NR) |
| Täydellinen patologinen vaste (pCR) BIPR:n perusteella | | |
| Vasteet (95 %:n luottamusväli) ^c | 26 (32,1 %) (22,2–43,4) | 2 (2,3 %) (0,3–8,1) |
| pCR, ero (95 %:n luottamusväli) ^d | | 29,8 % (19,0–40,7) |

^a Perustuu stratifioimattomaan Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Kaplan–Meier-arvio.

^c Perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

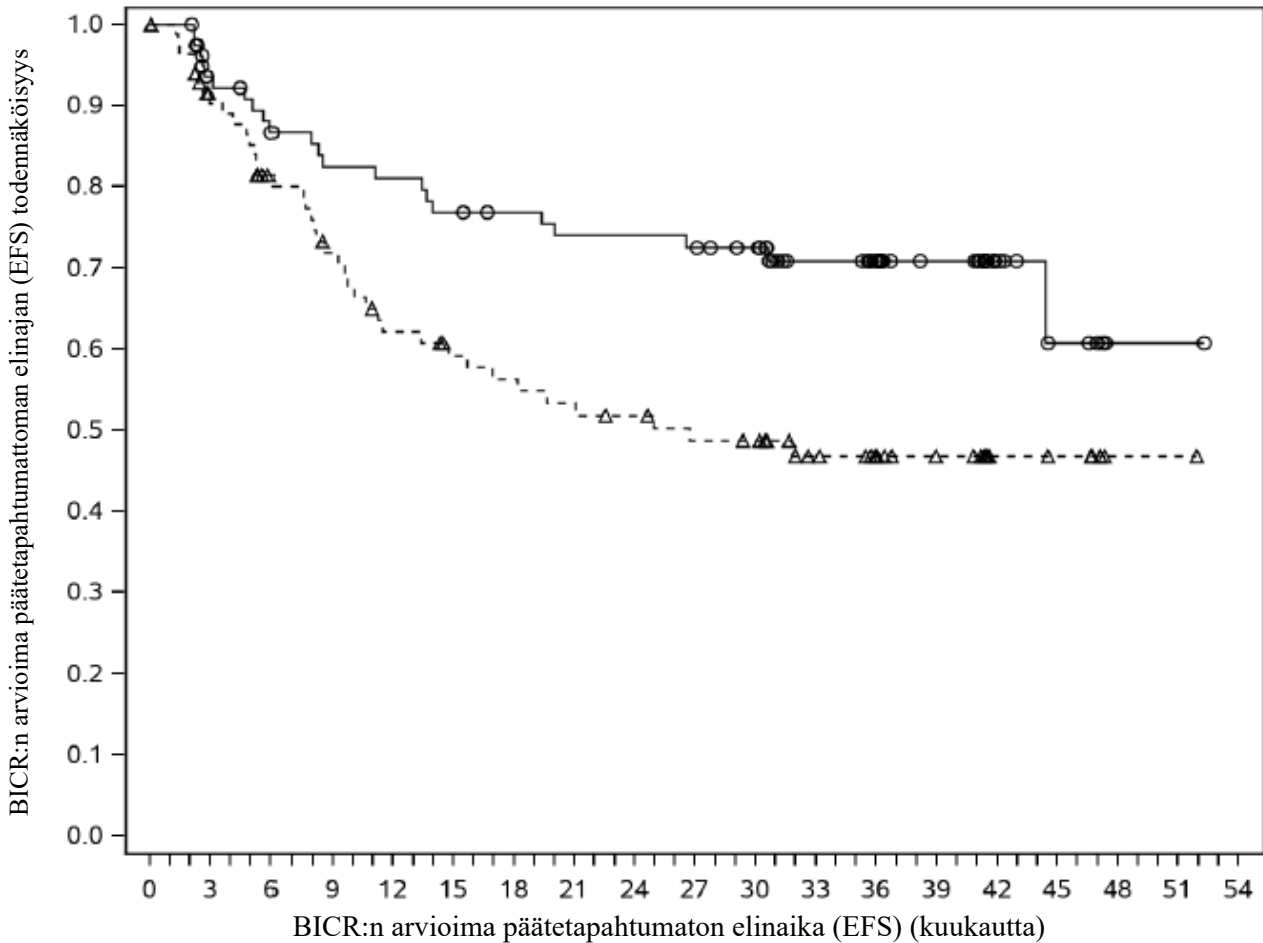
^d Kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli painottamattomalle erolle laskettiin Newcomben menetelmällä.

* AJCC-/UICC-luokittelun 7. painos.

Päätetapahtumattoman elinajan (EFS) seuranta vähintään 32,9 kuukautta, tietojen keruun katkaisujankohta: 6.9.2022
pCR-tietojen keruun katkaisujankohta: 28.7.2020

Kuvassa 11 on Kaplan–Meier-kuvaajat päätetapahtumattomasta elinajasta (EFS) potilaiden alaryhmässä, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso oli ≥ 1 %, taudin aste II–III ja seuranta-aika vähintään 32,9 kuukautta.

Kuva 11: Kaplan-Meier-kuvaajat päätetapahtumattomasta elinajasta potilailla, joiden kasvaimen PD-L1 oli ≥ 1 % ja taudin aste II–IIIa (CA209816)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

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

Kemoterapia

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

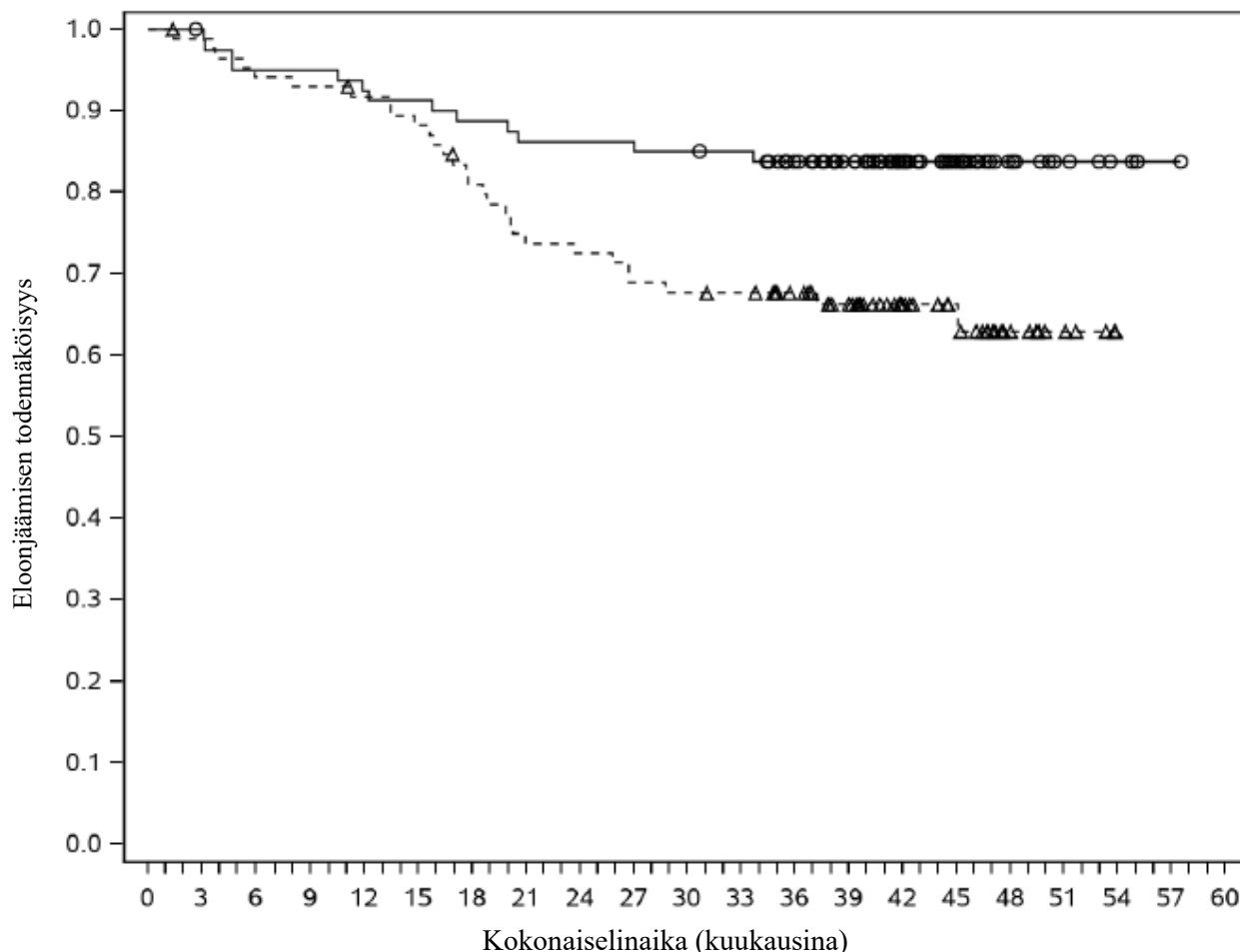
—○— Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 22/81), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: NR (44,42–NR)

---△--- Kemoterapia (tapahtumia: 39/86), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 26,71 (13,40–NR)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan: 6.9.2022, seuranta vähintään 32,9 kuukautta

Samaan aikaan päivitetyn EFS-analyysin kanssa tehtiin ennalta määritetty kokonaiselinajan välianalyysi (seuranta-aika vähintään 32,9 kuukautta). Kokonaiselinajan eksploratiivinen, deskriptiivinen riskitehyyssuhde oli 0,43 (95 %:n luottamusväli: 0,22–0,83) potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso oli ≥ 1 % ja taudin aste II–IIIa nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna pelkkää kemoterapiaa saaneeseen ryhmään. Kuvassa 12 on Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta (OS) potilaiden alaryhmässä, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso oli ≥ 1 %, taudin aste II–IIIa ja seuranta-aika vähintään 32,9 kuukautta.

Kuva 12: Kaplan-Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta potilailla, joiden kasvaimen PD-L1 oli $\geq 1\%$ ja taudin aste II–III A (CA209816)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

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

Kemoterapia

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

—○— Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 13/81), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: NR

---△--- Kemoterapia (tapahtumia: 29/86), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: NR

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan: 6.9.2022, seuranta vähintään 32,9 kuukautta

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito

Satunnaistettu faasin 3 tutkimus nivolumabista yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson kanssa vs. neljä platinapohjaista kemoterapiajaksoa (CA2099LA)

Kolmen viikon välein annetun nivolumabin (360 mg) ja kuuden viikon välein annetun ipilimumabin (1 mg/kg) ja sekä kahden platinapohjaisen kemoterapiajakson yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa faasin 3 avoimessa tutkimuksessa (CA2099LA). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu ei-levyepiteeliperäinen tai levyepiteeliperäinen IV asteen tai uusiutunut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä (International Association for the Study of Lung Cancer -yhdistyksen 7:n luokittelun mukaisesti), joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja jotka eivät olle saaneet aiempaa syöpähoitoa (mukaan lukien EGFR:n ja ALK:n estäjät). Potilaan kasvaimen PD-L1-status ei vaikuttanut tutkimukseen mukaan ottamiseen.

Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli herkistäviä EGFR-mutaatioita tai ALK:n translokaatioita, aktiivinen (hoitamaton) aivojen etäpesäke, karsinomatoottinen aivokalvotulehdus, aktiivinen autoimmunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Ne potilaat, jotka

olivat saaneet aiempaa hoitoa aivojen etäpesäkkeisiin, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos heidän neurologinen tilansa palautui lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen ottamista ja jos he eivät joko saaneet lainkaan kortikosteroideja tai saivat vakaata tai pienentyvää annosta, joka vastasi < 10 mg:aa prednisonia vuorokaudessa. Satunnaistaminen stratifioitiin histologian (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen), kasvaimen PD-L1-ilmentymistason ($\geq 1\%$ vs. < 1%) ja sukupuolen (mies vs. nainen) mukaan.

Kaikkiaan 719 potilaista satunnaistettiin samaan joko nivolumabin, ipilimumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa (n = 361) tai platinapohjaista kemoterapiaa (n = 358). Nivolumabin, ipilimumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat nivolumabia 360 mg laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko yhdessä ipilimumabin kanssa, jota he saivat 1 mg/kg laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko, sekä platinapohjaisen kemoterapian kanssa, jota annettiin joka kolmas viikko kahden hoitajakson ajan. Kemoterapiaryhmän potilaat saivat platinapohjaista kemoterapiaa, jota annettiin kolmen viikon välein neljän hoitajakson ajan; ne potilaat, joiden syöpä oli ei-levyepiteeliperäinen, saattoivat saada valinnaista pemetreksedi-ylläpitohoitoa.

Platinapohjainen kemoterapia koostui karpoplatiinista (AUC 5 tai 6) ja pemetreksedistä (500 mg/m²); tai sisplatiinista (75 mg/m²) ja pemetreksedistä (500 mg/m²) ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon; tai karpoplatiinista (AUC 6) ja paklitaxelista (200 mg/m²) levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisen jälkeenkin, jos potilas oli kliinisesti stabiili ja jos tutkija arvioi, että potilas sai hoidosta kliinistä hyötyä. Potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisen tutkimushoidon saamisen jälkeen ensimmäisten 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 12 viikon välein, kunnes tauti eteni tai tutkimushoito lopetettiin.

CA2099LA-tutkimuksen kaikkien ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli 26–86). 51 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 10 % oli ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilasta oli valkoihoisia (89 %) ja miehiä (70 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (31 %) tai 1 (68 %). 57 %:lla potilaista PD-L1 oli $\geq 1\%$ ja 37 %:lla PD-L1 oli < 1%. 31 %:lla histologia oli levyepiteeliperäinen ja 69 %:lla ei-levyepiteeliperäinen. 17 %:lla oli aivojen etäpesäkkeitä, ja 86 % oli entisiä/nykyisiä tupakoitsijoita. Kukaan potilaista ei ollut saanut aiempaa immunoterapiaa.

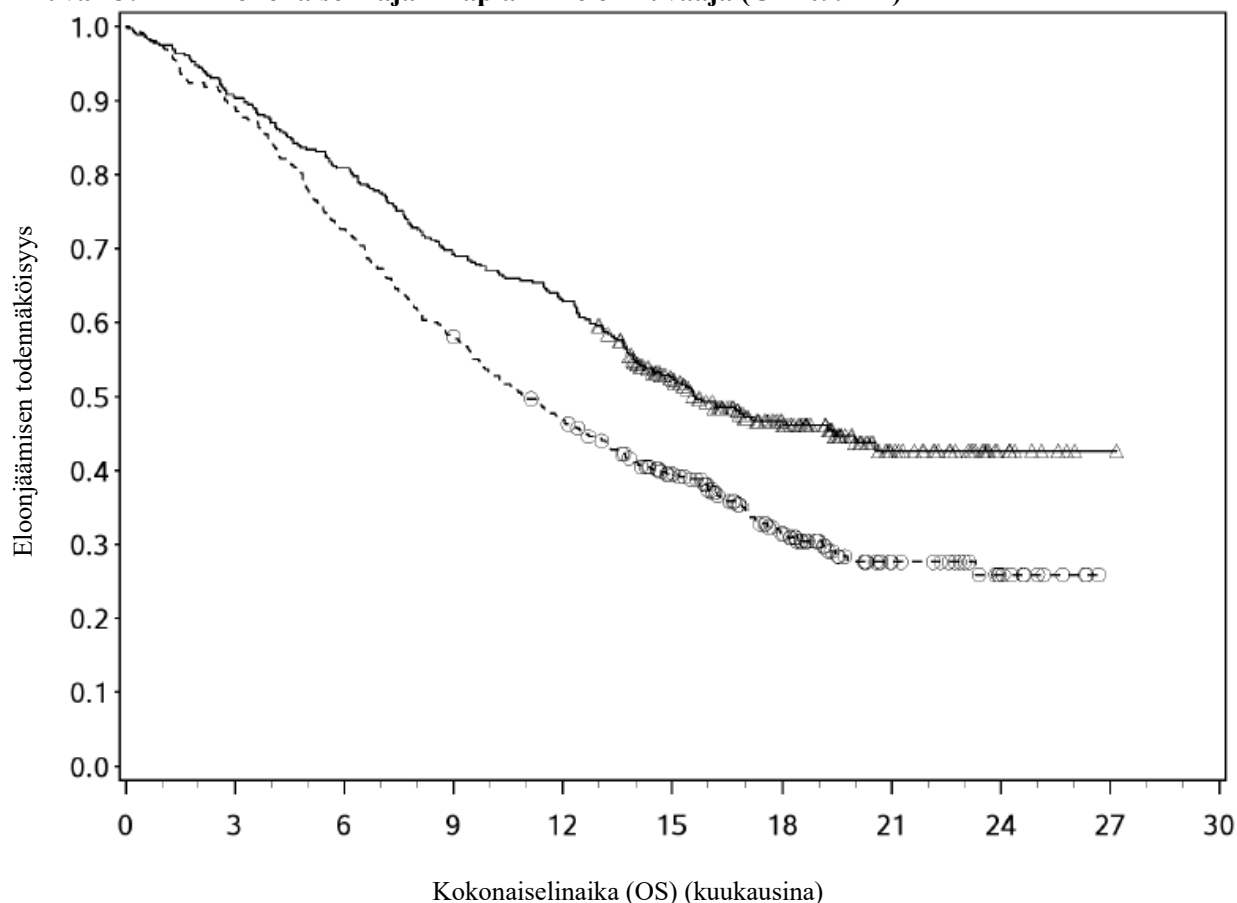
CA2099LA-tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika. Tehon muita päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS), objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja vasteen kesto BICR:n arvioimana.

Tutkimuksen ennalta määritetty välianalyysi, joka tehtiin, kun 351 tapahtumaa oli todettu (87 % lopullisen analyysin tapahtumien suunnitellusta määrästä), osoitti tilastollisesti merkitsevää etua kokonaiselinajassa, etenemisvapaassa elinajassa ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa potilailla, jotka saivat nivolumabin, ipilimumabin ja platinapohjaisen kemoterapian yhdistelmähoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat vain platinapohjaista kemoterapiaa. Kokonaiselinajan seuranta-aika oli vähintään 8,1 kuukautta.

Tehon tulokset esitetään kuvassa 13 (päivitetty kokonaiselinajan analyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 12,7 kuukautta) ja taulukossa 16 (primaarianalyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 8,1 kuukautta).

Tehon päivitetty analyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 12,7 kuukautta (ks. kuva 13). Analyysihetkellä kokonaiselinajan riskitehyssuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,55–0,80) ja etenemisvapaan elinajan riskitehyssuhde oli 0,68 (95 %:n luottamusväli: 0,57–0,82).

Kuva 13: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA2099LA)



Riskissä olevien määrä

| Nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia | | Kemoterapia | |
|--|-----|-------------|-----|
| 361 | 326 | 292 | 250 |
| 227 | 153 | 116 | 67 |
| 86 | 33 | 26 | 11 |
| 10 | 1 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 |

—△— Nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia (tapahtumia: 190/361), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 15,64 (13,93–19,98)
 ---○--- Kemoterapia (tapahtumia: 242/358), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 10,91 (9,46–12,55)

Taulukko 16: Tehoon liittyvät tulokset (CA2099LA)

| | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia (n = 361) | kemoterapia (n = 358) |
|---|--|--------------------------|
| Kokonaiselinaika | | |
| Tapahtumat | 156 (43,2 %) | 195 (54,5 %) |
| Riskitiheysuhde (96,71 %:n luottamusväli) ^a | | 0,69 (0,55–0,87) |
| Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^b | | 0,0006 |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) | 14,1 (13,24, 16,16) | 10,7 (9,46, 12,45) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 80,9 (76,4–84,6) | 72,3 (67,4–76,7) |

| | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia (n = 361) | kemoterapia (n = 358) |
|---|--|-----------------------------|
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumat | 232 (64,3 %) | 249 (69,6 %) |
| Riskitiheysuhde (97,48 %:n luottamusväli) ^a | | 0,70 (0,57–0,86) |
| Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^c | | 0,0001 |
| Mediaani (kuukautta) ^d (95 %:n luottamusväli) | 6,83 (5,55, 7,66) | 4,96 (4,27, 5,55) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 51,7 (46,2–56,8) | 35,9 (30,5–41,3) |
| Kokonaishoitovaste^e | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 136 (37,7 %) (32,7–42,9) | 90 (25,1 %) (20,7, 30,0) |
| Stratifioitu CMH-testin p-arvo ^f | | 0,0003 |
| Täydellinen vaste (CR) | 7 (1,9 %) | 3 (0,8 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 129 (35,7 %) | 87 (24,3 %) |
| Vasteen kesto | | |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^d | 10,02 (8,21, 13,01) | 5,09 (4,34, 7,00) |
| %, kun kesto oli \geq 6 kuukautta ^g | 74 | 41 |

^a Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0329:een tätä välianalyysia varten.

^c p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0252:een tätä välianalyysia varten.

^d Kaplan–Meier-arvio.

^e Osuus täydellisellä tai osittaisella vasteella; luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

^f p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0025:een tätä välianalyysia varten.

^g Perustuu Kaplan–Meierin arvioihin vasteen kestosta.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 28,8 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 41,1 % kemoterapiaa saaneista. Potilaat saivat myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-PD-L1-hoitoa ja anti-CTLA-4-hoitoa) seuraavasti: 3,9 % yhdistelmähoitoa saaneista ja 27,9 % kemoterapiaa saaneista.

CA2099LA-tutkimuksessa kemoterapiaan liittyvä alaryhmien deskriptiivinen analyysi osoitti kokonaiselinaikahyötyä potilailla, joita hoidettiin nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidolla ja joilla histologia oli levyepiteeliperäinen (riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli] 0,65 [0,46–0,93], n = 227) ja joilla histologia oli ei-levyepiteeliperäinen (riskitiheysuhde [95 %:n luottamusväli] 0,72 [0,55–0,93], n = 492).

Taulukossa 17 on yhteenveto tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan.

Taulukko 17: Tehoon liittyvät tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan (CA2099LA)

| | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia | | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia | | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia | | nivolumabi + ipilimumabi + kemoterapia | |
|---|--|------|--|------|---|------|---|------|
| | PD-L1:n ilmentymistaso < 1 % (n = 264) | | PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 % (n = 406) | | PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 1 % – 49 % (n = 233) | | PD-L1:n ilmentymistaso ≥ 50 % (n = 173) | |
| Kokonaiselinajan riskitiheys-suhde (95 %:n luottamusväli)^a | 0,65 (0,46, 0,92) | | 0,67 (0,51, 0,89) | | 0,69 (0,48, 0,98) | | 0,64 (0,41, 1,02) | |
| Etenemisvapaan elinajan riskitiheys-suhde (95 %:n luottamusväli)^a | 0,77 (0,57, 1,03) | | 0,67 (0,53, 0,85) | | 0,71 (0,52, 0,97) | | 0,59 (0,40, 0,86) | |
| Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus, % | 31,1 | 20,9 | 41,9 | 27,6 | 37,8 | 24,5 | 48,7 | 30,9 |

^a Riskitiheysuhde perustuu ei-stratifioitua Coxin suhteellisen vaaran malliin.

Yhteensä 70 ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavaa ≥ 75-vuotiasta potilasta otettiin mukaan CA2099LA-tutkimukseen (37 potilasta nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 33 potilasta kemoterapiaa saaneiden ryhmässä). Tutkimuksen tässä alaryhmässä todettiin nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla kokonaiselinajan riskitiheysuhde 1,36 (95 %:n luottamusväli: 0,74–2,52) ja etenemisvapaan elinajan riskitiheysuhde 1,12 (95 %:n luottamusväli: 0,64–1,96) verrattuna kemoterapiaa saaneisiin. Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 27,0 % nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä ja 15,2 % kemoterapiaa saaneiden ryhmässä. 43 %:lla potilaista, jotka olivat ≥ 75-vuoden ikäisiä, nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoito lopetettiin. Tietoa nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta tässä potilasjoukossa on vain vähän.

Alaryhmäanalyysissä todettiin pienentynyt elinaikahyöty nivolumabin, ipilimumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla verrattuna kemoterapiaa saaneisiin potilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet. Pienen potilasmäärän vuoksi näistä tiedoista ei voida kuitenkaan tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito aiemman kemoterapian jälkeen
Levyepiteeliperäinen NSCLC

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, vertailu dosetaksiiniin (CA209017)

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta ainoana hoitona edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen levyepiteeliperäisen keuhkosyövän hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa

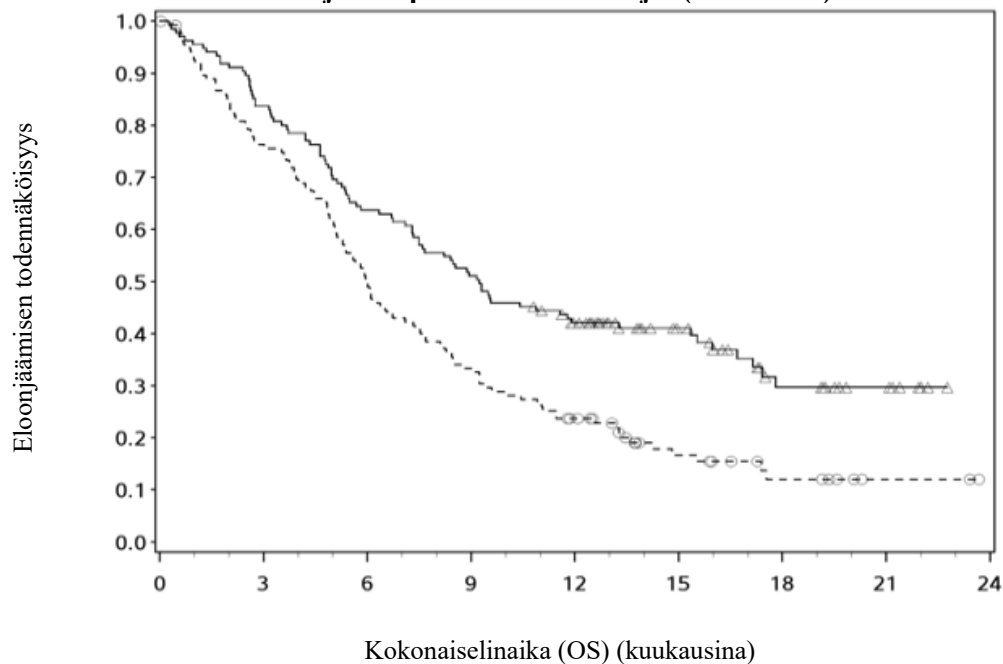
avoimessa tutkimuksessa (CA209017). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joiden sairaus oli edennyt yhden aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen ja ECOG-toimintakykystatuksen pisteet olivat 0 tai 1. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Niitä potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus tai aktiivisia aivometastaaseja ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaat, joiden aivometastaaseja oli hoidettu, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen jos neurologinen tila oli palautunut lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ja jos kortikosteroidihoito oli joko lopetettu, tai he saivat muuttumattomia tai pieneneviä annoksia, jotka vastasivat alle 10 mg:aa prednisonia päivässä.

Kaikkiaan 272 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia, 3 mg/kg (n = 135) annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko, tai doetakselia (n = 137), 75 mg/m² joka kolmas viikko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (RECIST) version 1.1 mukaan 9 viikon kuluttua satunnaistamisesta, ja sen jälkeen joka 6. viikko. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli OS. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima ORR ja PFS. Lisäksi arvioitiin oireiden paranemista keuhkosityövän oireasteikon (Lung Cancer Symptom Score, LCSS) keskimääräisen oiretaakkaindeksin avulla sekä yleistä terveydentilaa EQ-5D visuaalisen analogisen asteikon (EQ-VAS) avulla.

Lähtötason ominaisuudet näissä kahdessa ryhmässä oli tasapainotettu. Iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli 39–85); 44 % oli iältään ≥ 65 vuotta ja 11 % ≥ 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (93 %) ja miehiä (76 %). 31 prosentilla oli etenevä sairaus tutkimushoitoa edeltäneen viimeisimmän hoidon parhaan vasteen mukaan raportoituna, ja 45 % sai nivolumabia 3 kuukauden kuluessa tutkimusta edeltäneen viimeisimmän hoidon päättymisestä. Lähtötason ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (24 %) tai 1 (76 %).

Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat esitetään kuvassa 14.

Kuva 14: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA209017)



Riskissä olevien määrä

| | | | | | | | | |
|--------------------|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Nivolumabi 3 mg/kg | | | | | | | | |
| 135 | 113 | 86 | 69 | 52 | 31 | 15 | 7 | 0 |
| Dosetakseli | | | | | | | | |
| 137 | 103 | 68 | 45 | 30 | 14 | 7 | 2 | 0 |

—△— Nivolumabi 3 mg/kg (tapahtumia 86/135), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 9,23 (7,33–13,27)
 ---○--- Dosetakseli (tapahtumia 113/137), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 6,01 (5,13–7,33)

Havaitut kokonaiselinajassa saavutetut hyödyt osoitettiin johdonmukaisesti kaikissa potilasalaryhmissä. Elinajan hyödyt havaittiin riippumatta siitä oliko potilailla kasvaimia, jotka oli määritetty PD-L1-negatiivisiksi tai PD-L1-positiivisiksi (tuumorikalvoilmentymisen cut off -tasoilla 1 %, 5 % ja 10 %) Kuitenkaan, tämän biomarkkerin (kasvaimen PD-L1-ilmentymä) roolia ei ole täysin selvennetty. Kokonaiselinajassa saavutetut hyödyt osoitettiin johdonmukaisesti kaikissa potilasalaryhmissä myös vähintään 62,6 kuukauden seurannassa.

CA209017-tutkimuksessa oli rajallinen määrä ≥ 75 -vuotiaita potilaita (11 nivolumabiryhmässä ja 18 dosetakseliryhmässä). Nivolumabi vaikutti lukumääräisesti vähemmän kokonaiselinaikaan (riskitiheysuhde 1,85; 95 %:n luottamusväli 0,76–4,51), etenemisvapaaseen elinaikaan (riskitiheysuhde 1,76; 95 %:n luottamusväli 0,77–4,05) ja vahvistettuun objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuteen (9,1 % vs. 16,7 %). Pienen otoskoon vuoksi näistä tiedoista ei voida tehdä lopullista johtopäätöstä.

Tulokset tehosta näkyvät taulukossa 18.

Taulukko 18: Tulokset lääkeaineen tehosta (CA209017)

| | nivolumabi (n = 135) | dosetakseli (n = 137) |
|---|--|--|
| Primaarianalyysi Seuranta-aika vähintään: 10,6 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumia | 86 (63,7 %) | 113 (82,5 %) |
| Riskitiheysuhde | | 0,59 |
| 96,85 %:n luottamusväli | | (0,43–0,81) |
| p-arvo | | 0,0002 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 9,23 (7,33–13,27) | 6,01 (5,13–7,33) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 42,1 (33,7–50,3) | 23,7 (16,9–31,1) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 27 (20,0 %) (13,6–27,7) | 12 (8,8 %) (4,6–14,8) |
| Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) | | 2,64 (1,27–5,49) |
| p-arvo | | 0,0083 |
| Täydellinen vaste (CR) | 1 (0,7 %) | 0 |
| Osittainen vaste (PR) | 26 (19,3 %) | 12 (8,8 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 39 (28,9 %) | 47 (34,3 %) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | Ei saavutettu (2,9–20,5 ⁺) | 8,4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,2 (1,6–11,8) | 2,1 (1,8–9,5) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumia | 105 (77,8 %) | 122 (89,1 %) |
| Riskitiheysuhde | | 0,62 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,47–0,81) |
| p-arvo | | < 0,0004 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 3,48 (2,14–4,86) | 2,83 (2,10–3,52) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 20,8 (14,0–28,4) | 6,4 (2,9–11,8) |
| Päivitetty analyysi Seuranta-aika vähintään: 24,2 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS)^a | | |
| Tapahtumia | 110 (81,4 %) | 128 (93,4 %) |
| Riskitiheysuhde | | 0,62 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,47–0,80) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 22,9 (16,2–30,3) | 8 (4,3–13,3) |

| | nivolumabi (n = 135) | dosetakseli (n = 137) |
|--|---------------------------------|---|
| Vahvistettu objektiivinen vaste (95 %:n luottamusväli) | 20,0 % (13,6–27,7) | 8,8 % (4,6–14,8) |
| Vasteen keston mediaani Kuukausina (vaihteluväli) | 25,2 (2,9–30,4) | 8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺) |
| Etenemisvapaa elinaika Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 15,6 (9,7–22,7) | Kaikkien potilaiden sairaus joko eteni, heidät sensuroitiin tutkimuksesta tai menetettiin seurannassa |
| Päivitetty analyysi Seuranta-aika vähintään: 62,6 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS)^a | | |
| Tapahtumia | 118 (87,4 %) | 133 (97,1 %) |
| Riskitehyyssuhde | | 0,62 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,48–0,79) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 12,3 (7,4–18,5) | 3,6 (1,4–7,8) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (95 %:n luottamusväli) | 20,0 % (13,6–27,7) | 8,8 % (4,6–14,8) |
| Vasteen keston mediaani Kuukausina (vaihteluväli) | 25,2 (2,9–70,6 ⁺) | 7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺) |
| Etenemisvapaa elinaika Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 9,4 (4,8–15,8) | Kaikkien potilaiden sairaus joko eteni, heidät sensuroitiin tutkimuksesta tai menetettiin seurannassa |

^a Kuusi dosetakselille satunnaistettua potilasta (4 %) siirrettiin missä tahansa vaiheessa saamaan nivolumabihoitoa. ”+” tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

LCSS-asteikolla mitattu sairautteen liittyvien oireiden paraneminen oli samaa luokkaa nivolumabiryhmässä (18,5 %) ja dosetakseliryhmässä (21,2 %). Keskimääräinen EQ-VAS nousi ajan myötä molemmissa ryhmissä, mikä osoittaa, että hoitoa jatkaneiden potilaiden kokonaisterveydentila oli parempi.

Yhden hoitohaaran vaiheen 2 tutkimus (CA209063)

CA209063-tutkimus oli yksihaarainen avoin tutkimus 117:llä potilaalla joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoinut ei-pienisolainen levyepiteelikeuhkosityöpä kahden tai useamman hoitolinjan jälkeen; muutoin kelpoisuusehdot olivat samat kuin tutkimuksessa CA209017. Nivolumabi 3 mg/kg -annoksen objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 14,5 % (95 %:n luottamusväli 8,7–22,2), kokonaiselinajan mediaani 8,21 kuukautta (95 %:n luottamusväli 6,05–10,9), ja etenemisvapaan elinajan mediaani 1,87 kuukautta (95 %:n luottamusväli 1,77–3,15). Etenemisvapaa elinaika mitattiin RECIST 1.1 -kriteerien perusteella. Arvioitu yhden vuoden eloonjäämisaste oli 41 %.

Yhden hoitohaaran vaiheen 2 tutkimus (CA209171)

CA209171-tutkimus oli yksihaarainen avoin nivolumabi-monoterapiaa koskeva tutkimus potilailla, joilla oli aiemmin hoidettu edennyt tai etäpesäkkeinen ei-pienisolainen levyepiteeliperäinen keuhkosityöpä. Turvallisuus oli ensisijainen päätetapahtuma ja teho toissijainen päätetapahtuma. Hoidetusta 811 potilaasta 103:lla (13 %:lla) ECOG-toimintakykyluokka oli 2, 686 (85 %) oli

< 75-vuotiaita ja 125 (15 %) oli \geq 75-vuotiaita. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu hoidetuissa potilaissa, ja nivolumabin yleinen turvallisuusprofiili oli samanlainen kaikissa alaryhmissä. Taulukossa 19 alla on esitetty tutkijan arvioimaan objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuteen perustuvat tulokset tehosta.

Taulukko 19: Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus niiden potilaiden perusteella, joilta vaste oli arvioitavissa – yhteensä ja alaryhmän mukaan jaoteltuna (CA209171)

| Tulokset | Yhteensä | ECOG-toimintakyky-luokka 2 | < 75-vuotiaat | \geq 75-vuotiaat |
|---|--------------|----------------------------|---------------|--------------------|
| N vasteen saavuttaneet / N vaste arvioitavissa ^a (%) | 66/671 (9,8) | 1/64 (6,1) | 55/568 (9,7) | 11/103 (10,7) |
| 95 %:n luottamusväli ^b | (7,7–12,3) | (0,0–8,4) | (7,4–12,4) | (5,5–18,3) |

^a Sisältää vahvistetut ja vahvistamattomat vasteet, kuvaukset olivat pakolliset vain viikolla 8/9 ja viikolla 52.

^b Täydellinen vaste + osittainen vaste, luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, vertailu dosetakseliin (CA209057)

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta ainoana hoitona edenneen tai etäpesäkkeisen ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209057). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joiden sairaus oli edennyt yhden aiemman platinapohjaisen solunsalpaajayhdistelmähoidon, joka on voinut sisältää ylläpitohoitajakson, aikana tai sen jälkeen ja joiden ECOG-toimintakykystatuksen pisteet olivat 0 tai 1. Ylimääräinen TKI-hoitolinja sallittiin potilailla, joilla oli tunnistettu EGFR-mutaatio tai ALK-translokaatio. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta. Niitä potilaita, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, oireinen interstitiaalinen keuhkosairaus tai aktiivisia aivometastaaseja ei otettu mukaan tutkimukseen. Potilaat, joiden aivometastaaseja oli hoidettu, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen jos neurologinen tila oli palautunut lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa, ja jos kortikosteroidihoito oli joko lopetettu, tai he saivat muuttumattomia tai pieneneviä annoksia, jotka vastasivat alle 10 mg:aa prednisonia päivässä.

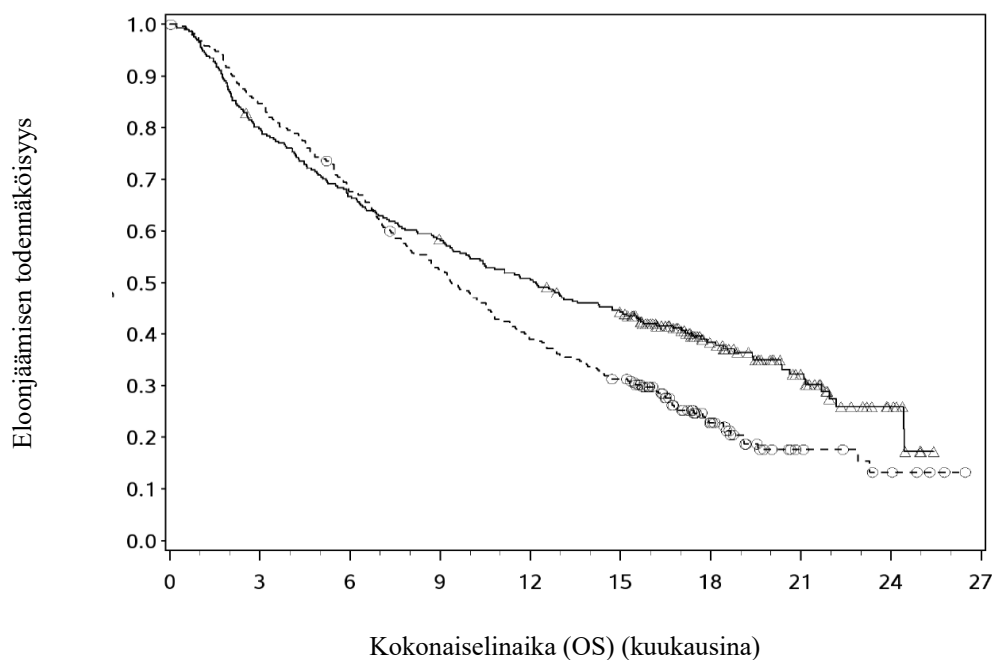
Kaikkiaan 582 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia, 3 mg/kg (n = 292) annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko, tai dosetakselia (n = 290), 75 mg/m² joka kolmas viikko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin RECIST:n version 1.1 mukaan. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli OS. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima ORR ja PFS. Ylimääräiset alaryhmäanalyysit tehokkuuden arvioimiseksi tehtiin etukäteen määritellyillä kasvaimen PD-L1 ilmentymistasoilla 1 %, 5 % ja 10 %. Arviointi erillisten PD-L1:n ilmentymisen intervallien mukaan ei ollut mukana etukäteen määritellyissä analyysissä intervallien pienen otoskoon vuoksi.

Prekliiniset kasvainkudosnäytteet kerättiin systemaattisesti ennen satunnaistamista, jotta voitiin tehdä ennaltasuunnitellut tehokkuusanalyysit kasvaimen PD-L1:n ilmentymisten mukaisesti. Kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen määritettiin käyttämällä PD-L1 IHC 28–8 pharmDx-testausmenetelmää.

Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli 21–85); 34 % oli iältään \geq 65 vuotta ja 7 % \geq 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (92 %) ja miehiä (55 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (31 %) tai 1 (69 %). 79 % potilaista oli aiempia/nykyisiä tupakoitsijoita.

Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat esitetään kuvassa 15.

Kuva 15: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209057)



Riskissä olevien määrä

| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Nivolumabi 3 mg/kg | 292 | 232 | 194 | 169 | 146 | 123 | 62 | 32 | 9 | 0 |
| Dosetakseli | 290 | 244 | 194 | 150 | 111 | 88 | 34 | 10 | 5 | 0 |

—△— Nivolumabi 3 mg/kg (tapahtumia 190/292), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 12,19 (9,66–14,98)

---○--- Dosetakseli (tapahtumia 223/290), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 9,36 (8,05–10,68)

Dosetakseliin verrattuna tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen kokonaiselinaajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia. Tulos perustui ennaltamääriteltyyn välianalyysiin, jossa arvioitiin 413 tapausta (93 % suunnitellusta loppuanalyysin tapahtumien määrästä). Tulokset tehosta esitetään taulukossa 20.

Taulukko 20: Tulokset tehosta (CA209057)

| | nivolumabi (n = 292) | dosetakseli (n = 290) |
|---|---------------------------------|----------------------------------|
| Ennalta määritetty välianalyysi | | |
| Seuranta-aika vähintään: 13,2 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumia | 190 (65,1 %) | 223 (76,9 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,73 |
| (95,92 %:n luottamusväli) | | (0,59–0,89) |
| p-arvo ^b | | 0,0015 |
| Mediaani (95 %:n luottamusvälillä) | 12,19 (9,66–14,98) | 9,36 (8,05–10,68) |
| kuukausina | | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | 50,5 (44,6–56,1) | 39,0 (33,3–44,6) |
| 12 kuukauden kohdalla | | |

| | nivolumabi (n = 292) | dosetakseli (n = 290) |
|--|---------------------------------|---|
| Vahvistettu objektiivinen vaste | 56 (19,2 %) | 36 (12,4 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (14,8–24,2) | (8,8–16,8) |
| Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) | 1,68 (1,07–2,64) | |
| p-arvo | 0,0246 | |
| Täydellinen vaste (CR) | 4 (1,4 %) | 1 (0,3 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 52 (17,8 %) | 35 (12,1 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 74 (25,3 %) | 122 (42,1 %) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 17,15 (1,8–22,6 ⁺) | 5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,10 (1,2–8,6) | 2,61 (1,4–6,3) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumia | 234 (80,1 %) | 245 (84,5 %) |
| Riskitiheysuhde | 0,92 | |
| 95 %:n luottamusväli | (0,77–1,11) | |
| p-arvo | 0,3932 | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 2,33 (2,17–3,32) | 4,21 (3,45–4,86) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 18,5 (14,1–23,4) | 8,1 (5,1–12,0) |
| Päivitetty analyysi | | |
| Seuranta-aika vähintään: 24,2 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS)^c | | |
| Tapahtumia | 228 (78,1 %) | 247 (85,1 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | 0,75 | |
| (95 %:n luottamusväli) | (0,63–0,91) | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 28,7 (23,6–34,0) | 15,8 (11,9–20,3) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste | 19,2 % | 12,4 % |
| (95 %:n luottamusväli) | (14,8–24,2) | (8,8–16,8) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 17,2 (1,8–33,7 ⁺) | 5,6 (1,2 ⁺ –16,8) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 11,9 (8,3–16,2) | 1,0 (0,2–3,3) |

| | nivolumabi (n = 292) | dosetakseli (n = 290) |
|---|---------------------------------|---|
| Päivitetty analyysi Seuranta-aika vähintään: 62,7 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS)^d | | |
| Tapahtumia | 250 (85,6 %) | 279 (96,2 %) |
| Riskitiheysuhde ^a (95 %:n luottamusväli) | | 0,70 (0,58–0,83) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 14,0 (10,2–18,3) | 2,1 (0,9–4,4) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (95 %:n luottamusväli) | 19,5 % (15,1–24,5) | 12,4 % (8,8–16,8) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 17,2 (1,8–70,4 ⁺) | 5,6 (0,0 ⁺ –33,4) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 7,5 (4,5–11,4) | Kaikkien potilaiden sairaus joko eteni, heidät sensuroitiin tutkimuksesta tai menetettiin seurannassa |

^a Johdettu ositetusta verrannollisten riskitiheyksien mallista.

^b P-arvo perustuu logrank merkitsevyydestään ositetuna aiemman ylläpito-hoidon ja hoitolinjan mukaan; vastaava O'Brien-Fleming -keskeytysrajan merkitsevyytaso on 0,0408.

^c Kuusitoista dosetakselille satunnaistettua potilasta (6 %) siirrettiin missä tahansa vaiheessa saamaan nivolumabihoitoa.

^d Seitsemäntoista dosetakselille satunnaistettua potilasta (6 %) siirrettiin missä tahansa vaiheessa saamaan nivolumabihoitoa.

**** tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

Laskennallinen kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen mitattiin 79 %:lta nivolumabiryhmän potilaista ja 77 %:lta dosetakseliryhmän potilaista. Kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasojen raja-arvot olivat tasapainossa näiden kahden ryhmän välillä (nivolumabi vs. dosetakseli), joissa kummassakin ennaltamääritetyt kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasojen raja-arvot olivat ≥ 1 % (53 % vs. 55 %), ≥ 5 % (41 % vs. 38 %) tai ≥ 10 % (37 % vs. 35 %).

Nivolumabiryhmän potilailla, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:ää kaikilla ennaltamääritetyillä raja-arvoilla oli suurempi mahdollisuus pidempään kokonaiselinaikaan verrattuna dosetakseliryhmän potilaisiin, kun taas elinaika oli samanlainen dosetakseliryhmään verrattuna, jos kasvaimen PD-L1:n ilmentymistaso oli matala tai sitä ei ollut lainkaan. Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden arvioinnin kannalta lisääntynyt PD-L1:n ilmentyminen liittyi suurempaan objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuteen. Koko populaatioon liittyvässä vertailussa vasteen keston mediaani oli suurempi nivolumabiryhmässä (18,3 kuukautta) verrattuna dosetakseliryhmään (5,6 kuukautta) potilailla, joilla ei ollut PD-L1:n ilmentymistä ja nivolumabiryhmässä (16,0 kuukautta) verrattuna dosetakseliryhmään (5,6 kuukautta) potilailla, joilla oli PD-L1:n ilmentymistä.

Taulukossa 21 esitetään tulosten yhteenveto kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukaisesta objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudesta ja kokonaiselinajasta.

Taulukko 21: PD-L1:n ilmentymisen mukaiset objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudet ja kokonaiselinajat (CA209057)

| PD-L1:n ilmentyminen | nivolumabi | dosetakseli | |
|---|--|---|---|
| Kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukainen objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus | | | |
| Seuranta-aika vähintään: 13,2 kuukautta | | | |
| | | | Ristitulosuhde (95 %:n luottamusvälillä) |
| < 1 % | 10/108 (9,3 %) 95 %:n luottamusväli 4,5–16,4 | 15/101 (14,9 %) 95 %:n luottamusväli 8,6–23,3 | 0,59 (0,22–1,48) |
| ≥ 1 % | 38/123 (30,9 %) 95 %:n luottamusväli 22,9–39,9 | 15/123 (12,2 %) 95 %:n luottamusväli 7,0–19,3 | 3,22 (1,60–6,71) |
| ≥ 1 % – < 10 % ^a | 6/37 (16,2 %) 95 %:n luottamusväli 6,2–32,0 | 5/44 (11,4 %) 95 %:n luottamusväli 3,8–24,6 | 1,51 (0,35–6,85) |
| ≥ 10 % – < 50 % ^a | 5/20 (25,0 %) 95 %:n luottamusväli 8,7–49,1 | 7/33 (21,2 %) 95 %:n luottamusväli 9,0–38,9 | 1,24 (0,26–5,48) |
| ≥ 50 % ^a | 27/66 (40,9 %) 95 %:n luottamusväli 29,0–53,7 | 3/46 (6,5 %) 95 %:n luottamusväli 1,4–17,9 | 9,92 (2,68–54,09) |
| Kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen kokonaiselinajan mukaan | | | |
| Seuranta-aika vähintään: 13,2 kuukautta | | | |
| | Tapahtumien määrä (potilasmäärät) | | Stratifioimaton riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) |
| < 1 % | 77 (108) | 75 (101) | 0,90 (0,66–1,24) |
| ≥ 1 % | 68 (123) | 93 (123) | 0,59 (0,43–0,82) |
| ≥ 1 % – < 10 % ^a | 27 (37) | 30 (44) | 1,33 (0,79–2,24) |
| ≥ 10 % – < 50 % ^a | 11 (20) | 26 (33) | 0,61 (0,30–1,23) |
| ≥ 50 % ^a | 30 (66) | 37 (46) | 0,32 (0,20–0,53) |
| Päivitetty analyysi | | | |
| Seuranta-aika vähintään: 24,2 kuukautta | | | |
| < 1 % | 91 (108) | 86 (101) | 0,91 (0,67–1,22) |
| ≥ 1 % | 87 (123) | 103 (123) | 0,62 (0,47–0,83) |
| Päivitetty analyysi | | | |
| Seuranta-aika vähintään: 62,7 kuukautta | | | |
| < 1 % | 100 (109) | 96 (101) | 0,87 (0,66–1,16) |
| ≥ 1 % | 96 (122) | 119 (123) | 0,55 (0,42–0,73) |

^a Post hoc -analyysi: Näitä tuloksia pitää tulkita varoen, koska alaryhmän otoskoko on pieni ja analyysin aikana PD-L1 IHC 28–8 pharmDx-testausmenetelmää ei oltu analyttisesti validoitu 10 % tai 50 % ilmentymistasoille.

Nivolumabiryhmässä potilaita kuoli enemmän ensimmäisen kolmen kuukauden aikana (59/292, 20,2 %) kuin dosetakseliryhmässä (44/290, 15,2 %). Tämän jälkikäteen tehdyn havainnollistavan usean satunnaismuuttujan analyysin tulokset näyttävät, että nivolumabilla hoidetuilla potilailla joilla on huonompi ennuste ja/tai aggressiivinen tauti yhdistettynä matalaan (esim. < 50 %) kasvaimen PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen, voi olla suurempi kuolemanriski hoidon ensimmäisen kolmen kuukauden aikana.

Alaryhmäanalyysissä, elinajan hyötyä dosetakseliin verrattuna ei osoittautunut potilaille jotka eivät olleet koskaan tupakoineet ja joiden kasvaimissa oli aktivoiva EGFR-mutaatio. Kuitenkin pienen potilasmäärän vuoksi näistä tiedoista ei voida tehdä lopullista johtopäätöstä.

Keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus: nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoito vs. kemoterapia (CA209743)

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon (nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein ja ipilimumabia 1 mg/kg kuuden viikon välein) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209743). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu ja aiemmin hoitamaton keuhkopussin pahanlaatuinen mesoteliooma, jonka histologia oli epiteloidinen tai ei-epiteloidinen; joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja jotka eivät olleet saaneet palliatiivista sädehoitoa 14 vuorokauden sisällä ensimmäisen tutkimushoidon saannista. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta.

Tutkimuksen ulkopuolelle suljettiin potilaat, joilla oli primitiivinen vatsakalvon, sydänpussin, kiveksen tai tuppikalvon mesoteliooma, interstitiaalinen keuhkosairaus, aktiivinen autoimmuunisairaus, systeemistä immunosuppressiota vaativa tila tai aivojen etäpesäke (ellei etäpesäkettä ollut poistettu kirurgisesti tai hoidettu stereotaktisella sädehoidolla siten, ettei etäpesäke ollut kasvanut kolmeen kuukauteen ennen tutkimukseen ottamista). Satunnaistaminen stratifioitiin histologian (epiteloidinen vs. sarkomatoidinen tai sekamuotoinen histologinen alatyypin) ja sukupuolen (miehet vs. naiset) mukaan.

Yhteensä 605 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (n = 303) tai kemoterapiaa (n = 302). Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoryhmän potilaat saivat 3 mg/kg nivolumabia laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka toinen viikko ja 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon annosteltuna 30 minuutin kuluessa joka kuudes viikko enintään kahden vuoden ajan. Kemoterapiaryhmän potilaat saivat enintään 6 hoitajaksoa kemoterapiaa (yksi hoitajakso oli 21 päivää). Kemoterapia koostui sisplatiinista (75 mg/m²) ja pemetreksedistä (500 mg/m²) tai karboplatiinista (5 AUC) ja pemetreksedistä (500 mg/m²).

Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai kunnes ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta tai enintään 24 kuukauden ajan. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etenemisen jälkeenkin, jos potilas oli kliinisesti stabiili ja jos tutkija arvioi, että potilas sai hoidosta kliinistä hyötyä. Potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa. Kasvaimet arvioitiin kuuden viikon välein ensimmäisen tutkimushoidon saamisen jälkeen ensimmäisten 12 kuukauden ajan, minkä jälkeen 12 viikon välein, kunnes tauti eteni tai tutkimushoito lopetettiin.

CA209743-tutkimuksen kaikkien ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli: 25–89). 72 prosenttia potilaista oli ≥ 65-vuotiaita ja 26 prosenttia ≥ 75-vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (85 %) ja miehiä (77 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (40 %) tai 1 (60 %). 80 prosentilla potilaista PD-L1 oli ≥ 1 % ja 20 prosentilla PD-L1 oli < 1 %. 75 prosentilla histologia oli epiteloidinen ja 25 prosentilla ei-epiteloidinen.

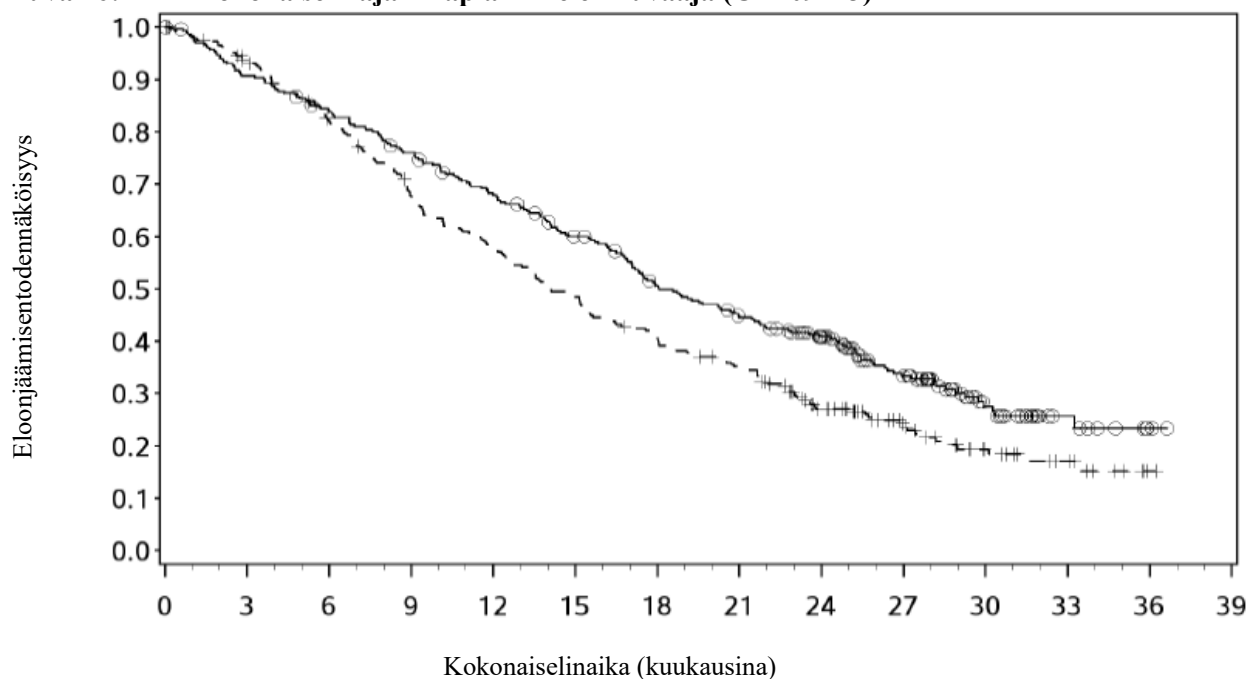
CA209743-tutkimuksen ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kokonaiselinaika. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS), objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR) ja riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioima vasteen kesto, jonka arvioinnissa hyödynnettiin keuhkopussin mesoteliomaa varten muokattuja kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerejä (RECIST). Toissijaisten päätetapahtumien deskriptiiviset analyysit esitetään taulukossa 22.

Kemoterapiaan verrattuna tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevää hyötyä kokonaiselinajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa. Tulos perustui

ennaltamääritelyyn välianalyysiin, jossa arvioitiin 419 tapahtumaa (89 % suunnitellusta loppuanalyysin tapahtumien määrästä). Kokonaiselinajan seuranta-aika oli vähintään 22 kuukautta.

Tulokset tehosta esitetään kuvassa 16 ja taulukossa 22.

Kuva 16: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209743)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

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

Kemoterapia

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

---○--- Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 200/303), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 18,07 (16,82–21,45)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 219/302), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 14,09 (12,45–16,23)

Taulukko 22: Tulokset tehosta (CA209743)

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 303) | kemoterapia (n = 302) |
|--|---------------------------------------|--------------------------|
| Kokonaiselinaja (OS) | | |
| Tapahtumia | 200 (66 %) | 219 (73 %) |
| Riskitiheysuhde (96,6 %:n luottamusväli) ^a | | 0,74 (0,60–0,91) |
| Stratifioitu log-rank-testin p-arvo ^b | | 0,002 |
| Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli) | 18,1 (16,8, 21,5) | 14,1 (12,5, 16,2) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla ^c | 41 % (35,1–46,5) | 27 % (21,9–32,4) |

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 303) | kemoterapia (n = 302) |
|---|---|----------------------------------|
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumia | 218 (72 %) | 209 (69 %) |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 1,0 (0,82–1,21) |
| Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli) | 6,8 (5,6, 7,4) | 7,2 (6,9, 8,1) |
| Kokonaishoitovaste | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 40 % (34,1–45,4) | 43 % (37,1–48,5) |
| Täydellinen vaste (CR) | 1,7 % | 0 |
| Osittainen vaste (PR) | 38 % | 43 % |
| Vasteen kesto | | |
| Mediaani (kuukautta) ^c (95 %:n luottamusväli) | 11,0 (8,1, 16,5) | 6,7 (5,3, 7,1) |

^a Stratifioitu Coxin suhteellisen vaaran malli.

^b p-arvoa on verrattu allokoituun α 0,0345:een tätä välianalyysiä varten.

^c Kaplan–Meier-arvio.

Potilaat saivat myöhempää systeemistä hoitoa seuraavasti: 44,2 prosenttia yhdistelmähoitoa saaneista ja 40,7 prosenttia kemoterapiaa saaneista. Potilaat saivat myöhempää immuunihoitoa (mukaan lukien anti-PD-1-hoitoa, anti-PD-L1-hoitoa ja anti-CTLA-4-hoitoa) seuraavasti: 3,3 prosenttia yhdistelmähoitoa saaneista ja 20,2 prosenttia kemoterapiaa saaneista.

Taulukossa 23 on yhteenveto tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista histologian mukaan ja mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella.

Taulukko 23: Tulokset tehosta histologian mukaan (CA209743)

| | Epiteloidinen (n = 471) | | Ei-epiteloidinen (n = 134) | |
|--|---|----------------------------------|--|---------------------------------|
| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 236) | kemoterapia (n = 235) | nivolumabi + ipilimumabi (n = 67) | kemoterapia (n = 67) |
| Kokonaiselinaika (OS) | | | | |
| Tapahtumia | 157 | 164 | 43 | 55 |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 0,85 (0,68–1,06) | | 0,46 (0,31–0,70) |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) | 18,73 (17,05–21,72) | 16,23 (14,09–19,15) | 16,89 (11,83–25,20) | 8,80 (7,62–11,76) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 41,2 (34,7–47,6) | 31,8 (25,7–38,1) | 39,5 (27,5–51,2) | 9,7 (3,8–18,9) |

| | Epiteloidinen (n = 471) | | Ei-epiteloidinen (n = 134) | |
|---|---|--------------------------|--|-------------------------|
| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 236) | kemoterapia (n = 235) | nivolumabi + ipilimumabi (n = 67) | kemoterapia (n = 67) |
| Etenemisvapaa elin aika | | | | |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 1,14 (0,92–1,41) | 0,58 (0,38–0,90) | |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) | 6,18 (5,49–7,03) | 7,66 (7,03–8,31) | 8,31 (3,84–11,01) | 5,59 (5,13–7,16) |
| Kokonaisvaste (95 %:n luottamusväli) ^b | 38,6 % (32,3–45,1) | 47,2 % (40,7–53,8) | 43,3 % (31,2–56,0) | 26,9 % (16,8–39,1) |
| Vasteen kesto | 8,44 | 6,83 | 24,02 | 4,21 |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^c | (7,16–14,59) | (5,59–7,13) | (8,31–N.A.) | (2,79–7,03) |

^a Riskitiheyssuhde perustuu ei-stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

^c Mediaani laskettu Kaplan–Meierin menetelmän avulla.

Taulukossa 24 on yhteenvedo tehoon liittyvistä ennalta määritettyjen alaryhmien analyysien tuloksista mitattuna kokonaiselinajalla, etenemisvapaalla elinajalla ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella kasvaimen lähtötason PD-L1-ilmentymistason mukaan.

Taulukko 24: Tehoon liittyvät tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymistason mukaan (CA209743)

| | PD-L1 < 1 % (n = 135) | | PD-L1 ≥ 1 % (n = 451) | |
|---|--|-------------------------|---|--------------------------|
| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 57) | kemoterapia (n = 78) | nivolumabi + ipilimumabi (n = 232) | kemoterapia (n = 219) |
| Kokonaiselin aika (OS) | | | | |
| Tapahtumia | 40 | 58 | 150 | 157 |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 0,94 (0,62, 1,40) | 0,69 (0,55, 0,87) | |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^b | 17,3 (10,1–24,3) | 16,5 (13,4–20,5) | 18,0 (16,8–21,5) | 13,3 (11,6–15,4) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 38,7 (25,9–51,3) | 24,6 (15,5–35,0) | 40,8 (34,3–47,2) | 28,3 (22,1–34,7) |

| | PD-L1 < 1 % (n = 135) | | PD-L1 ≥ 1 % (n = 451) | |
|---|--|-------------------------|---|--------------------------|
| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 57) | kemoterapia (n = 78) | nivolumabi + ipilimumabi (n = 232) | kemoterapia (n = 219) |
| Etenemisvapaa elinaika | | | | |
| Riskitiheyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 1,79 (1,21–2,64) | | 0,81 (0,64–1,01) |
| Mediaani (kuukautta) (95 %:n luottamusväli) ^b | 4,1 (2,7–5,6) | 8,3 (7,0–11,1) | 7,0 (5,8–8,5) | 7,1 (6,2–7,6) |
| Kokonaisvaste (95 %:n luottamusväli) ^c | 21,1 % (11,4–33,9) | 38,5 % (27,7–50,2) | 43,5 % (37,1–50,2) | 44,3 % (37,6–51,1) |

^a Riskitiheyssuhde perustuu ei-stratifioituihin Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^b Mediaani laskettu Kaplan–Meierin menetelmän avulla.

^c Luottamusväli perustuu Clopper–Pearsonin menetelmään.

CA209743-tutkimukseen osallistui yhteensä 157 keuhkopussin pahanlaatuista mesoteliomaa sairastavaa ≥ 75-vuotiasta potilasta (78 nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä ja 79 kemoterapiaryhmässä). Tässä alaryhmässä kokonaiselinajan riskitiheyssuhde nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoryhmässä oli 1,02 (95 %:n luottamusväli: 0,70–1,48) kemoterapiaryhmään verrattuna. Tutkimuksessa todettiin, että 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla ilmeni enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin kaikilla nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla ja että 75-vuotiaat ja tätä vanhemmat keskeyttivät hoidon haittavaikutusten takia useammin kuin kaikki nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneet potilaat (ks. kohta 4.8). Alaryhmäanalyysin havainnollistavan luonteen vuoksi luotettavia johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä.

Munuaiskarsinoma

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, nivolumabi-monoterapia vs. everolimuusi (CA209025)

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta monoterapiana edenneen kirkassoluisen munuaiskarsinoman hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (CA209025). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joiden sairaus oli edennyt yhden tai kahden aiemman angiogeneesinestäjähoidon aikana tai sen jälkeen ja joilla oli korkeintaan 3 aiempaa systeemistä hoitoa. Potilailla piti olla Karnofskyn asteikolla pisteitä ≥ 70 %. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tai oli ollut aivomestastaaseja, joita oli aiemmin hoidettu nisäkkään rapamysiinin kohteen (mammalian target of rapamycin, mTOR) estäjällä ja joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila.

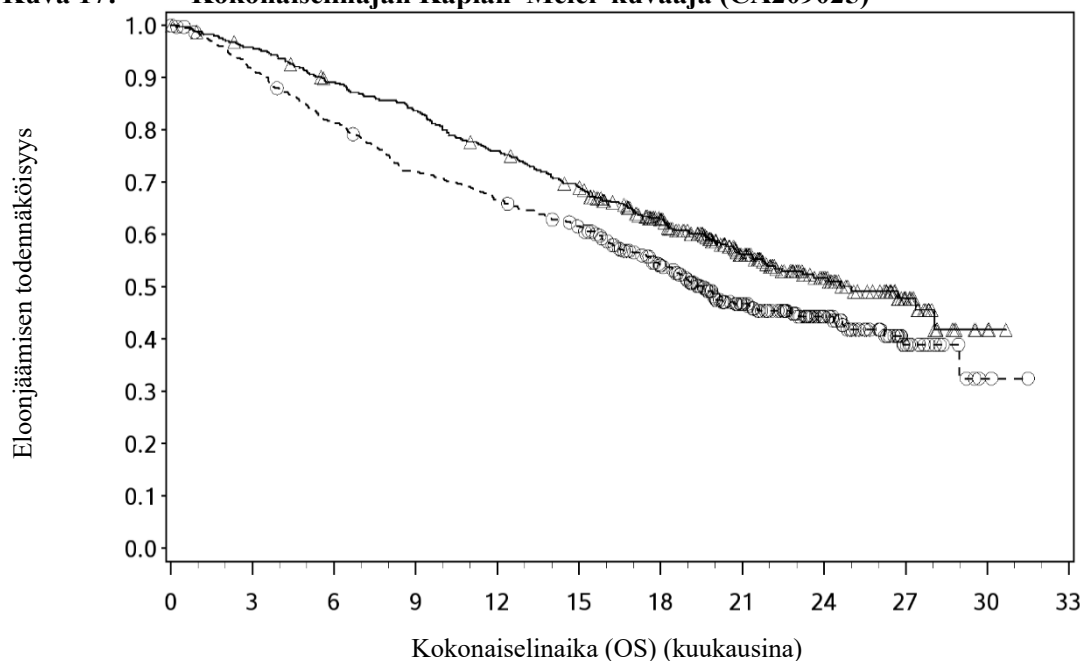
Yhteensä 821 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia 3 mg/kg (n = 410) suonensisäisesti 60 minuutin ajan joka toinen viikko tai everolimuusia (n = 411) 10 mg päivittäin suun kautta. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ensimmäinen arvio kasvaimista tehtiin 8 viikkoa satunnaistamisen jälkeen ja tämän jälkeen joka 8. viikko ensimmäisen vuoden ajan ja sitten joka 12. viikko taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä. Kasvainten arvioimista jatkettiin hoidon lopettamisen jälkeen niillä potilailla, jotka lopettivat hoidon muista kuin taudin etenemisestä johtuvista syistä. Nivolumabihoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija totesi, että potilaalle on kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä ja hän sietää hoitoa. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli OS. Toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima ORR ja PFS.

Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli 18–88), 40 % oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia ja 9 % oli 75-vuotiaita tai sitä vanhempia. Suurin osa tutkittavista oli miehiä (75 %) ja valkoihoisia (88 %), kaikki MSKCC:n (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) mukaiset riskiryhmät olivat edustettuina ja 34 %:lla potilaista lähtötason Karnofskyn toimintakykyasteet (KPS) olivat 70–80 % ja 66 %:lla potilaista KPS oli 90–100 %. Suurin osa potilaista (72 %) oli saanut yhtä aiempaa angiogeneesiestäjähoitoa. Ajan mediaani ensimmäisestä diagnoosista satunnaistamiseen oli 2,6 vuotta sekä nivolumabi-, että everolimuusiryhmissä. Hoidon keston mediaani oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 0–29,6+ kuukautta) nivolumabihoitoa saaneilla potilailla ja 3,7 kuukautta (vaihteluväli 6 päivästä 25,7 +kuukauteen) everolimuusihoitoa saaneilla potilailla.

Nivolumabihoitoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen 44 %:lla potilaista.

Kuvassa 17 on esitetty kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat.

Kuva 17: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209025)



Riskissä olevien määrä

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| Nivolumabi | 410 | 389 | 359 | 337 | 305 | 275 | 213 | 139 | 73 | 29 | 3 | 0 |
| Everolimuusi | 411 | 366 | 324 | 287 | 265 | 241 | 187 | 115 | 61 | 20 | 2 | 0 |

—△— Nivolumabi 3 mg/kg (tapahtumia 183/410), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 25,00 (21,75–N.A.)

---○--- Everolimuusi 10 mg (tapahtumia 215/411), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 19,55 (17,64–23,06)

Everolimuusiin verrattuna tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen kokonaiselinajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia. Tulos perustui ennaltamääritelyyn välianalyysiin, jossa arvioitiin 398 tapausta (70 % suunnitellusta loppuanalyysin tapahtumien määrästä) (taulukko 25 ja kuva 17). Kokonaiselinajan hyöty oli riippumaton kasvainten PD-L1:n ilmentymisasteesta.

Tulokset tehosta näkyvät taulukossa 25.

Taulukko 25: Tulokset lääkeaineen tehosta (CA209025)

| | nivolumabi (n = 410) | everolimuusi (n = 411) |
|---|---------------------------------|--|
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumia | 183 (45 %) | 215 (52 %) |
| Riskitiheyssuhde | | 0,73 |
| 98,52 %:n luottamusväli | | (0,57–0,93) |
| p-arvo | | 0,0018 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 25,0 (21,7–NE) | 19,6 (17,6–23,1) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 6 kuukauden kohdalla | 89,2 (85,7–91,8) | 81,2 (77,0–84,7) |
| 12 kuukauden kohdalla | 76,0 (71,5–79,9) | 66,7 (61,8–71,0) |
| Objektiivinen vaste | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 103 (25,1 %) (21,0–29,6) | 22 (5,4 %) (3,4, 8,0) |
| Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) | | 5,98 (3,68–9,72) |
| p-arvo | | < 0,0001 |
| Täydellinen vaste (CR) | 4 (1,0 %) | 2 (0,5 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 99 (24,1 %) | 20 (4,9 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 141 (34,4 %) | 227 (55,2 %) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 11,99 (0,0–27,6 ⁺) | 11,99 (0,0 ⁺ –22,2 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 3,5 (1,4–24,8) | 3,7 (1,5–11,2) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumia | 318 (77,6 %) | 322 (78,3 %) |
| Riskitiheyssuhde | | 0,88 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,75–1,03) |
| p-arvo | | 0,1135 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 4,6 (3,71–5,39) | 4,4 (3,71–5,52) |

**** tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa
NE = ei arvioitavissa

Objektiivisen vasteen saavuttamisajan mediaani oli 3,5 kuukautta (vaihteluväli 1,4–24,8 kuukautta) nivolumabihoidon aloituksesta. 49:llä vasteensaajalla (47,6 %) vasteen kesto oli 0,0–27,6⁺ kuukautta.

Kokonaiselinaikaan voi ajan kuluessa liittyä sairauteen liittyvien oireiden helpottuminen ja yleisen elämänlaadun kohentuminen (QoL). Näitä arvioitiin käyttäen valideja ja luotettavia asteikkoja FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) ja EuroQoL EQ-5D. Oireiden merkittävä helpottuminen (MID = 2 pisteen muutos FKSI-DRS -asteikolla, $p < 0,001$) ja tähän kulunut aika (riskitiheyssuhde = 1,66 (1,33–2,08), $p < 0,001$) olivat merkitsevästi parempia potilailla, jotka saivat nivolumabia. Koska kumpikin tutkimusryhmä sai aktiivista hoitoa, elämänlaatuaineistoa tulee tulkita harkiten avoimen tutkimusasetelman puitteissa.

Vaiheen 3b/4 turvallisuustutkimus (CA209374)

Lisää turvallisuustietoja ja deskriptiivisiä tietoja tehosta saatiin CA209374-tutkimuksessa, joka oli avoin, vaiheen 3b/4 turvallisuustutkimus. Tutkimuksessa nivolumabi-monoterapiaa (240 mg joka toinen viikko) annettiin potilaille, joilla oli edennyt tai metastasoitunut munuaiskarsinoma (n = 142). Mukana tutkimuksessa oli 44 potilasta, joilla oli ei-kirkassoluinen histologinen kasvaintyyppi.

Potilailla, joilla oli ei-kirkassoluinen histologinen kasvaintyyppi, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli vähintään noin 16,7 kuukautta kestäneessä seurannassa 13,6 % ja vasteen keston mediaani 10,2 kuukautta. Kliinistä aktiivisuutta havaittiin kasvaimen PD-L1:n ilmentymisestä riippumatta.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, ipilimumabi–nivolumabi-yhdistelmähoito vs. sunitinibi (CA209214)

Nivolumabi 3 mg/kg- ja ipilimumabi 1 mg/kg -yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa edenneen/metastasoituneen munuaiskarsinoman hoidossa arvioitiin satunnaistetussa vaiheen 3 avoimessa tutkimuksessa (CA209214). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli aiemmin hoitamaton, edennyt tai metastasoitunut kirkassoluinen munuaiskarsinoma. Tehon arviointiin ensisijaisesti käytettävässä potilasjoukossa oli kohtalaisen/huonon ennusteen potilaita, joilla oli vähintään 1 tai useampi International Metastatic RCC Database Consortiumin (IMDC) kriteerien mukaisista kuudesta prognostisesta riskitekijästä (alle vuosi ensimmäisestä munuaiskarsinomadiagnoosista satunnaistamiseen, Karnofskyn asteikolla pisteitä < 80 %, viitearvon alarajaa matalampi hemoglobiini, korjattu kalsiumpitoisuus yli 10 mg/dl, viitearvon ylärajaa korkeampi trombosyyttien määrä ja viitearvon ylärajaa korkeampi neutrofiilien määrä). Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Tutkimuksesta suljettiin pois ne potilaat, joilla oli Karnofskyn asteikolla pisteitä < 70 %, sekä potilaat joilla oli tai joilla oli ollut aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Potilaat stratifioitiin IMDC:n prognostisen pistemäärän ja esiintymispaikan mukaan.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 1 096 potilasta, joista 847 potilaalla oli kohtalaisen/huonon ennusteen munuaiskarsinoma. Potilaille annettiin joko 3 mg/kg nivolumabia (n = 425) laskimoon 60 minuutin kuluessa sekä 1 mg/kg ipilimumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko yhteensä 4 annosta, minkä jälkeen annettiin nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg:n annoksena joka toinen viikko tai 50 mg/vrk sunitinibia (n = 422) suun kautta neljän viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin aina kahden viikon tauko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin ensimmäisen kerran 12 viikkoa satunnaistamisen jälkeen, sen jälkeen ensimmäisen vuoden ajan joka kuudes viikko ja sen jälkeen joka kahdestoista viikko taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä. Hoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija määritteli, että potilaalle on kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä ja hän sietää hoitoa. Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat OS, ORR ja PFS riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (BICR) arvioimana kohtalaisen/huonon ennusteen potilailla.

Ryhmiä lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli 21–85). 38 % potilaista oli ≥ 65 vuotta ja 8 % oli ≥ 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli miehiä (73 %) ja valkoihoisia (87 %). 31 %:lla potilaista lähtötason Karnofskyn toimintakykyasteet (KPS) olivat 70–80 % ja 69 %:lla potilaista 90–100 %. Ajan mediaani ensimmäisestä diagnoosista satunnaistamiseen oli 0,4 vuotta sekä ryhmässä, joka sai 3 mg/kg nivolumabia ja 1 mg/kg ipilimumabia, että ryhmässä, joka sai sunitinibia. Ipilimumabia ja nivolumabia saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 7,9 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 21,4+ kuukautta) ja sunitinibia saaneiden 7,8 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 20,2+ kuukautta). Nivolumabi- ja ipilimumabihoitoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen 29 %:lla potilaista.

Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden tehoon liittyvät tulokset esitetään taulukossa 26 (primaarianalyysi, kun seuranta-aika oli vähintään 17,5 kuukautta ja vähintään 60 kuukautta) sekä kuvassa 18 (seuranta-aika vähintään 60 kuukautta). Vähintään 60 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn ylimääräisen deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä alkuperäisen primaarianalyysin kanssa.

Taulukko 26: Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden tehon tulokset (CA209214)

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 425) | sunitinibi (n = 422) |
|--|---|--|
| Primaarianalyysi | | |
| Seuranta-aika vähintään: 17,5 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumat | 140 (33 %) | 188 (45 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,63 |
| 99,8 %:n luottamusväli | | (0,44–0,89) |
| p-arvo ^{b, c} | | < 0,0001 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | NE (28,2–NE) | 25,9 (22,1–NE) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 6 kuukauden kohdalla | 89,5 (86,1–92,1) | 86,2 (82,4–89,1) |
| 12 kuukauden kohdalla | 80,1 (75,9–83,6) | 72,1 (67,4–76,2) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumat | 228 (53,6 %) | 228 (54,0 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | | 0,82 |
| 99,1 %:n luottamusväli | | (0,64–1,05) |
| p-arvo ^{b, h} | | 0,0331 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 11,6 (8,71–15,51) | 8,4 (7,03–10,81) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (BICR) | | |
| | 177 (41,6 %) | 112 (26,5 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (36,9–46,5) | (22,4–31,0) |
| Ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (95 %:n luottamusväli) ^d | | 16,0 (9,8–22,2) |
| p-arvo ^{e, f} | | < 0,0001 |
| Täydellinen vaste (CR) | 40 (9,4 %) | 5 (1,2 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 137 (32,2 %) | 107 (25,4 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 133 (31,3 %) | 188 (44,5 %) |
| Vasteen keston mediaani^g | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺) | 18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,8 (0,9–11,3) | 3,0 (0,6–15,0) |

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 425) | sunitinibi (n = 422) |
|--|---|---------------------------------|
| Päivitetty analyysi* Seuranta-aika vähintään: 60 kuukautta | | |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumat | 242 (57 %) | 282 (67 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | 0,68 | |
| 95 %:n luottamusväli | (0,58–0,81) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 46,95 (35,35–57,43) | 26,64 (22,08–33,54) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 24 kuukauden kohdalla | 66,3 (61,5–70,6) | 52,4 (47,4–57,1) |
| 36 kuukauden kohdalla | 54,6 (49,7–59,3) | 43,7 (38,7–48,5) |
| 48 kuukauden kohdalla | 49,9 (44,9–54,6) | 35,8 (31,1–40,5) |
| 60 kuukauden kohdalla | 43,0 (38,1–47,7) | 31,3 (26,8–35,9) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumat | 245 (57,6 %) | 253 (60,0 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | 0,73 | |
| 95 %:n luottamusväli | (0,61–0,87) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 11,6 (8,44–16,63) | 8,3 (7,03–10,41) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (BICR) | | |
| (95 %:n luottamusväli) | (37,4–47,0) | (22,6–31,3) |
| Ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (95 %:n luottamusväli) ^{d,e} | 16,2 (10,0–22,5) | |
| Täydellinen vaste (CR) | 48 (11,3 %) | 9 (2,1 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 131 (30,8 %) | 104 (24,6 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 131 (30,8 %) | 187 (44,3 %) |
| Vasteen keston mediaani^g | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | NE (50,89–NE) | 19,38 (15,38–25,10) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,8 (0,9–35,0) | 3,1 (0,6–23,6) |

^a Perustuen ositettuun verrannollisten riskitiheyksien malliin.

^b Perustuen ositettuun log-rank-merkitsevyydestiin.

^c Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,002:een.

^d Osajoukkojen suhteen korjattu ero.

^e Perustuen ositettuun DerSimonian-Lairdin testiin.

^f Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,001:een.

^g Laskettu Kaplan-Meierin menetelmällä.

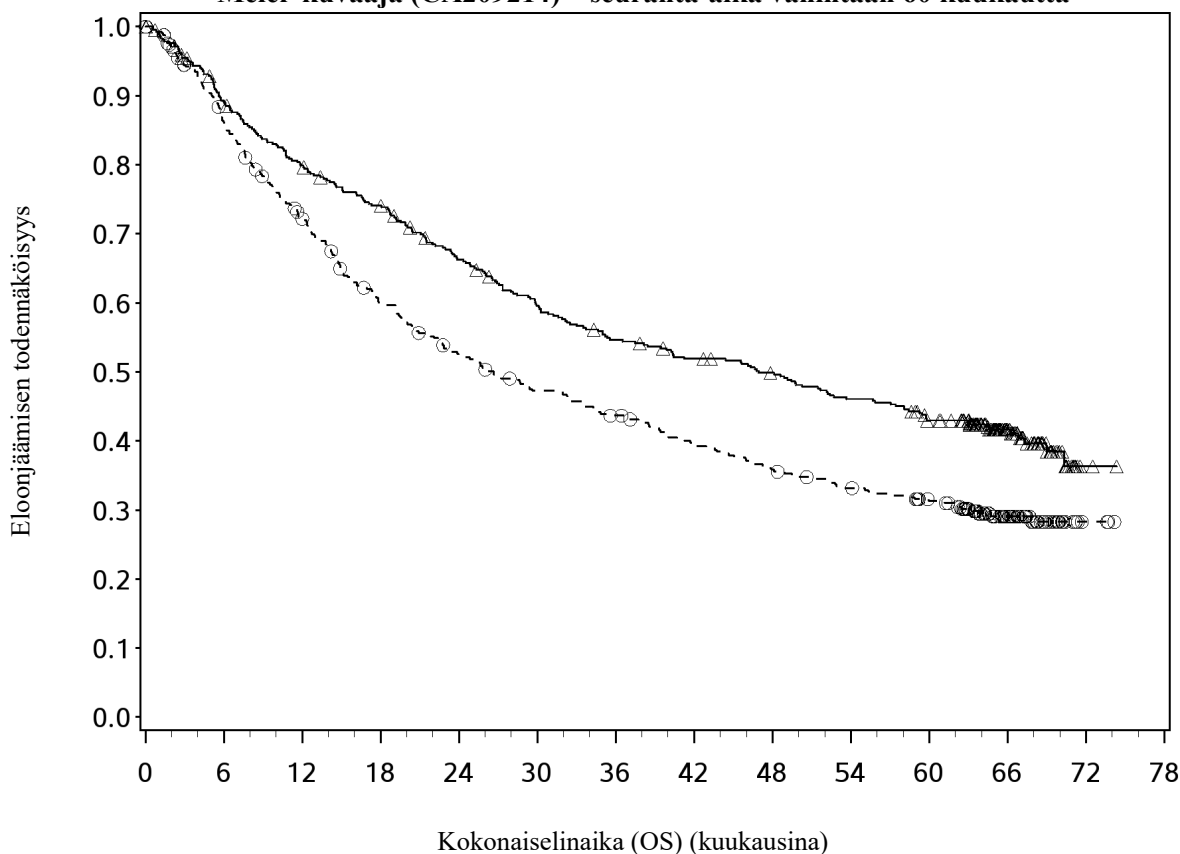
^h Tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseksi p-arvoa on verrattu α 0,009:een.

^{“+”} tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

NE = non-estimable, ei arvioitavissa

* Deskriptiivinen analyysi perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 26.2.2021.

Kuva 18: Kohtalaisen/huonon ennusteen potilaiden kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja (CA209214) – seuranta-aika vähintään 60 kuukautta



Riskissä olevien määrä

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| Nivolumabi + ipilimumabi | | | | | | | | | | | | | |
| 425 | 372 | 332 | 306 | 270 | 241 | 220 | 207 | 196 | 181 | 163 | 79 | 2 | 0 |
| Sunitinibi | | | | | | | | | | | | | |
| 422 | 353 | 291 | 237 | 206 | 184 | 169 | 151 | 137 | 125 | 112 | 58 | 3 | 0 |

- △— Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 242/425), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 46,95 (35,35–57,43)
 ---○--- Sunitinibi (tapahtumia: 282/422), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 26,64 (22,08–33,54)

Kokonaiselinajan päivitetty deskriptiivinen analyysi tehtiin, kun kaikki potilaat olivat olleet seurannassa vähintään 24 kuukautta. Analyysihetkellä riskitiheysuhde oli 0,66 (99,8 %:n luottamusväli: 0,48–0,91), ja tapahtumia oli yhdistelmähoitohaarassa 166/425 ja sunitinibihaarassa 209/422. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla kohtalaisen/huonon ennusteen potilailla kokonaiselinajan hyöty oli sunitinibia saaneita parempi riippumatta kasvainten PD-L1:n ilmentymisasteesta. PD-L1:n ilmentymistason ollessa ≥ 1 % nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaania ei saavutettu, ja sunitinibiryhmässä se oli 19,61 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,52; 95 %:n luottamusväli: 0,34–0,78). PD-L1:n ilmentymistason ollessa < 1 % nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä kokonaiselinajan mediaani oli 34,7 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 32,2 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,70; 95 %:n luottamusväli: 0,54–0,92).

CA209214-tutkimuksessa satunnaistettiin IMDC:n kriteerien mukaisesti lisäksi 249 hyvän ennusteen potilasta saamaan joko nivolumabia ja ipilimumabia (n = 125) tai sunitinibia (n = 124). Näitä potilaita ei arvioitu osana tehon arviointiin ensisijaisesti käytettyä potilasjoukkoa. Kun seuranta-aika oli vähintään 24 kuukautta, kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli nivolumabia ja ipilimumabia saaneilla hyvän ennusteen potilailla sunitinibiin verrattuna 1,13 (95 %:n luottamusväli: 0,64–1,99; p = 0,6710). Kun seuranta-aika oli vähintään 60 kuukautta, kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,65–1,37).

Nivolumabin yhteiskäytöstä ipilimumabin kanssa ei ole tietoa munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa potilailla, joilla on ainoastaan ei-kirkassoluinen histologinen kasvaintyyppi.

CA209214-tutkimuksessa 8 % kaikista kohtalaisen/huonon ennusteen potilaista oli ≥ 75 -vuotiaita, ja koko potilasjoukkoon verrattuna tässä alaryhmässä nivolumabi–ipilimumabi-hoito vaikutti lukumääräisesti vähemmän kokonaiselinaikaan (riskitehyssuhde 0,97, 95 %:n luottamusväli: 0,48–1,95), kun seuranta-aika oli vähintään 17,5 kuukautta. Koska alaryhmä oli pieni, sen tiedoista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus, nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoito vs. sunitinibi (CA2099ER)

Satunnaistetussa vaiheen 3 avoimessa tutkimuksessa (CA2099ER) arvioitiin nivolumabin (240 mg laskimoon kahden viikon välein) ja kabotsantinibin (40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) yhdistelmähoiton turvallisuutta ja tehoa edenneen/metastasoituneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli edennyt tai metastasoitunut kirkassoluinen munuaiskarsinooma; tutkimukseen otettiin potilaita kasvaimen PD-L1-statuksesta tai potilaiden IMDC-riskiryhmästä riippumatta. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden Karnofskyn toimintakykypisteet (Karnofsky Performance Status, KPS) olivat ≥ 70 %, ja tauti oli mitattavissa RECIST 1.1 -kriteerien perusteella. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli autoimmuunisairaus tai jokin muu systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa PD-1-, PD-L1-, PD-L2-, CD137- tai CTLA-4-vasta-aineilla tai joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio verenpainelääkityksestä huolimatta, aktiivisia aivometastaaseja tai huonossa hoitotasapainossa oleva lisämunuaisten vajaatoiminta. Potilaat stratifioitiin IMDC:n prognostisen pistemäärän, kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen ja maantieteellisen alueen mukaan.

Yhteensä 651 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia 240 mg laskimoon kahden viikon välein sekä kabotsantinibia 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ($n = 323$) tai sunitinibia ($n = 328$) 50 mg suun kautta kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen pidettiin aina kahden viikon tauko. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai kunnes enintään 24 kuukauden pituisen nivolumabihoidon yhteydessä ilmaantui ei-hyväksyttävää toksisuutta. Hoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija arvioi, että potilaalle on kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä ja hän sietää hoitoa. Kasvaimet arvioitiin ensimmäisen kerran lähtötilanteen jälkeen 12 viikon (± 7 päivän) kuluttua satunnaistamisesta. Sen jälkeen kasvaimet arvioitiin 6 viikon (± 7 päivän) välein viikkoon 60 saakka, ja tämän jälkeen 12 viikon (± 14 päivän) välein sairauden radiologiseen etenemiseen saakka, minkä riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) varmisti. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon määrittelemä etenemisvapaa elinaika (PFS). Muita tehokkuusmuuttujia olivat keskeiset toissijaiset päätapahtumat kokonaiselinaika (OS) ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR).

Ryhmiä lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli: 28–90). Potilaista 38,4 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 9,5 % ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista oli miehiä (73,9 %) ja valkoihoisia (81,9 %). Kahdeksan prosenttia potilaista oli aasialaisia, ja 23,2 %:lla potilaista lähtötason Karnofskyn toimintakykypisteet (KPS) olivat 79–80 % ja 76,5 %:lla potilaista 90–100 %. Potilaat jakautuivat IMDC-ennusteriskiluokituksen osalta siten, että 22,6 %:lla ennuste oli hyvä, 57,6 %:lla kohtalainen ja 19,7 %:lla huono. Kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen osalta 72,5 %:lla potilaista PD-L1:n ilmentymistaso oli < 1 % tai määrittämätön ja 24,9 %:lla potilaista PD-L1:n ilmentymistaso oli ≥ 1 %. Potilaista 11,5 %:lla oli kasvaimessa sarkomatoidisia piirteitä. Nivolumabin ja kabotsantinibin yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 14,26 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–27,3 kuukautta) ja sunitinibihoitoa saaneiden 9,23 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–27,6 kuukautta).

Tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää hyötyä etenemisvapassa elinajassa, kokonaiselinajassa ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabin ja kabotsantinibin yhdistelmähoitoa, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu

saamaan sunitinibihoitoa. Primaarianalyysin tehoa koskevat tulokset (seuranta-aika vähintään 10,6 kuukautta; seuranta-ajan mediaani 18,1 kuukautta) esitetään taulukossa 27.

Taulukko 27: Tulokset tehosta (CA2099ER)

| | nivolumabi + kabotsantinibi (n = 323) | sunitinibi (n = 328) |
|--|--|---------------------------------|
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Tapahtumat | 144 (44,6 %) | 191 (58,2 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | 0,51 | |
| 95 %:n luottamusväli | (0,41–0,64) | |
| p-arvo ^{b, c} | < 0,0001 | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) ^d | 16,59 (12,45–24,94) | 8,31 (6,97–9,69) |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumat | 67 (20,7 %) | 99 (30,2 %) |
| Riskitiheysuhde ^a | 0,60 | |
| 98,89 %:n luottamusväli | (0,40–0,89) | |
| p-arvo ^{b, c, e} | 0,0010 | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | NE | NE (22,6–NE) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) | | |
| 6 kuukauden kohdalla | 93,1 (89,7–95,4) | 86,2 (81,9–89,5) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (BICR) | | |
| (95 %:n luottamusväli) ^f | (50,1–61,2) | (22,4–32,3) |
| Ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (95 %:n luottamusväli) ^g | 28,6 (21,7–35,6) | |
| p-arvo ^h | < 0,0001 | |
| Täydellinen vaste (CR) | 26 (8,0%) | 15 (4,6%) |
| Osittainen vaste (PR) | 154 (47,7%) | 74 (22,6%) |
| Stabiili tauti (SD) | 104 (32,2%) | 138 (42,1%) |
| Vasteen keston mediaani^d | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 20,17 (17,31–NE) | 11,47 (8,31–18,43) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,83 (1,0–19,4) | 4,17 (1,7–12,3) |

^a Stratifioitu Coxin suhteellisen vaaran malli. Riskitiheysuhde on nivolumabin ja kabotsantinibin osalta parempi kuin sunitinibin.

^b Log-rank-testi stratifioitu IMDC-ennusteriskipisteiden (0, 1–2, 3–6), kasvaimen PD-L1:n ilmentymän (≥ 1 % versus < 1 % tai määrittämätön) ja maantieteellisen alueen (Yhdysvallat/Kanada/Länsi-Eurooppa/Pohjois-Eurooppa, muu maailma) mukaan siten kuin ne on syötetty IRT-järjestelmään (interaktiivinen vastausjärjestelmä)

^c 2-tahoiset p-arvot saatu stratifioidusta tavallisesta log-rank-testistä.

^d Perustuu Kaplan–Meier-arvioihin.

^e Tilastollisen merkitsevyyden p-arvon raja $< 0,0111$.

^f Luottamusväli perustuu Clopperin ja Pearsonin menetelmään.

^g Osajoukkojen suhteen korjattu ero objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa (nivolumabi + kabotsantinibi – sunitinibi) perustuu DerSimonianin ja Lairdin menetelmään.

^h CMH-testin 2-tahoinen p-arvo.

NE = non estimable, ei arvioitavissa

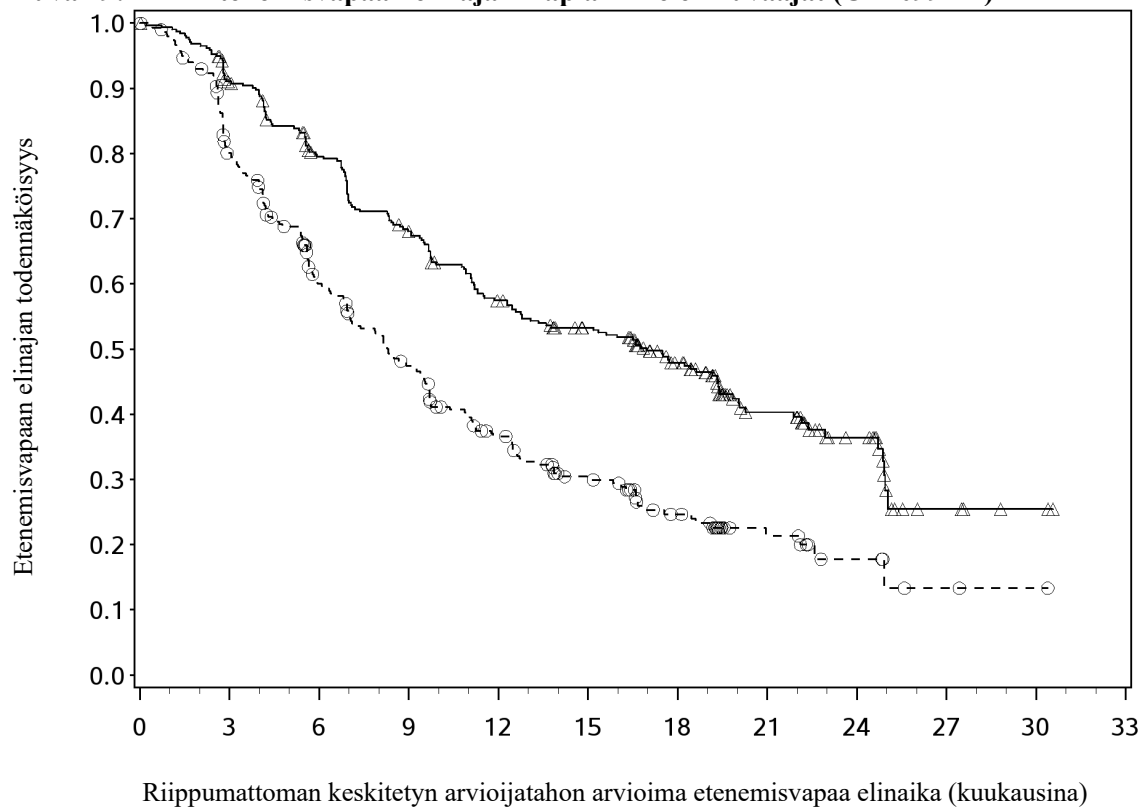
Etenemisvapaaan elinajan primaarianalyysiin sisältyi uuden syöpähoidon sensurointi (taulukko 26). Etenemisvapaaan elinaikaa koskevat sensuroidut ja sensuroimattomat tulokset olivat uuden syöpähoidon osalta yhdenmukaiset.

Nivolumabin–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän etenemisvapaassa elinajassa havaittiin hyötyä sunitinibiryhmään verrattuna riskiluokasta (IMDC) riippumatta. Hyvän ennusteen ryhmässä nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneet potilaat eivät saavuttaneet etenemisvapaan elinajan mediaania, ja sunitinibiryhmässä se oli 12,81 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,60; 95 %:n luottamusväli: 0,37–0,98). Kohtalaisen ennusteen ryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 17,71 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 8,38 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,54; 95 %:n luottamusväli: 0,41–0,73). Huonon ennusteen ryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 12,29 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 4,21 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,36; 95 %:n luottamusväli: 0,23–0,58).

Nivolumabin–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän etenemisvapaassa elinajassa havaittiin hyötyä sunitinibihoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna riippumatta PD-L1:n ilmentymisestä kasvaimessa. Kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason ollessa ≥ 1 prosenttia etenemisvapaan elinajan mediaani oli nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 13,08 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 4,67 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,45; 95 %:n luottamusväli: 0,29–0,68). Kasvaimen PD-L1:n ilmentymistason ollessa < 1 prosenttia etenemisvapaan elinajan mediaani oli nivolumabi–kabotsantinibi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 19,84 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 9,26 kuukautta (riskitiheysuhde = 0,50; 95 %:n luottamusväli: 0,38–0,65).

Etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselinajan päivitetty analyysi tehtiin, kun kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 16,0 kuukauden ajan ja seuranta-ajan mediaani oli 23,5 kuukautta (ks. kuvat 19 ja 20). Etenemisvapaan elinajan riskitiheysuhde oli 0,52 (95 %:n luottamusväli: 0,43–0,64). Kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,50–0,87). IMDC-riskiluokitusten alaryhmien tehoa koskevat päivitettyt tiedot (etenemisvapaa elinaika ja kokonaiselinaika) ja PD-L1:n ilmentymistasot vahvistivat alkuperäiset tulokset. Hyvän ennusteen ryhmä saavutti päivitettyssä analyysissä etenemisvapaan ajan mediaanin.

Kuva 19: Etenemisvapaan elinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA2099ER)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kabotsantinibi

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

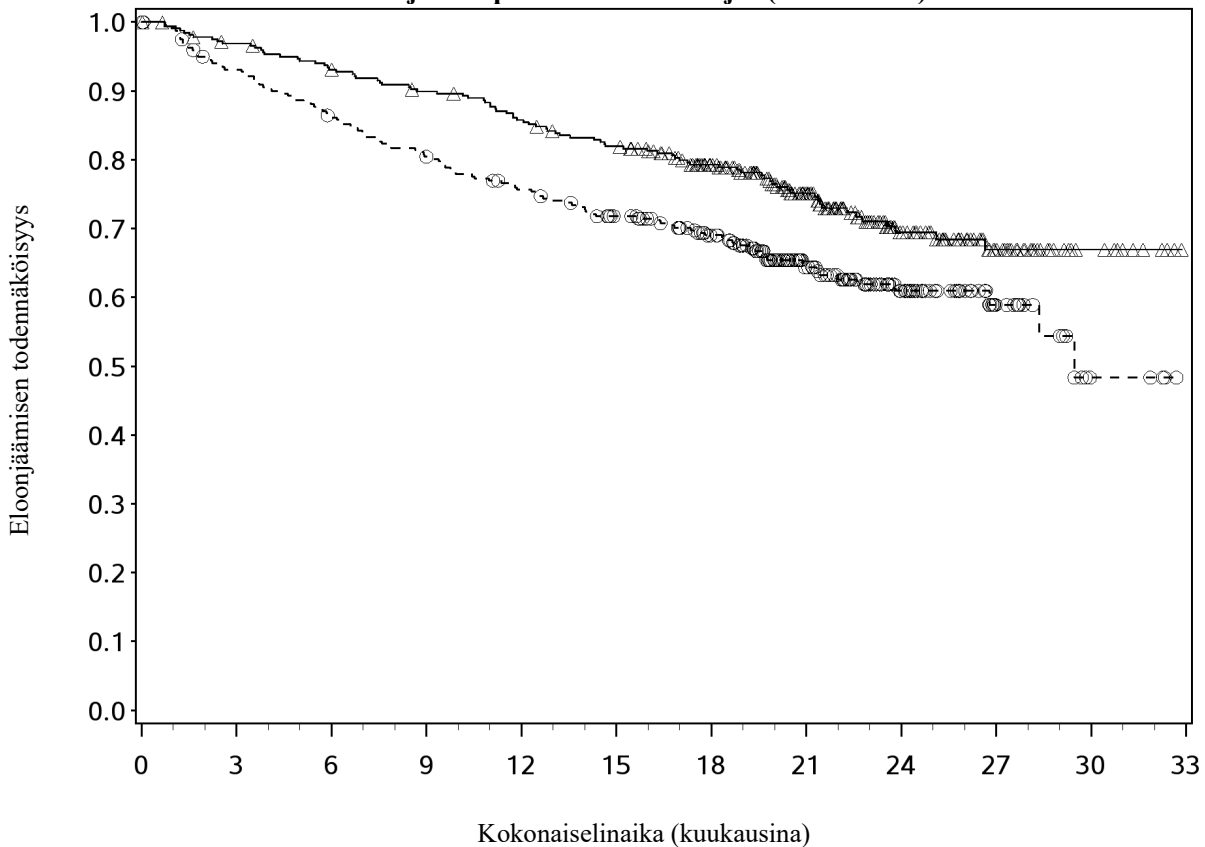
Sunitinibi

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

—△— Nivolumabi + kabotsantinibi (tapahtumia: 175/323), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 16,95 (12,58–19,38)

---○--- Sunitinibi (tapahtumia: 206/328), mediaani ja 95,0 % luottamusväli: 8,31 (6,93–9,69)

Kuva 20: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA2099ER)



Riskissä olevien määrä

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| Nivolumabi + kabotsantinibi | | | | | | | | | | | |
| 323 | 308 | 295 | 283 | 269 | 255 | 220 | 147 | 84 | 40 | 10 | 0 |
| Sunitinibi | | | | | | | | | | | |
| 328 | 295 | 272 | 254 | 236 | 217 | 189 | 118 | 62 | 22 | 4 | 0 |

—△— Nivolumabi + kabotsantinibi (tapahtumia: 86/323), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: NE
 ---○--- Sunitinibi (tapahtumia: 116/328), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 29,47 (28,35–NE)

Klassinen Hodgkinin lymfooma

Nivolumabin (3 mg/kg) tehoa ja turvallisuutta monoterapiana uusiutuneen tai refraktaarisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoidossa autologisen kantasolujen siirron jälkeen arvioitiin kahdessa avoimessa yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa (CA209205 ja CA209039).

CA209205 on vaiheen 2 yhden hoitohaaran avoin monikohorttitutkimus nivolumabista klassisen Hodgkinin lymfooman hoidossa. Tutkimuksessa on 243 potilasta, jotka saivat autologisen kantasolujen siirron; kohortissa A oli 63 potilasta (26 %), joita ei ollut aiemmin hoidettu brentuksimabivedotiinilla; kohortissa B oli 80 potilasta (33 %), joita oli hoidettu brentuksimabivedotiinilla sen jälkeen kun autologinen kantasolujen siirto ei ollut aikaansaanut vastetta; ja kohortissa C oli 100 potilasta (41 %), joita oli hoidettu brentuksimabivedotiinilla ennen autologista kantasolujen siirtoa ja/tai sen jälkeen ja joista 33:a (14 %:a) oli hoidettu brentuksimabivedotiinilla ainoastaan ennen autologista kantasolujen siirtoa. Kaikki potilaat saivat nivolumabia 3 mg/kg monoterapiana laskimonsisäisesti 60 minuutin ajan joka toinen viikko. Ensimmäiset arviot kasvaimista tehtiin 9 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen ja tämän jälkeen taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli riippumattoman radiologisen arviointiryhmän määrittämä objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus. Vasteen kesto, etenemisvapaa elinaika ja kokonaiselinaika olivat muita tehon mittareita.

CA209039 on vaiheen 1b avoin suurenevin annoksin tehty moniannos- ja monikeskustutkimus nivolumabista uusiutuneiden / refraktaaristen hematologisten syöpien hoidossa. Tutkimukseen

osallistui 23 klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavaa potilasta, joita hoidettiin nivolumabi-monoterapialla 3 mg/kg. Näistä potilasta 15 oli saanut brentuksimabivedotiinihoitoa autologisen kantasolujen siirron jälkeen salvage-hoitona, kuten kohortissa B tutkimuksessa CA209205. Ensimmäiset arviot kasvaimista tehtiin 4 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen ja tämän jälkeen taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka. Tehokkuusmuuttujia olivat tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus, jonka riippumaton radiologinen arviointiryhmä arvioi jälkikäteen, sekä vasteen kesto.

Tiedot CA209205-tutkimuksen kohortti B:n 80 potilaasta sekä CA209039-tutkimuksen 15 stä brentuksimabivedotiinihoitoa autologisen kantasolujen siirron jälkeen saaneesta potilaasta yhdistettiin. Lisäksi CA209205-tutkimuksen kohortti C:n 100 potilaasta, joita oli hoidettu brentuksimabilla ennen autologista kantasolujen siirtoa ja/tai sen jälkeen, on esitetty lisätietoa. Lähtötason ominaisuudet olivat samanlaiset näissä kahdessa tutkimuksessa sekä kohorteissa (ks. taulukko 28 alla).

Taulukko 28: Potilaiden lähtötason ominaisuudet CA209205-tutkimuksen kohortti B:ssä, kohortti C:ssä ja CA209039-tutkimuksessa

| | CA209205, kohortti B ja CA209039 (n = 95) | CA209205, kohortti B ^a (n = 80) | CA209039 (n = 15) | CA209205, kohortti C ^b (n = 100) |
|--|--|--|---------------------------|---|
| Iän mediaani, vuosina (vaihteluväli) | 37,0 (18–72) | 37,0 (18–72) | 40,0 (24–54) | 32,0 (19–69) |
| Sukupuoli | 61 (64 %) M 34 (36 %) N | 51 (64 %) M 29 (36 %) N | 10 (67 %) M 5 (33 %) N | 56 (56 %) M 44 (44 %) N |
| ECOG-toimintakykyluokka | | | | |
| 0 | 49 (52 %) | 42 (52,5 %) | 7 (47 %) | 50 (50 %) |
| 1 | 46 (48 %) | 38 (47,5 %) | 8 (53 %) | 50 (50 %) |
| ≥ 5 aiempaa systeemistä hoitolinjaa | 49 (52 %) | 39 (49 %) | 10 (67 %) | 30 (30 %) |
| Aiempi sädehoito | 72 (76 %) | 59 (74 %) | 13 (87 %) | 69 (69 %) |
| Aiempi autologinen kantasolujen siirto | | | | |
| 1 | 87 (92 %) | 74 (92,5 %) | 13 (87 %) | 100 (100 %) |
| ≥ 2 | 8 (8 %) | 6 (7,5 %) | 2 (13 %) | 0 (0 %) |
| Vuodet viimeisimmästä siirrosta ensimmäiseen tutkimushoitoannokseen, mediaani (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) |

^a 18:lla potilaalla 80:stä (22,5 %:lla) CA209205-tutkimuksen kohortti B:ssä oli B-oireita lähtötasolla.

^b 25:llä potilaalla 100:sta (25 %:lla) CA209205-tutkimuksen kohortti C:ssä oli B-oireita lähtötasolla.

Sama riippumaton radiologinen arviointiryhmä arvioi tehoa molemmissa tutkimuksissa. Tulokset on esitetty taulukossa 29.

Taulukko 29: Uusiutunutta tai refraktaarista klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneiden potilaiden tehokkuustulokset

| Lukumäärä (n) / seuranta-aika vähintään (kuukausina) | CA209205, kohortti B ^a ja CA209039 (n = 95/12,0) | CA209205, kohortti B ^a (n = 80/12,0) | CA209039 (n = 15/12,0) |
|--|--|--|---------------------------|
| Objektiivinen vaste , n (%); (95 %:n luottamusväli) | 63 (66 %); (56–76) | 54 (68 %); (56–78) | 9 (60 %); (32–84) |
| Täydellinen remissio (CR), n (%); (95 %:n luottamusväli) | 6 (6 %); (2–13) | 6 (8 %); (3–16) | 0 (0 %); (0–22) |
| Osittainen remissio (PR), n (%); (95 %:n luottamusväli) | 57 (60 %); (49–70) | 48 (60 %); (48–71) | 9 (60 %); (32–84) |
| Stabiili tauti , n (%) | 22 (23) | 17 (21) | 5 (33) |
| Vasteen kesto (kuukausina)^b | | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 13,1 (9,5–NE) | 13,1 (8,7–NE) | 12,0 (1,8–NE) |
| Vaihteluväli | 0,0 ⁺ –23,1 ⁺ | 0,0 ⁺ –14,2 ⁺ | 1,8–23,1 ⁺ |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,0 (0,7–11,1) | 2,1 (1,6–11,1) | 0,8 (0,7–4,1) |
| Seurannan keston mediaani | | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 15,8 (1,9–27,6) | 15,4 (1,9–18,5) | 21,9 (11,2–27,6) |
| Etenemismvapaa elinaika | | | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 57 (45–68) | 55 (41–66) | 69 (37–88) |

^{“+”} tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

^a Seuranta jatkui vielä tietojen toimittamisen aikaan.

^b Tiedot ovat epävarmoja sensuroinnin seurauksena rajallisen vasteen keston suhteen kohortti B:ssä.

NE = ei arvioitavissa.

Alla olevassa taulukossa 30 on esitetty päivitetty tiedot tehosta CA209205-tutkimuksen kohortti B:n pidemmältä seuranta-ajalta (vähintään 68,7 kuukautta) sekä kohortti C:n pidemmältä seuranta-ajalta (vähintään 61,9 kuukautta).

Taulukko 30: Uusiutunutta tai refraktaarista klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneiden potilaiden päivitetty tehokkuustulokset pidemmältä seuranta-ajalta CA209205-tutkimuksessa

| Lukumäärä (n) / seuranta-aika vähintään (kuukausina) | CA209205, kohortti B (n = 80/68,7) | CA209205, kohortti C (n = 100/61,9) ^a |
|--|---------------------------------------|---|
| Objektiivinen vaste , n (%); (95 %:n luottamusväli) | 57 (71 %); (60–81) | 75 (75 %); (65–83) |
| Täydellinen remissio (CR), n (%); (95 %:n luottamusväli) | 11 (14 %); (7–23) | 21 (21 %); (14–30) |
| Osittainen remissio (PR), n (%); (95 %:n luottamusväli) | 46 (58 %); (46–69) | 54 (54 %); (44–64) |
| Stabiili tauti , n (%) | 14 (18 %) | 12 (12 %) |
| Vasteen kesto kaikilla, jotka saivat vasteen (kuukausina)^b | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 16,6 (9,3–25,7) | 18,2 (11,6–30,9) |
| Vaihteluväli | 0,0 ⁺ –71,0 ⁺ | 0,0 ⁺ –59,8 ⁺ |
| Vasteen kesto täydellisessä remissiassa (kuukausina) | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 30,3 (2,4–NE) | 26,4 (7,1–NE) |
| Vaihteluväli | 0,7 ⁺ –50,0 ⁺ | 0,0 ⁺ –55,7 ⁺ |
| Vasteen kesto osittaisessa remissiassa (kuukausina) | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 10,6 (7,5–25,3) | 14,7 (9,4–30,4) |
| Vaihteluväli | 0,0 ⁺ –67,9 ⁺ | 0,0 ⁺ –55,9 ⁺ |

| Lukumäärä (n) / seuranta-aika vähintään (kuukausina) | CA209205, kohortti B (n = 80/68,7) | CA209205, kohortti C (n = 100/61,9) ^a |
|--|------------------------------------|--|
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,2 (1,6–11,1) | 2,1 (0,8–17,9) |
| Seuranta-ajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 58,5 (1,9–74,3) | 53,5 (1,4–70,4) |
| Etenemismvapaa elinaika | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) | 14,8 (11,0–19,8) | 15,1 (11,1–19,1) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 52 (39–63) | 53 (42–64) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 36 (24–48) | 37 (25–48) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 16 (6–29) | 15 (6–28) |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Mediaani | Ei saavutettu | Ei saavutettu |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 95 (87–98) | 90 (82–94) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 87 (77–93) | 86 (77–91) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 60 kuukauden kohdalla | 72 (60–81) | 67 (56–75) |

^{****} tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

^a Kohortin C potilaiden (n = 33), joita on hoidettu brentuksimabivedotiinilla ainoastaan ennen autologista kantasolujen siirtoa, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 73 % (95 %:n luottamusväli: 55–87), täydellinen remissio 21 % (95 %:n luottamusväli: 9–39), osittainen remissio 52 % (95 %:n luottamusväli: 34–69). Vasteen keston mediaani oli 13,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,4–30,9).

^b Määritetty niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen remission.

NE = ei arvioitavissa.

22 %:lla (53/243) potilaista CA209205-tutkimuksessa oli B-oireita lähtötasolla. Nivolumabihoito johti B-oireiden nopeaan korjaantumiseen 88,7 %:lla (47/53) potilaista, ja korjaantumisen ajan mediaani oli 1,9 kuukautta.

Jälkikäteen tehdyssä analyysissä CA209205-tutkimuksen kohortti B:n 80:stä potilaasta 37 ei saanut vastetta aiempaan brentuksimabivedotiinihoitoon. Näillä 37 potilaalla nivolumabihoito johti 62,2 %:n (23/37) objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuteen. Niiden 23 potilaan, jotka saivat vasteen nivolumabille, mutta joille aiempi brentuksimabivedotiinihoito ei ollut aikaansaanut vastetta, vasteen keston mediaani oli 25,6 kuukautta (10,6–56,5).

Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä

Nivolumabin (3 mg/kg) turvallisuutta ja tehoa ainoana hoitona etäpesäkkeisen tai uusiutuneen SCCHN:n hoidossa arvioitiin satunnaistetussa vaiheen 3 avoimessa tutkimuksessa (CA209141). Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli histologisesti vahvistettu uusiutunut tai etäpesäkkeinen III/IV asteen pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä (suuontelo, nielu, kurkunpää), jota ei voitu hoitaa kuratiivisella paikallishoidolla (leikkaus tai sädehoito joko solunsalpaajahoidon kanssa tai ilman), ja joiden sairaus oli edennyt platinapohjaisen hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa sen jälkeen ja joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Edeltävä platinapohjainen hoito annettiin jossakin seuraavista tilanteista: liittämissä hoito, neoadjuvanttihoito, primaarinen syöpä, uusiutuminen tai etäpesäkkeiden muodostuminen. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta tai ihmisen papilloomavirusinfektion (HPV) statuksesta. Potilaat, joilla oli aktiivinen autoimmuunisairaus, immunosuppressiota vaativa tila, nenänielun uusiutunut tai etäpesäkkeinen syöpä, primaariselta histologialtaan tuntematon levyepiteelisyöpä tai primaarisen kasvaimen sijainti oli sylkirauhasssa tai ei-levyepiteeliperäinen (esim. limakalvomelanooma), tai aktiivisia leptomeningeaalaisia tai aivometastaaseja, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat, joiden aivometastaaseja oli hoidettu, voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos neurologinen tila oli palautunut

lähtötasolle vähintään 2 viikkoa ennen tutkimukseen mukaan tuloa ja jos kortikosteroidihoito oli joko lopetettu tai he saivat muuttumattomia tai pieneneviä annoksia, jotka vastasivat alle 10 mg:aa prednisonia päivässä.

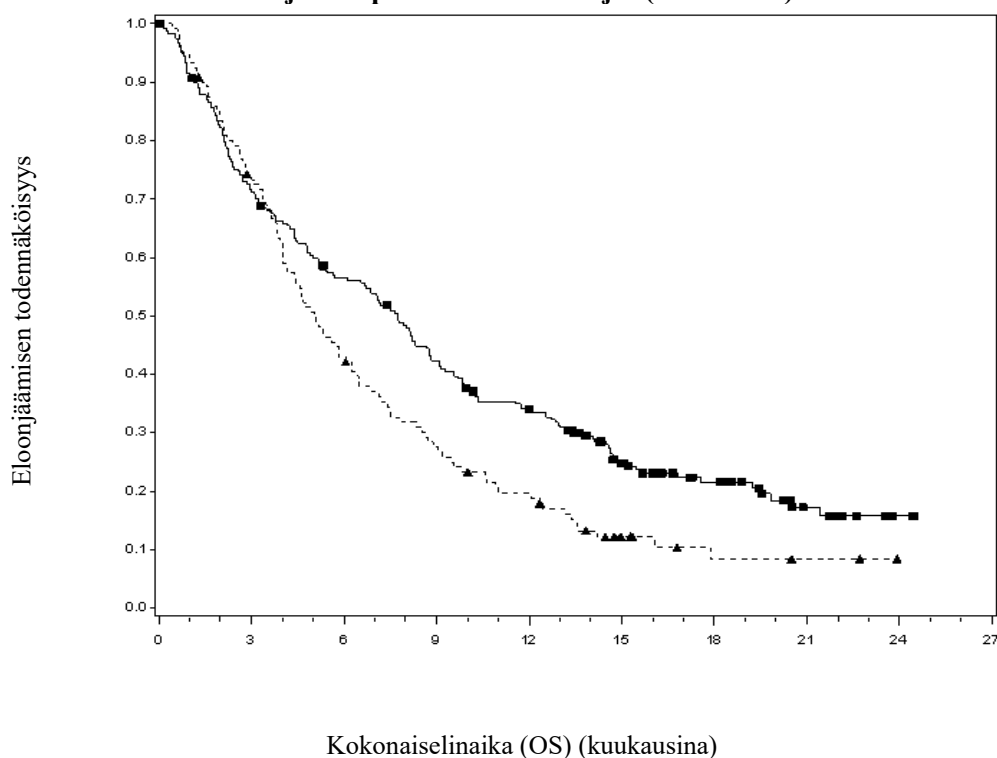
Kaikkiaan 361 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia, 3 mg/kg (n = 240) annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko, tai tutkijan valinnan mukaan joko setuksimabia (n = 15) latausannoksella 400 mg/m², minkä jälkeen viikoittain 250 mg/m², tai metotreksaattia (n = 52) viikoittain 40–60 mg/m² tai dosetakselia (n = 54) viikoittain 30–40 mg/m². Satunnaistaminen stratifioitiin aiemman setuksimabihoidon mukaan. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaan 9 viikon kuluttua satunnaistamisesta, ja sen jälkeen joka 6. viikko. Hoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija totesi, että nivolumabia saavalle potilaalle on kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä ja hän sietää hoitoa. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli OS. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima PFS ja ORR. Ylimääräiset ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit tehon arvioimiseksi tehtiin etukäteen määritellyillä kasvaimen PD-L1-ilmentymistasoilla 1 %, 5 % ja 10 %.

Tutkimusta edeltävät kasvainkudosnäytteet kerättiin systemaattisesti ennen satunnaistamista, jotta voitiin tehdä ennalta suunnitellut tehokkuusanalyysit kasvaimen PD-L1:n ilmentymisten mukaisesti. Kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen määritettiin käyttämällä PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmää.

Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 60 vuotta (vaihteluväli 28–83); 31 % potilaista oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia ja 5 % oli 75-vuotiaita tai sitä vanhempia; 83 % oli miehiä ja 83 % valkoihoisia. Lähtötason ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -toimintakykyluokka oli 0 (20 %) tai 1 (78 %); 77 % potilaista oli aiempia/nykyisiä tupakoitsijoita, 90 %:lla oli IV asteen sairaus, 66 %:lla oli yksi tai useampi leesio, 45 %:a oli aiemmin hoidettu yhdellä, 34 %:a kahdella ja 20 %:a kolmella tai useammalla systeemisellä hoitolinjalla ja 25 %:lla HPV-16-status oli positiivinen.

Minimiseuranta-ajan ollessa 11,4 kuukautta tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen kokonaiselinajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia, verrattuna tutkijan valintaan. Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat esitetään kuvassa 21. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 31.

Kuva 21: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA209141)



Riskissä olevien määrä

| | Nivolumabi | | | | | | | | |
|--|------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|---|
| | 240 | 169 | 132 | 98 | 76 | 45 | 27 | 12 | 3 |
| | Tutkijan valinta | | | | | | | | |
| | 121 | 88 | 51 | 32 | 22 | 9 | 4 | 3 | 0 |

—■— Nivolumabi 3 mg/kg (tapahtumia: 184/240), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 7,72 (5,68–8,77)
 ---▲--- Tutkijan valinta (tapahtumia: 105/121), mediaani ja 95 %:n luottamusväli 5,06 (4,04–6,24)

Taulukko 31: Tulokset tehosta (CA209141)

| | nivolumabi (n = 240) | tutkijan valinta (n = 121) |
|---|-------------------------|-------------------------------|
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Tapahtumat | 184 (76,7 %) | 105 (86,8 %) |
| Riskitiheyssuhde ^a (95 %:n luottamusväli) | | 0,71 (0,55–0,90) |
| p-arvo ^b | | 0,0048 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) | 7,72 (5,68–8,77) | 5,06 (4,04–6,24) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 56,5 (49,9–62,5) | 43,0 (34,0–51,7) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 34,0 (28,0–40,1) | 19,7 (13,0–27,3) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 18 kuukauden kohdalla | 21,5 (16,2–27,4) | 8,3 (3,6–15,7) |

| | nivolumabi (n = 240) | tutkijan valinta (n = 121) |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|
| Etenemisvapaa elin aika | | |
| Tapahtumat | 204 (85,0 %) | 104 (86,0 %) |
| Riskitiheys suhde | | 0,87 |
| 95 %:n luottamusväli | | (0,69–1,11) |
| p-arvo | | 0,2597 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) | 2,04 (1,91–2,14) | 2,33 (1,97–3,12) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 21,0 (15,9–26,6) | 11,1 (5,9–18,3) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 9,5 (6,0–13,9) | 2,5 (0,5–7,8) |
| Vahvistettu objektiivinen vaste^c | 32 (13,3 %) | 7 (5,8 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (9,3–18,3) | (2,4–11,6) |
| Ristitulosuhde (95 %:n luottamusväli) | | 2,49 (1,07–5,82) |
| Täydellinen vaste (CR) | 6 (2,5 %) | 1 (0,8 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 26 (10,8 %) | 6 (5,0 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 55 (22,9 %) | 43 (35,5 %) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,1 (1,8–7,4) | 2,0 (1,9–4,6) |
| Vasteen keston mediaani | | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 9,7 (2,8–20,3+) | 4,0 (1,5+–8,5+) |

^a Johdettu osoitetusta verrannollisten riskitehyksien mallista.

^b P-arvo perustuu logrank-merkitsevyydestiin osoitettuna aiemman setuksimabihoidon mukaan; vastaava O'Brien–Fleming-keskeytysrajan merkitsevyytaso on 0,0227.

^c Nivolumabiryhmässä oli kaksi potilasta, jotka saavuttivat täydellisen vasteen, ja seitsemän, jotka saavuttivat osittaisen vasteen ja joilla kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen oli < 1 %.

Laskennallinen kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen mitattiin 67 %:lta nivolumabiryhmän potilaista ja 82 %:lta tutkijan valitseman hoidon ryhmän potilaista. Kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasojen raja-arvot olivat tasapainossa näiden kahden ryhmän välillä (nivolumabi vs. tutkijan valinta), joissa kummassakin ennalta määritetyt kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasojen raja-arvot olivat $\geq 1\%$ (55 % vs. 62 %), $\geq 5\%$ (34 % vs. 43 %) tai $\geq 10\%$ (27 % vs. 34 %).

Nivolumabiryhmän potilailla, joiden kasvaimet ilmensivät PD-L1:ää kaikilla ennalta määritetyillä raja-arvoilla, oli suurempi mahdollisuus pidempään kokonaiselinaikaan verrattuna tutkijan valitseman hoidon ryhmän potilaisiin. Kokonaiselinajassa saavutettujen hyötyjen laajuus osoitettiin johdonmukaisesti kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasoilla $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ tai $\geq 10\%$ (ks. taulukko 32).

Taulukko 32: Kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukainen kokonaiselinaika (CA209141)

| PD-L1:n ilmentyminen | nivolumabi | tutkijan valinta | |
|---|---|-------------------------|---|
| Kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen mukainen kokonaiselinaika | | | |
| | Tapahtumien määrä (potilaiden määrä) | | Stratifioimaton riskitehyssuhde (95 %:n luottamusväli) |
| < 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) |

Jälkikäteen tehdyssä havainnollistavassa analyysissä, jossa käytettiin ei-validoitua määrittäytapaa, sekä kasvainsolujen PD-L1:n ilmentyminen että kasvaimen liittyvien immuunisolujen (TAIC) PD-L1:n

ilmentyminen analysoitiin suhteessa nivolumabihoidon tehon merkittävyyteen verrattuna tutkijan valitsemaan hoitoon. Analyysi osoitti, että kasvainsolujen PD-L1:n ilmentymisen lisäksi myös kasvaimen liittyvien immuunisolujen PD-L1:n ilmentyminen vaikutti liittyvän nivolumabihoidosta saatavaan hyötyyn verrattuna tutkijan valitsemasta hoidosta saatavaan hyötyyn (ks. taulukko 33). Koska potilaita oli alaryhmissä vain vähän ja analyysi luonteeltaan havainnollistava, näiden tietojen perusteella ei voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä.

Taulukko 33: Kasvainsolujen ja kasvaimen liittyvien immuunisolujen (TAIC) PD-L1:n ilmentymisen mukainen teho (CA209141)

| | Kokonaiselinajan mediaani ^a (kuukausina) | | Etenemisvapaa elinajan mediaani ^a (kuukausina) | | Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (%) (95 %:n luottamusväli) ^c | |
|---|--|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | Riskitiheysuhde ^b (95 %:n luottamusväli) | | Riskitiheysuhde ^b (95 %:n luottamusväli) | | | |
| | nivolumabi | tutkijan valinta | nivolumabi | tutkijan valinta | nivolumabi | tutkijan valinta |
| PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC runsaat^d (61 nivolumabi, 47 tutkijan valinta) | 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) |
| PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC vähäiset^d (27 nivolumabi, 14 tutkijan valinta) | 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) |
| PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC runsaat^d (43 nivolumabi, 25 tutkijan valinta) | 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) |
| PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC vähäiset^d (27 nivolumabi, 10 tutkijan valinta) | 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) |

^a Kokonaiselinaika ja etenemisvapaa elinaika arvioitiin Kaplan–Meierin menetelmällä.

^b Kunkin alaryhmän riskitiheysuhde saatiin Coxin suhteellisen vaaran regressiomallilla hoidon ollessa ainoa muuttuja.

^c Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden luottamusväli laskettiin Clopper–Pearsonin menetelmällä.

^d PD-L1+ TAIC kasvaimen mikroympäristössä arvioitiin laadullisesti ja luonnehdittiin ”lukuisiksi”, ”keskitasoisiksi” ja ”vähäisiksi” patologioiden arvioiden mukaan. Ryhmät ”lukuisat” ja ”keskitason” yhdistettiin, ja niistä muodostettiin ryhmä ”runsaat”.

Potilailta, joilla ensisijainen kasvain sijaitsi tutkijan arvion mukaan suunielussa, testattiin HPV (määritettiin p16-immunohistokemialla [IHC]). Todettu kokonaiselinajan hyöty oli riippumaton HPV-statuksesta (HPV-positiivinen: riskitiheysuhde = 0,63; 95 %:n luottamusväli 0,38–1,04, HPV-negatiivinen: riskitiheysuhde = 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,40–1,03 ja HPV tuntematon: riskitiheysuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,55–1,10).

Potilaiden ilmoittamat tulokset (PRO:t) analysoitiin seuraavilla mittareilla EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 ja EQ-5D-3L. Yli 15 viikon seurannan aikana nivolumabihoitoa saaneet potilaat raportoivat vointinsa pysyvän vakaana, kun taas tutkijan valitseman mukaista hoitoa saaneet potilaat raportoivat merkittävää toimintakyvyn alentumista (esim. fyysisen tai sosiaalisen toimintakyvyn tai roolitoimintakyvyn) ja terveydentilan huonontumista sekä oireiden lisääntymistä (esim. uupumuksen, hengenahdistuksen, ruokahalun vähenemisen, kipujen, sensoristen ongelmien, sosiaalisten kontaktien

ongelmien). Potilaiden ilmoittamien tietojen tulkinnassa on huomioitava avoin tutkimusasetelma, ja siksi niihin on suhtauduttava varovaisuudella.

Uroteelikarsinooma

Edenneen uroteelikarsinooman hoito

Avoin vaiheen 2 tutkimus (CA209275)

Ainoana lääkkeenä 3 mg/kg annoksena annetun nivolumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (CA209275) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastasoinut uroteelikarsinooma.

Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joiden edennyt tai metastaatinen sairaus eteni platinaa sisältävän kemoterapian aikana tai sen jälkeen tai joiden sairaus eteni 12 kuukauden kuluessa platinapohjaisen neoadjuvanttihoidon tai liittämissä hoidon antamisesta. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1, ja heidät otettiin mukaan tutkimukseen PD-L1-statuksesta riippumatta. Potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, leptomeningeaalaisia metastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat, joilla oli sekä maksametastaaseja että saaneet aikaisemmin useampaa kuin 2:ta kemoterapian hoitolinjaa, suljettiin pois tutkimuksesta.

Lääkkeen tehon arviointiin sisällytettiin yhteensä 270 potilasta, joille annettiin joka toinen viikko laskimonsisäisesti 3 mg/kg -annos nivolumabia 60 minuutin aikana ja joita seurattiin vähintään 8,3 kuukauden ajan. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Ensimmäinen arvio kasvaimista tehtiin 8 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen ja tämän jälkeen joka 8. viikko 48:n viikon ajan ja sitten joka 12. viikko taudin etenemiseen tai hoidon lopettamiseen saakka, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä. Kasvainten arvioimista jatkettiin hoidon lopettamisen jälkeen niillä potilailla, jotka lopettivat hoidon muista kuin taudin etenemisestä johtuvista syistä. Hoito taudin etenemisen jälkeen sallittiin tutkijan suorittaman ensimmäisen kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerin (RECIST) version 1.1 mukaisesti tekemän arvioinnin jälkeen, jos tutkija totesi potilaan saavan kliinistä hyötyä tutkimuslääkkeestä, sairaus ei edennyt nopeasti ja potilas sietä hoitoa. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli ORR BICR:n arvioimana. Toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat vasteen kesto, PFS ja OS.

Iän mediaani oli 66 vuotta (vaihteluväli 38–90); 55 % oli iältään \geq 65 vuotta ja 14 % oli iältään \geq 75 vuotta. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (86 %) ja miehiä (78 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyystatus oli 0 (54 %) tai 1 (46 %).

Taulukko 34: Tulokset tehosta (CA209275)^a

| | nivolumabi (n = 270) |
|---|---|
| Vahvistettu objektiivinen vaste | 54 (20,0 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (15,4–25,3) |
| Täydellinen vaste (CR) | 8 (3,0 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 46 (17,0 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 60 (22,2 %) |
| Vasteen keston mediaani^b | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 1,9 (1,6–7,2) |
| Etenemisavapaa elinaika | |
| Tapahtumia (%) | 216 (80) |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 2,0 (1,9–2,6) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 26,1 (20,9–31,5) |

| | nivolumabi (n = 270) | |
|---|---------------------------------|--|
| Kokonaiselinaika (OS)^c | | |
| Tapahtumia (%) | 154 (57) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 8,6 (6,05–11,27) | |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 41,0 (34,8–47,1) | |
| Kasvaimen PD-L1-ilmentymistaso | | |
| | < 1 % | ≥ 1 % |
| Vahvistettu objektiivinen vaste (95 %:n luottamusväli) | | |
| | 16 % (10,3–22,7) n = 146 | 25 % (17,7–33,6) n = 124 |
| Vasteen keston mediaani Kuukausina (vaihteluväli) | | |
| | 10,4 (3,7–12,0 ⁺) | Ei saavutettu (1,9 ⁺ –12,0 ⁺) |
| Etenemisvapaa elinaika | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 1,9 (1,8–2,0) | 3,6 (1,9–3,7) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 22,0 (15,6–29,2) | 30,8 (22,7–39,3) |
| Kokonaiselinaika (OS) | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) kuukausina | 5,9 (4,37–8,08) | 11,6 (9,10–NE) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 34,0 (26,1–42,1) | 49,2 (39,6–58,1) |

^{****} tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

^a seurannan mediaani 11,5 kuukautta.

^b Tiedot ovat epävarmoja rajallisen vasteen keston vuoksi.

^c mukaan lukien 4 lääkkeestä aiheutunutta kuolemantapausta: 1 pneumoniitti, 1 äkillinen hengitysvajaus, 1 hengitysvajaus ja 1 verenkiertoelimistön toiminnan pettäminen.

NE: ei arvioitavissa

Jälkikäteen tehtyjen havainnollistavien analyysien tulokset osoittavat, että potilailla, joilla kasvaimen PD-L1:n ilmentymistaso oli matala (esim. < 1 %) tai sitä ei ollut lainkaan, muut potilaan ominaisuudet (esim. maksan metastaasit, viskeraaliset metastaasit, lähtötason hemoglobiini < 10 g/dl ja ECOG-toimintakykyystatus = 1) saattavat vaikuttaa kliiniseen lopputulokseen.

Avoin vaiheen 1/2 tutkimus (CA209032)

CA209032 oli avoin vaiheen 1/2 monikeskustutkimus, jossa oli mukana 78 potilaan kohortti (mukaan lukien 18 tutkittavaa, jotka saivat suunnitellusti tutkimushoidon jälkeistä yhdistelmähoitoa 3 mg/kg -nivolumabiannoksella ja 1 mg/kg -ipilimumabiannoksella), jonka kelpoisuusvaatimukset olivat samanlaiset kuin tutkimuksessa CA209275 ja jossa uroteelikarsinoomaa hoidettiin nivolumabi-monoterapialla 3 mg/kg -annoksella. Vähintään 9 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tutkijan arvioima vahvistettu ORR oli 24,4 % (95 %:n luottamusväli 15,3–35,4). Vasteen keston mediaania ei saavutettu (vaihteluväli 4,4–16,6⁺ kuukautta). Kokonaiselinaikan mediaani oli 9,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,26–16,16) ja arvioitujen kokonaiselinaikan osuudet olivat 6 kuukauden kohdalla 69,2 % (luottamusväli 57,7–78,2) ja 12 kuukauden kohdalla 45,6 % (luottamusväli 34,2–56,3).

Uroteelikarsinooman liitännäishoito

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus nivolumabista liitännäishoitona vs. lumelääke (CA209274)

Nivolumabi-monoterapien turvallisuutta ja tehoa uroteelikarsinooman liitännäishoitona arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (CA209274). Tutkimukseen otettiin potilaita (18-vuotiaita tai tätä vanhempia), joille oli tehty rakosta tai ylempistä virtsateistä (munuaisaltaasta tai virtsanjohtimesta) peräisin olevan lihakseen tunkeutuvan uroteelikarsinooman radikaaliresektio ja joilla oli suuri riski taudin uusiutumiseen.

Lihakseen tunkeutuvan uroteelikarsinooman patologian luokittelukriteerit, joiden avulla määritettiin korkean riskin potilaat, olivat ypT2-ypT4a tai ypN⁺ aikuispotilaille, jotka saivat sisplatiinikemoterapiaa esiliitännäishoitona, ja pT3-pT4a tai pN⁺ aikuispotilaille, jotka eivät saaneet sisplatiinikemoterapiaa esiliitännäishoitona ja joille ei voitu antaa sisplatiinikemoterapiaa liitännäishoitona tai jotka kieltäytyivät siitä. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (ECOG-toimintakykyluokka 2 sallittiin potilaille, jotka eivät soveltuneet saamaan sisplatiinikemoterapiaa esiliitännäishoitona). Kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen määriteltiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli aktiivinen, tiedossa oleva tai epäilty autoimmuunisairaus, potilaat, joita oli hoidettu millä tahansa kemoterapialla, sädehoidolla, biologisella syöpälääkkeellä, intravesikaalihoidolla tai tutkimushoidolla 28 vuorokauden aikana ennen tutkimuslääkkeen ensimmäistä annosta.

Yhteensä 709 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia 240 mg (n = 353) kahden viikon välein tai lumelääkettä (n = 356) kahden viikon välein, kunnes tauti uusiutui tai ilmaantui ei-hyväksyttävää toksisuutta, enintään 1 vuoden ajan. Näistä potilaista 282 potilaan kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$; 140 potilaalla nivolumabiryhmässä ja 142 potilaalla lumelääkeryhmässä. Satunnaistaminen stratifioitiin patologisen imusolmukestatuksen mukaan (N⁺ vs. N0/x, kun < 10 imusolmuketta poistettu vs. N0, kun ≥ 10 imusolmuketta poistettu), kasvainsolujen PD-L1-ilmentymän ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ / määrittämätön) mukaan sekä esiliitännäishoitona annettavan sisplatiinikemoterapian saamisen mukaan. Kasvaimet oli määrää arvioida kuvantamalla 12 viikon välein ensimmäisen annoksen antopäivästä viikkoon 96 asti, minkä jälkeen 16 viikon välein viikosta 96 viikkoon 160 asti, minkä jälkeen 24 viikon välein, kunnes tauti uusiutui muualla kuin uroteelissa tai hoito lopetettiin (sen mukaan, kumpi näistä tapahtui jälkimmäisenä) enintään 5 vuoden ajan. Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tautivapaa elossaoloaika (DFS) kaikilla satunnaistetuilla potilailla ja tautivapaa elossaoloaika satunnaistetuilla potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Tautivapaa elossaoloaika arvioitiin ajaksi satunnaistamispäivämäärän ja jonkin seuraavan päivämäärän välillä sen mukaan, mikä seuraavista tapahtui ensimmäisenä: ensimmäinen dokumentoitu uusiutuminen tutkijan arvioimana (paikallinen uroteelin, paikallinen muun kuin uroteelin tai etäinen) tai kuolema (mistä tahansa syystä). Toissijaisiin tehokkuusmuuttujiin kuului muun muassa kokonaiselinaika.

Hoitoryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Potilasryhmässä, jossa kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$, iän mediaani oli 66 vuotta (vaihteluväli: 34–92 vuotta), 76 % oli miehiä ja 76 % oli valkoihoisia. 82 prosentilla oli lihakseen tunkeutuva virtsarakon syöpä (MIBC), 18 %:lla oli ylävirtsatteiden uroteelikarsinooma (UTUC) (munuaisaltaassa tai virtsanjohtimessa). 42 % potilaista oli saanut aiemmin sisplatiinia esiliitännäishoitona. 45 % potilaista oli N⁺ radikaaliresektiossa. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (61 %), 1 (37 %) tai 2 (2 %), ja 7 %:lla potilaista hemoglobiini oli < 10 g/dl.

Tautivapaan elossaoloajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä välianalyysissä potilaista, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$ (seuranta aika vähintään 6,3 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 22,1 kuukautta nivolumabiryhmässä), olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä. Tautivapaan elossaoloajan mediaania tutkijan määrittämänä (95 %:n luottamusväli: 21,19–ei saavutettu) ei saavutettu nivolumabia saaneiden ryhmässä, ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä se oli 8,41 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,59–21,19), riskitehyyssuhde 0,55 (98,72 %:n luottamusväli: 0,35–0,85), p-arvo = 0,0005. Tautivapaan elossaoloajan primaarianalyysiin sisältyi uuden syöpähoidon sensurointi. Tautivapaan elossaoloajan sensuroidut ja sensuroimattomat tulokset olivat uuden syöpähoidon osalta yhdenmukaiset.

Tautivapaan elossaoloajan paraneminen vahvistettiin päivitettyssä deskriptiivisessä tautivapaan elossaoloajan analyysissä potilaista, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$ (seuranta-aika vähintään 11,4 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 25,5 kuukautta nivolumabiryhmässä). Tämän deskriptiivisen päivitetyn analyysin tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 35 ja kuvassa 22.

Taulukko 35: Tulokset tehosta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli ≥ 1 % (CA209274)

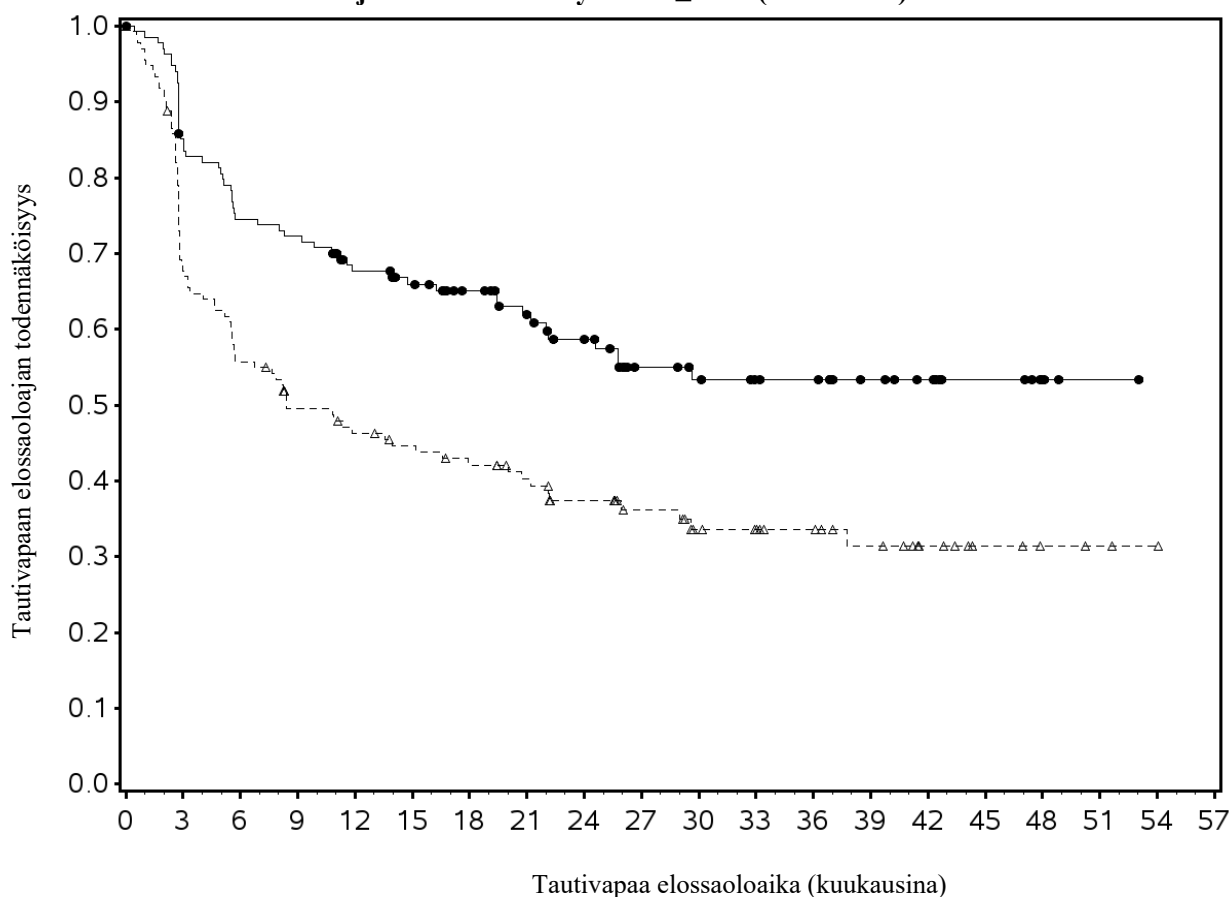
| | nivolumabi (n = 140) | lumelääke (n = 142) |
|---|--|------------------------|
| Tautivapaa elossaoloaika | Seuranta-aika vähintään 11,4 kuukautta | |
| Tapahtumia (%) | 56 (40,0) | 85 (59,9) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^a | | 0,53 (0,38–0,75) |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukautta) ^b | NR (22,11–NE) | 8,41 (5,59–20,04) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 74,5 (66,2–81,1) | 55,7 (46,8–63,6) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 67,6 (59,0–74,9) | 46,3 (37,6–54,5) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 58,6 (49,3–66,9) | 37,4 (29,0–45,8) |

NR: ei saavutettu, NE: ei arvioitavissa.

^a Stratifioitu Coxin suhteellisen vaaran malli. Riskitiheysuhde on nivolumabin osalta parempi kuin lumelääkkeen.

^b Perustuu Kaplan–Meier-arvioihin.

Kuva 22: Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvaajat potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli ≥ 1 % (CA209274)



Riskissä olevien määrä

Lumelääke

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

Nivolumabi

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

---△--- Lumelääke (tapahtumia: 85/142), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 8,41 (5,59–20,04)

—■— Nivolumabi (tapahtumia: 56/140), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: N.A. (22,11–N.A.)

Seuranta-aika vähintään 11,4 kuukautta

Aiempaa sisplatiinihoitoa esiliitännäishoitona saaneista potilaista tehtiin havainnollistavia, ennalta määritettyjä alaryhmien deskriptiivisiä analyysejä.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$ ja jotka saivat aiempaa sisplatiinihoitoa esiliitännäishoitona ($n = 118$), tautivapaan elossaoloajan riskitehyyssuhde oli 0,37 (95 %:n luottamusväli: 0,22–0,64). Tautivapaan elossaoloajan mediaania ei saavutettu nivolumabiryhmässä, ja lumelääkeryhmässä se oli 8,41 kuukautta. Niiden potilaiden alaryhmässä, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$ ja jotka eivät saaneet aiempaa sisplatiinihoitoa esiliitännäishoitona ($n = 164$), tautivapaan elossaoloajan riskitehyyssuhde oli 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,44–1,08). Tautivapaan elossaoloajan mediaani oli 29,67 kuukautta nivolumabiryhmässä ja 11,37 kuukautta lumelääkeryhmässä.

dMMR- tai MSI-H-tyyppinen kolorektaalisyöpä

Nivolumabi 3 mg/kg- ja ipilimumabi 1 mg/kg -yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa dMMR- ja MSI-H-tyyppisen metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa arvioitiin yksihaaraisessa avoimessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa (CA209142).

Tutkimuksessa oli mukana 18 vuotta täyttäneitä potilaita, joilla oli paikallisesti määritetty dMMR- tai MSI-H-status ja joiden tauti oli edennyt aiemman fluoropyrimidiini- ja oksaliplatiinihoidon tai irinotekaanihoidon aikana tai sen jälkeen tai jotka eivät olleet sietäneet fluoropyrimidiini- ja oksaliplatiinihoitoa tai irinotekaanihoitoa. Niillä potilailla, joiden viimeisin aiempi hoito oli liitännäishoito, taudin oli pitänyt edetä hoidon aikana tai kuuden kuukauden sisällä liitännäishoitona annetusta kemoterapiasta. Potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1, ja heidät otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta. Potilaat, joilla oli aktiivisia aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila, suljettiin pois tutkimuksesta.

Yhteensä 119 potilasta sai joka kolmas viikko neljän annoksen ajan yhdistelmähoitoa, jossa nivolumabia 3 mg/kg annosteltiin laskimoon 60 minuutin ajan ja ipilimumabia 1 mg/kg annosteltiin laskimoon 90 minuutin ajan. Tämän jälkeen potilaille annettiin nivolumabia monoterapiana 3 mg/kg joka toinen viikko. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt hoitoa. Kasvaimet arvioitiin kiinteiden kasvainten vasteenarviointikriteerien (RECIST) version 1.1 mukaisesti ensimmäisen 24 viikon ajan joka 6. viikko ja tämän jälkeen joka 12. viikko. Ensisijainen muuttuja oli tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (ORR). Toissijaisia muuttujia olivat riippumattoman keskitetyn arvioijatahon (Blinded Independent Central Review, BICR) arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus ja niiden potilaiden määrä, joilla sairaus saatiin hallintaan. Vasteen kesto ja vasteen saavuttamisaika sisältyivät objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuuden analyysiin. Havainnollistavia (eksploratiivisia) muuttujia olivat etenemisvapaa elinaika (PFS) ja kokonaiselinaika (OS).

Potilaiden mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 21–88). Potilaista 32 % oli iältään ≥ 65 -vuotiaita ja 9 % oli iältään ≥ 75 -vuotiaita. Potilaista 59 % oli miehiä ja 92 % valkoihaisia. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (45 %) tai 1 (55 %). Potilaista 25 %:lla oli BRAF-mutaatioita, 37 %:lla oli KRAS-mutaatioita ja 12 %:lla mutaatiostatus oli tuntematon. 119:stä hoidetusta potilaasta 109 oli saanut aiempaa fluoropyrimidiinipohjaista kemoterapiaa metastaattiseen tautiin ja 9 liitännäishoitona. Ennen tutkimukseen osallistumisesta kaikista 119:sta hoitoa saaneesta potilaasta 118 potilasta (99 %) oli saanut fluorourasiilia, 111 potilasta (93 %) oli saanut oksaliplatiinia, 87 potilasta (73 %) oli saanut irinotekaania osana aiempia hoitoja ja 82 potilasta (69 %) oli saanut aiempaa fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanihoitoa. 23 % potilaista oli saanut aiemmin yhtä hoitoa, 36 % kahta hoitoa, 24 % kolmea hoitoa ja 16 % neljää tai useampaa hoitoa. 29 % potilaista oli saanut EGFR:n estäjää.

Tulokset tehosta (seuranta-aika vähintään 46,9 kuukautta; seuranta-ajan mediaani 51,1 kuukautta) esitetään taulukossa 36.

Taulukko 36: Tulokset tehosta (CA209142)*

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 119) |
|---|---|
| Vahvistettu objektiivinen vaste, n (%) | 77 (64,7) |
| (95 %:n luottamusväli) | (55,4–73,2) |
| Täydellinen vaste (CR), n (%) | 15 (12,6) |
| Osittainen vaste (PR), n (%) | 62 (52,1) |
| Stabiili tauti (SD), n (%) | 25 (21,0) |
| Vasteen kesto | |
| Mediaani kuukausina (vaihteluväli) | NR (1,4–58,0+) |
| Vasteen saavuttamisajan mediaani | |
| Kuukausina (vaihteluväli) | 2,8 (1,1–37,1) |

* tutkijan arvion mukaan

*** tarkoittaa sensuroitunutta havaintoa.

NR = ei saavutettu

BICR:n arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 61,3 % (95 %:n luottamusväli: 52,0–70,1), mukaan lukien täydellisen vasteen osuus 20,2 % (95 %:n luottamusväli: 13,4–28,5), osittaisen vasteen osuus 41,2 % (95 %:n luottamusväli: 32,2–50,6) ja stabiilin taudin raportoitu osuus 22,7 %. BICR:n arviot olivat yleisesti ottaen yhteneviä tutkijan arvion kanssa. Vahvistettuja vasteita havaittiin kasvaimen BRAF- tai KRAS-mutaatiostatkuksesta ja PD-L1-ilmentymistasosta riippumatta.

119 potilaasta 11 (9,2 %) oli ≥ 75 -vuotiaita. Tutkijan arvioima objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus ≥ 75 -vuotiailla potilailla oli 45,5 % (95 %:n luottamusväli: 16,7–76,6).

Ruokatorven levyepiteelikarsinooma

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus nivolumabista monoterapiana potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa (ONO-4538-24/ CA209473)

Nivolumabi-monoterapian tehoa ja turvallisuutta 240 mg:n annoksella leikkaukseen sopimattoman, edenneen, uusiutuneen tai etäpesäkkeisen ruokatorven levyepiteelikarsinooman (OSCC) hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa avoimessa tutkimuksessa (ONO-4538-24/CA209473). Tutkimukseen osallistui aikuisia (20-vuotiaita tai vanhempia) potilaita, joiden sairaus oli refraktaari vähintään yhdelle fluoropyrimidiini- ja platinapohjaiselle yhdistelmähoidolle tai jotka eivät sietäneet vähintään yhtä fluoropyrimidiini- ja platinapohjaista yhdistelmähoidoa. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasosta riippumatta. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden sairaus oli taksaanihoidolle refraktaari tai jotka eivät sietäneet taksaanihoitoa, joilla oli oireisia tai hoitoa vaativia aivometastaaseja, aktiivinen autoimmuunisairaus, systeemistä immuunisuppressiota vaativa tila tai joilla oli kasvaimen havaittavaa invaasiota ruokatorven lähellä oleviin elimiin (esim. aorttaan tai hengitysteihin).

Kaikkiaan 419 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko nivolumabia 240 mg laskimoon 30 minuutin ajan joka toinen viikko (n = 210) tai tutkijan valitsemaa taksaanisolunsalpaajahoitoa: joko dosetakselia (n = 65) 75 mg/m² laskimoon joka kolmas viikko tai paklitakselia (n = 144) 100 mg/m² laskimoon kerran viikossa kuuden viikon ajan, mitä seurasi yhden viikon tauko. Satunnaistaminen stratifioitiin sijainnin (Japani vs. muu maailma), metastaaseja sisältävien elinten lukumäärän (≤ 1 vs. ≥ 2) ja kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen (≥ 1 % vs. < 1 % tai määrittämätön) mukaan. Hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen saakka tutkijan RECIST 1.1 -kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan tai kunnes ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta. Kasvaimet arvioitiin 6 viikon välein 1 vuoden ajan ja tämän jälkeen 12 viikon välein. Hoito tutkijan arvioiman taudin etenemisen jälkeen sallittiin nivolumabia saaville potilaille, jos sairaus ei edennyt nopeasti, jos hoidosta oli tutkijan arvion mukaan hyötyä potilaalle, jos potilas sietä hoitoa, jos potilaan toimintakyky oli vakaa ja jos hoito taudin etenemisen jälkeen ei viivyttäisi mahdollisia toimenpiteitä, jotka liittyvät taudin etenemiseen liittyviin vakaviin komplikaatioihin (esim. aivometastaaseihin). Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli OS. Tärkeimmät toissijaiset tehokkuusmuuttujat olivat tutkijan arvioima ORR ja PFS. Ylimääräiset ennalta

määritellyt alaryhmäanalyysit tehokkuuden arvioimiseksi tehtiin etukäteen määritellyllä kasvaimen PD-L1-ilmentymistasolla 1 %. Kasvaimen PD-L1:n ilmentyminen määritettiin käyttämällä PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmää.

Kahden ryhmän lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 65 vuotta (vaihteluväli: 33–87), 53 % oli iältään ≥ 65 vuotta ja 10 % oli iältään ≥ 75 vuotta; 87 % oli miehiä, 96 % oli aasialaisia ja 4 % valkoihoisia. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (50 %) tai 1 (50 %).

Kun minimiseuranta-aika oli 17,6 kuukautta, tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevää hyötyä kokonaiselinajassa potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan tutkijan valitsemaa taksaanisolunsalpaajahoitoa. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 37 ja kuvassa 23.

Nivolumabiryhmässä potilaita kuoli enemmän ensimmäisen 2,5 kuukauden aikana (32/210, 15,2 %) kuin solunsalpaajahoitoryhmässä (15/209, 7,2 %). Mitään tiettyä varhaiseen kuolemaan liittyviä tekijöitä ei voitu tunnistaa.

Taulukko 37: Tulokset tehosta (ONO-4538-24/CA209473)

| | nivolumabi (n = 210) | tutkijan valinta (n = 209) |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|
| Kokonaiselinaika (OS)^a | | |
| Tapahtumat | 160 (76 %) | 173 (83 %) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^b | | 0,77 (0,62–0,96) |
| p-arvo ^c | | 0,0189 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) | 10,9 (9,2–13,3) | 8,4 (7,2–9,9) |
| Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus^{d,e} | 33 (19,3 %) | 34 (21,5 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (13,7–26,0) | (15,4–28,8) |
| Täydellinen vaste (CR) | 1 (0,6 %) | 2 (1,3 %) |
| Osittainen vaste (PR) | 32 (18,7 %) | 32 (20,3 %) |
| Stabiili tauti (SD) | 31 (18,1 %) | 65 (41,1 %) |
| Vasteen keston mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) | 6,9 (5,4–11,1) | 3,9 (2,8–4,2) |
| Etenemisvapaa elinaika^a | | |
| Tapahtumat | 187 (89 %) | 176 (84 %) |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) | 1,7 (1,5–2,7) | 3,4 (3,0–4,2) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^b | | 1,1 (0,9–1,3) |

^a Perustuen lähtöryhmien mukaiseen analyysiin (ITT).

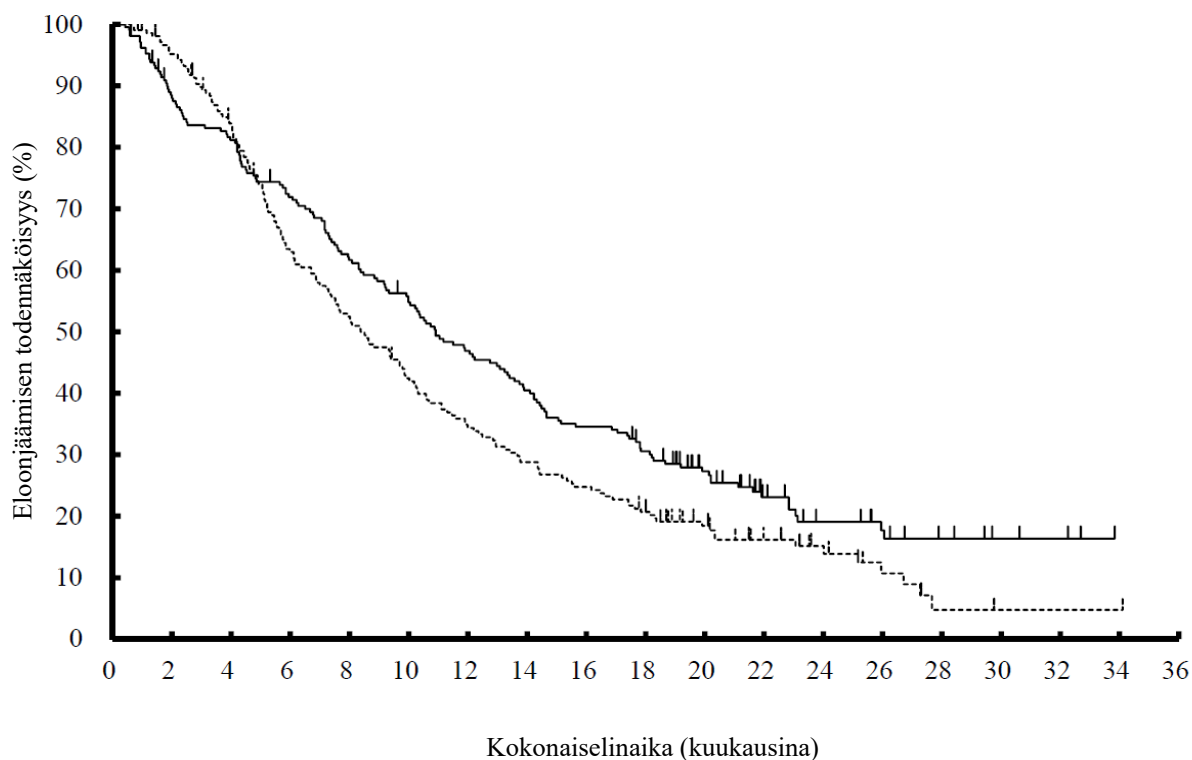
^b Perustuen ositettuun verrannollisten riskitiheyksien malliin.

^c Perustuen ositettuun log-rank-merkitsevyydestiin.

^d Perustuen RES-analyysiin (Response Evaluable Set); nivolumabiryhmässä n = 171 ja tutkijan valitseman hoidon ryhmässä n = 158.

^e Ei merkitsevä, p-arvo 0,6323.

Kuva 23: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (ONO-4538-24/CA209473)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi

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

Tutkijan valinta

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

———— Nivolumabi - - - - - Tutkijan valinta

419 potilaasta 48 %:lla kasvaimen PD-L1-ilmentymä oli ≥ 1 %. Lopuilla 52 %:lla potilaista kasvaimen PD-L1-ilmentymä oli < 1 %. PD-L1-positiivisen kasvaimen alaryhmässä kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,51–0,94) ja elinajan mediaani 10,9 kuukautta nivolumabiryhmässä ja 8,1 kuukautta tutkijan valitseman taksaanisolunsalpaajahoidon ryhmässä. PD-L1-negatiivisen kasvaimen ruokatorven levyepiteelikarsinoomaa sairastavien alaryhmässä riskitiheysuhde oli 0,84 (95 %:n luottamusväli: 0,62–1,14) ja elinajan mediaani 10,9 kuukautta nivolumabiryhmässä ja 9,3 kuukautta solunsalpaajahoitoryhmässä.

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus nivolumabista yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa vs. kemoterapia ja nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa vs. kemoterapia ensilinjan hoitona (CA209648)

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon sekä nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa avoimessa tutkimuksessa (CA209648). Tutkimukseen osallistui aikuisia potilaita (18-vuotiaita tai tätä vanhempia), joilla oli aiemmin hoitamaton, leikkaukseen soveltumaton, edennyt, uusiutunut tai etäpesäkkeinen ruokatorven levyepiteelikarsinooma (OSCC). Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1-statuksesta, ja kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen määritettiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla. Potilailla piti olla ruokatorven levyepiteelikarsinooma tai adenoskvamoosi karsinooma, jota ei voitu hoitaa kemosädehoidolla ja/tai leikkauksella. Aikaisempi liitännäishoitoa, esiliitännäishoitoa tai definitiivisenä hoitona annettu kemoterapia, sädehoito tai kemosädehoito sallittiin, jos se oli annettu osana parantavassa tarkoituksessa annettua hoitoa ennen tutkimukseen osallistumista. Potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli oireisia aivometastaaseja tai aktiivinen autoimmuunisairaus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja tai immunosuppressiivisiä lääkkeitä tai joilla oli suuri

riski verenvuodolle tai fistelille kasvaimen havaittavan invaasion ruokatorven kasvainta lähellä oleviin elimiin aiheuttamana, suljettiin pois tutkimuksesta. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvainsolujen PD-L1-statuksen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ tai määrittämätön), alueen (Itä-Aasia vs. muu Aasia vs. muu maailma), ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1) ja metastaaseja sisältävien elinten lukumäärän (≤ 1 vs. ≥ 2) mukaan.

Yhteensä 970 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa ($n = 325$), nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ($n = 321$) tai kemoterapiaa ($n = 324$). Näistä potilaista 473 potilaalla kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$; 158 potilaalla nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon ryhmässä, 158 potilaalla nivolumabi–kemoterapia-yhdistelmähoidon ryhmässä ja 157 potilaalla kemoterapiaryhmässä. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoryhmässä olleet potilaat saivat nivolumabia 3 mg/kg kahden viikon välein ja ipilimumabia 1 mg/kg kuuden viikon välein, ja nivolumabi–kemoterapia-yhdistelmähoitoryhmässä olleet potilaat saivat nivolumabia 240 mg kahden viikon välein päivinä 1 ja 15, fluorourasiilia 800 mg/m²/vrk laskimoon päivästä 1 päivään 5 (5 päivän ajan) ja sisplatiinia 80 mg/m² laskimoon päivänä 1 (4 viikon jaksosta). Kemoterapiaryhmässä olleet potilaat saivat fluorourasiilia 800 mg/m²/vrk laskimoon päivästä 1 päivään 5 (5 päivän ajan) ja sisplatiinia 80 mg/m² laskimoon päivänä 1 (4 viikon jaksosta). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai kunnes ilmeni ei-hyväsytävää toksisuutta tai enintään 24 kuukauden ajan. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoryhmän potilaat, jotka eivät jatkaneet yhdistelmähoitoa ipilimumabin aiheuttaman haittavaikutuksen takia, saivat jatkaa nivolumabi-monoterapiaa. Nivolumabi–kemoterapia-yhdistelmähoitoryhmän potilaat, joille joko fluorourasiilin ja/tai sisplatiinin anto keskeytettiin, saivat jatkaa muiden hoito-ohjelman lääkkeiden käyttöä.

Hoitoryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Potilasryhmässä, jossa kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$, iän mediaani oli 63 vuotta (vaihteluväli: 26–85), 8,2 % oli ≥ 75 -vuotiaita, 81,8 % oli miehiä, 73,1 % oli aasialaisia ja 23,3 % oli valkoihoisia. Potilaiden ruokatorven levyepiteelikarsinooma (98,9 %) tai adenoskvamoosi karsinooma (1,1 %) oli histologisesti vahvistettu. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (45,2 %) tai 1 (54,8 %).

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa vs. kemoterapia

Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat etenemismuuttujat elinaika (BICR:n arvioimana) ja kokonaiselinaika, jotka arvioitiin potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Toissijaiset päätetapahtumat ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaan olivat muun muassa kokonaiselinaika, etenemismuuttujat elinaika (BICR:n arvioimana) ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (BICR:n arvioimana) kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Kasvaimet arvioitiin RECIST v1.1 -kriteerien mukaan joka 6. viikko viikkoon 48 asti, viikko 48 mukaan lukien, ja sen jälkeen joka 12. viikko.

Kokonaiselinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä analyysissä, kun seuranta-aika oli vähintään 13,1 kuukautta, olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 38.

Taulukko 38: Tulokset tehosta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli $\geq 1\%$ (CA209648)

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 158) | kemoterapia ^a (n = 157) |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Kokonaiselinaika | | |
| Tapahtumat | 106 (67,1 %) | 121 (77,1 %) |
| Riskitiheysuhde (98,6 %:n luottamusväli) ^b | | 0,64 (0,46–0,90) |
| p-arvo ^c | | 0,0010 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 13,70 (11,24–17,02) | 9,07 (7,69–9,95) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d | 57,1 (49,0–64,4) | 37,1 (29,2–44,9) |

| | nivolumabi + ipilimumabi (n = 158) | kemoterapia^a (n = 157) |
|--|---|--|
| Etenemisvapaa elin aika^c | | |
| Tapahtumat | 123 (77,8 %) | 100 (63,7 %) |
| Riskitiheysuhde (98,5 %:n luottamusväli) ^b | | 1,02 (0,73–1,43) |
| p-arvo ^c | | 0,8958 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 4,04 (2,40–4,93) | 4,44 (2,89–5,82) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d | 26,4 (19,5–33,9) | 10,5 (4,7–18,8) |
| Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus, n (%)^e | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 56 (35,4) (28,0–43,4) | 31 (19,7) (13,8–26,8) |
| Täydellinen vaste | 28 (17,7) | 8 (5,1) |
| Osittainen vaste | 28 (17,7) | 23 (14,6) |
| Vasteen kesto^e | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 11,83 (7,10–27,43) | 5,68 (4,40–8,67) |
| Vaihteluväli | 1,4 ⁺ , 34,5 ⁺ | 1,4 ⁺ , 31,8 ⁺ |

^a Fluorourasiili ja sisplatiini.

^b Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

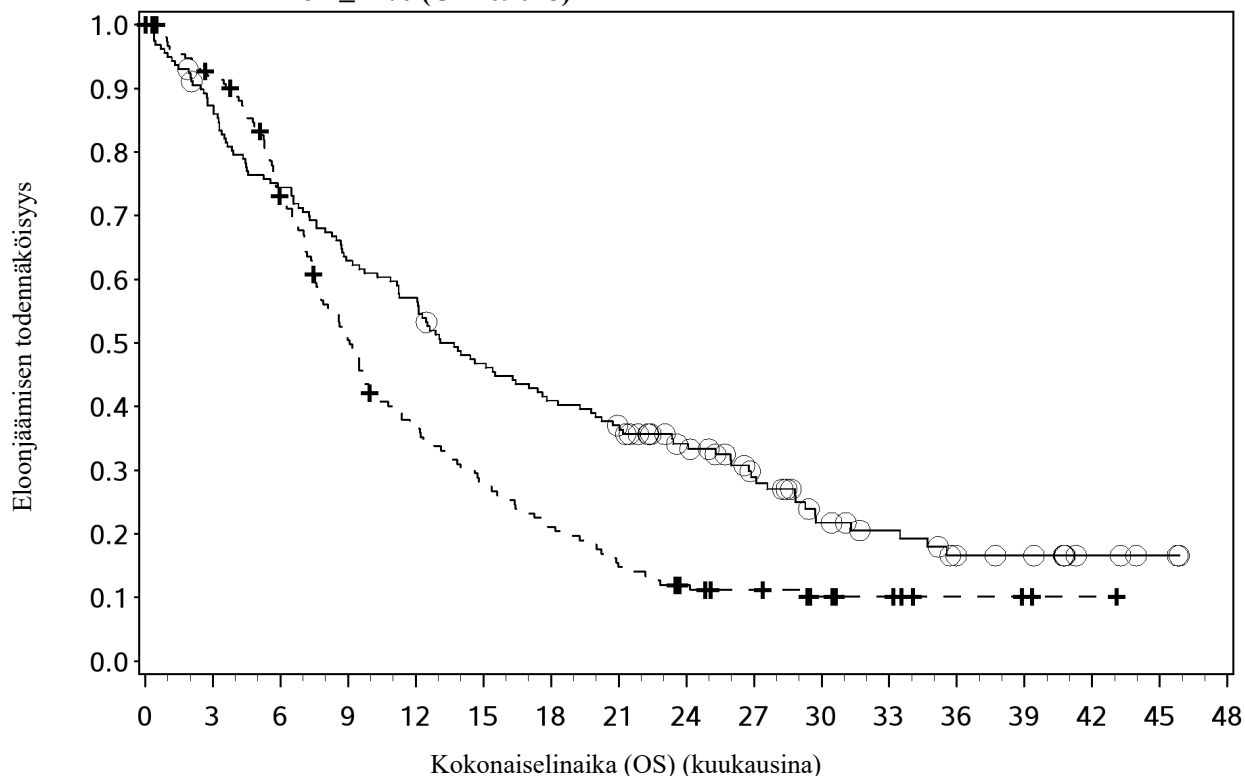
^c Perustuu stratifioituun kaksipuoliseen log-rank-merkitsevyydestiin.

^d Perustuu Kaplan–Meierin arvioihin.

^e BICR:n arvioimana.

Vähintään 20 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn päivitetyn deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä primaarianalyysin kanssa. Kokonaiselinajan mediaani oli 13,70 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 11,24–17,41) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 9,07 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,69–10,02) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 0,63; 95 %:n luottamusväli: 0,49–0,82). Etenemisvapaa elinajan mediaani oli 4,04 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,40–4,93) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 4,44 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,89–5,82) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 1,02; 95 %:n luottamusväli: 0,77–1,34). Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 35,4 % (95 %:n luottamusväli: 28,0–43,4) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 13,8–26,8) kemoterapiaa saaneilla. Kuvassa 24 esitetään Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta vähintään 20 kuukauden seuranta-ajalla.

Kuva 24: Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli $\geq 1\%$ (CA209648)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + ipilimumabi

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Kemoterapia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumabi + ipilimumabi (tapahtumia: 119/158), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 13,70 (11,24–17,41)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 130/157), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 9,07 (7,69–10,02)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 23.8.2021, seuranta-aika vähintään 20 kuukautta

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa vs. kemoterapia

Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat etenemisvapaa elinaika (BICR:n arvioimana) ja kokonaiselinaika potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Toissijaiset päätetapahtumat ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaan olivat muun muassa kokonaiselinaika, etenemisvapaa elinaika (BICR:n arvioimana) ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (BICR:n arvioimana) kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Kasvaimet arvioitiin RECIST v1.1-kriteerien mukaan joka 6. viikko viikkoon 48 asti, viikko 48 mukaan lukien, ja sen jälkeen joka 12. viikko.

Kokonaiselinajan ja etenemisvapaan elinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä analyysissä, kun seuranta aika oli vähintään 12,9 kuukautta, olevan tilastollisesti merkitsevästi parempia potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 39.

Taulukko 39: Tulokset tehosta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli ≥ 1 % (CA209648)

| | nivolumabi + kemoterapia (n = 158) | kemoterapia^a (n = 157) |
|---|---|--|
| Kokonaiselinaika | | |
| Tapahtumat | 98 (62,0 %) | 121 (77,1 %) |
| Riskitiheysuhde (99,5 %:n luottamusväli) ^b | | 0,54 (0,37–0,80) |
| p-arvo ^c | | < 0,0001 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 15,44 (11,93–19,52) | 9,07 (7,69–9,95) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d | 58,0 (49,8–65,3) | 37,1 (29,2–44,9) |
| Etenemisvapaa elinaika^e | | |
| Tapahtumat | 117 (74,1 %) | 100 (63,7 %) |
| Riskitiheysuhde (98,5 %:n luottamusväli) ^b | | 0,65 (0,46–0,92) |
| p-arvo ^c | | 0,0023 |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 6,93 (5,68–8,34) | 4,44 (2,89–5,82) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla ^d | 25,4 (18,2–33,2) | 10,5 (4,7–18,8) |
| Kokonaisvaste, n (%)^e | | |
| (95 %:n luottamusväli) | 84 (53,2) (45,1–61,1) | 31 (19,7) (13,8–26,8) |
| Täydellinen vaste | 26 (16,5) | 8 (5,1) |
| Osittainen vaste | 58 (36,7) | 23 (14,6) |
| Vasteen kesto^e | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^d | 8,38 (6,90–12,35) | 5,68 (4,40–8,67) |
| Vaihteluväli | 1,4 ⁺ , 34,6 | 1,4 ⁺ , 31,8 ⁺ |

^a Fluorourasiili ja sisplatiini.

^b Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

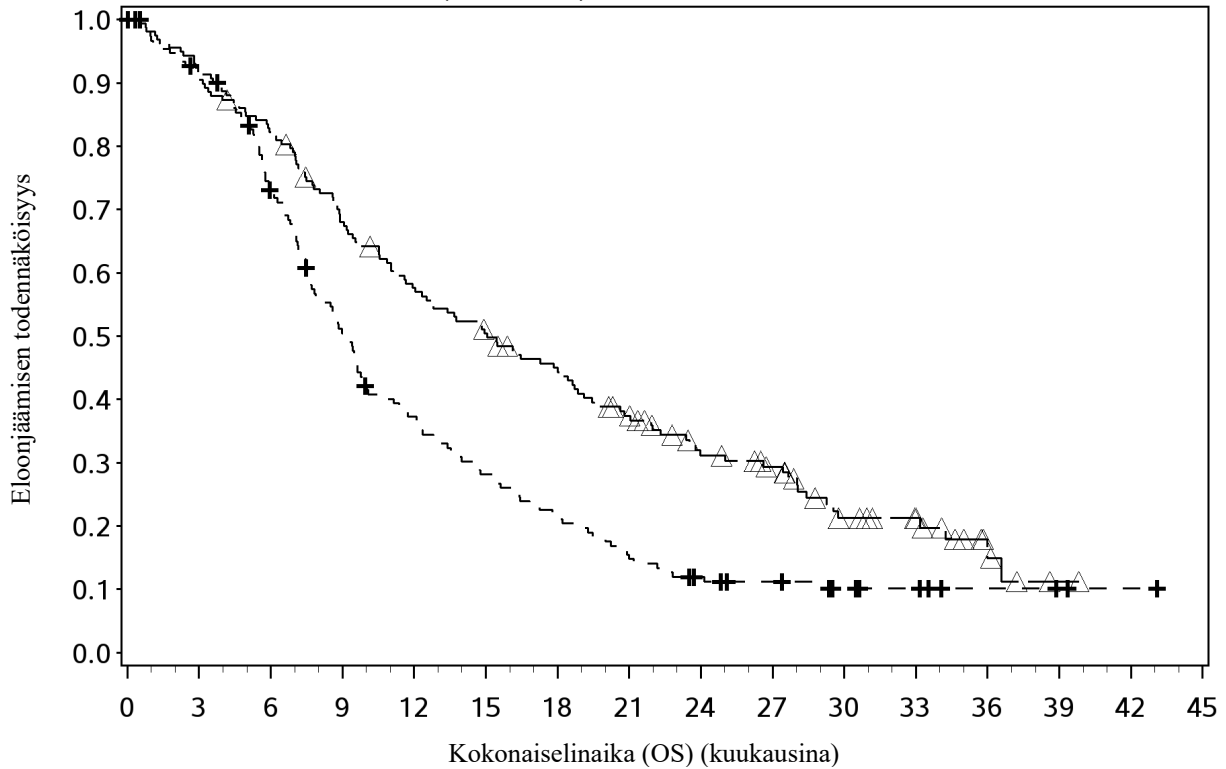
^c Perustuu stratifioituun kaksipuoliseen log-rank-merkitsevyydestiin.

^d Perustuu Kaplan–Meierin arvioihin.

^e BICR:n arvioimana.

Vähintään 20 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn päivitetyn deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä primaarianalyysin kanssa. Kokonaiselinajan mediaani oli 15,05 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 11,93–18,63) nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 9,07 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,69, 10,02) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 0,59; 95 %:n luottamusväli: 0,46, 0,76). Etenemisvapaa elinajan mediaani oli 6,93 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,68–8,35) nivolumabin ja kemoterapia yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 4,44 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,89–5,82) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheysuhde = 0,66; 95 %:n luottamusväli: 0,50–0,87). Objektivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 53,2 % (95 %:n luottamusväli: 45,1–61,1) nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla vs. 19,7 % (95 %:n luottamusväli: 13,8–26,8) kemoterapiaa saaneilla. Kuvissa 25 ja 26 esitetään Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta ja etenemisvapaasta elinajasta vähintään 20 kuukauden seuranta-ajalla.

Kuva 25: Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli $\geq 1\%$ (CA209648)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Kemoterapia

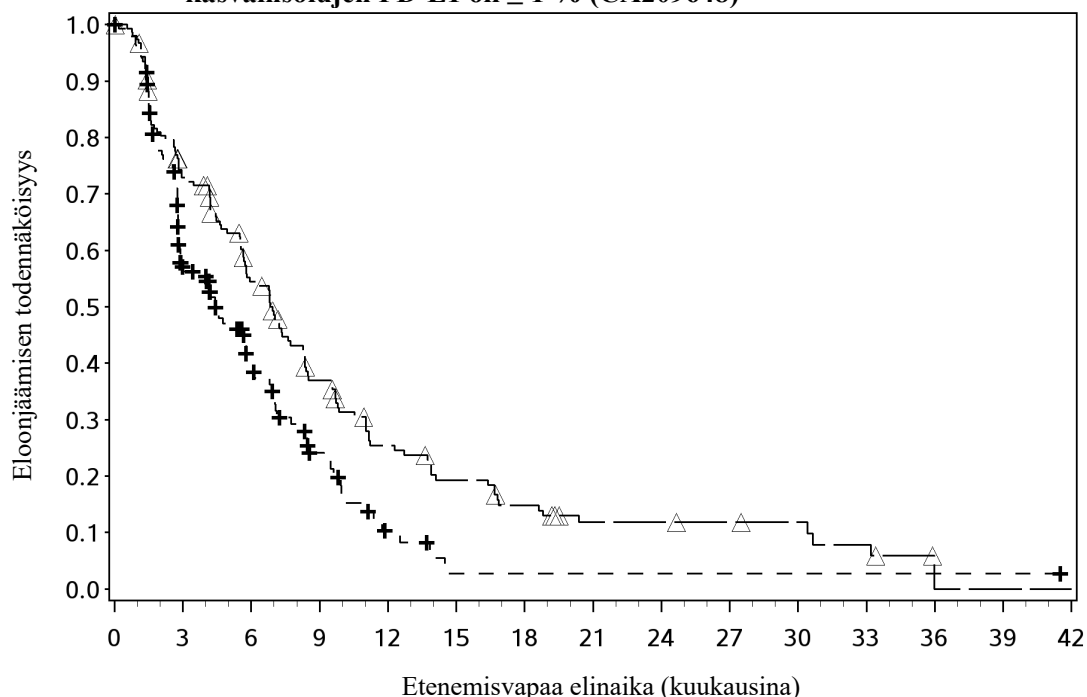
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 118/158), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 15,05 (11,93–18,63)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 130/157), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 9,07 (7,69–10,02)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 23.8.2021, seuranta-aika vähintään 20 kuukautta

Kuva 26: Kaplan–Meier-kuvaajat etenemisvapaasta elinajasta potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 oli $\geq 1\%$ (CA209648)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Kemoterapia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 123/158), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 6,93 (5,65–8,35)

---+--- Kemoterapia (tapahtumia: 101/157), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 4,44 (2,89–5,82)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaankohtaan 23.8.2021, seuranta-aika vähintään 20 kuukautta

Ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoito

Nivolumabi-monoterapian turvallisuutta ja tehoa ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (CA209577). Tutkimukseen osallistui aikuispotilaita, jotka olivat saaneet kemosädehoitoa (CRT), minkä jälkeen syöpä oli täydellisesti kirurgisesti resekoitu satunnaistamista edeltävien 16 viikon aikana, ja joilla oli patologista jäännöstautia tutkijan vahvistamana, vähintään ypN1 tai ypT1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden lähtötason toimintakykyluokka oli ≥ 2 , jotka eivät saaneet samanaikaista kemosädehoitoa ennen leikkausta, joilla oli kirurgisesti poistettavissa oleva IV asteen syöpä, aktiivinen autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiota vaativa tila. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen kasvaimen PD-L1:n ilmentymistasosta riippumatta.

Yhteensä 794 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko nivolumabia 240 mg (n = 532) tai lumelääkettä (n = 262). Potilaille annettiin nivolumabia laskimoon 30 minuutin kuluessa 2 viikon välein 16 viikon ajan, minkä jälkeen 480 mg infusoituna 30 minuutin kuluessa 4 viikon välein viikosta 17 alkaen. Potilaille annettiin lumelääkettä 30 minuutin kuluessa samalla antoaikataululla kuin nivolumabia. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvaimen PD-L1-statuksen ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ tai määrittämätön tai ei arvioitavissa), patologisen imusolmukestatuksen (positiivinen \geq ypN1 vs. negatiivinen ypN0) ja histologian (levyepiteeliperäinen vs. adenokarsinooma) mukaan. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus uusiutui, ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai yhteensä enintään 1 vuoden ajan. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli tautivapaa elossaoloaika (disease-free survival (DFS)) tutkijan arvioimana. Se määriteltiin ajaksi satunnaistamispäivämäärän ja

jommankumman seuraavan päivämäärän välillä sen mukaan, kumpi tapahtui ensimmäisenä: ensimmäinen uusiutuminen (paikallinen, alueellinen tai etäinen uusiutuminen alkuperäisen resektiokohdan ulkopuolella) tai kuolema mistä tahansa syystä. Hoidon aikana potilaat kuvannettiin kasvainten uusiutumisen varalta 12 viikon välein 2 vuoden ajan, ja vuosien 3–5 ajan tehtiin vähintään yksi kuvaus 6–12 kuukauden välein.

Ryhmien lähtötason ominaisuudet olivat tasapainossa. Iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 26–86), ja 36 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 5 % ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (82 %) ja miehiä (85 %). Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (58 %) tai 1 (42 %).

Tautivapaan elossaoloajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä välianalyysissä (seuranta-aika vähintään 6,2 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 24,4 kuukautta) olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan nivolumabia, verrattuna potilaisiin, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä. Tautivapaan elossaoloajan mediaani tutkijan määrittämänä oli 22,41 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 16,62–34,00) nivolumabia saaneilla ja 11,04 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,34–14,32) lumelääkettä saaneilla; riskitiheysuhde 0,69 (96,4 %:n luottamusväli: 0,56–0,86); p-arvo < 0,0003. Tautivapaan elossaoloajan primaarianalyysiin sisältyi uuden syöpähoidon sensurointi. Tautivapaan elossaoloajan sensuroidut ja sensuroimattomat tulokset olivat uuden syöpähoidon osalta yhdenmukaiset. Tautivapaan elossaoloajan paraneminen vahvistettiin päivitettyssä deskriptiivisessä tautivapaan elossaoloajan analyysissä, jossa seuranta-aika oli vähintään 14 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 32,2 kuukautta. Tämän deskriptiivisen sekundaarianalyysin tehoa koskevat tulokset esitetään taulukossa 40 ja kuvassa 27.

Taulukko 40: Tulokset tehosta (CA209577)

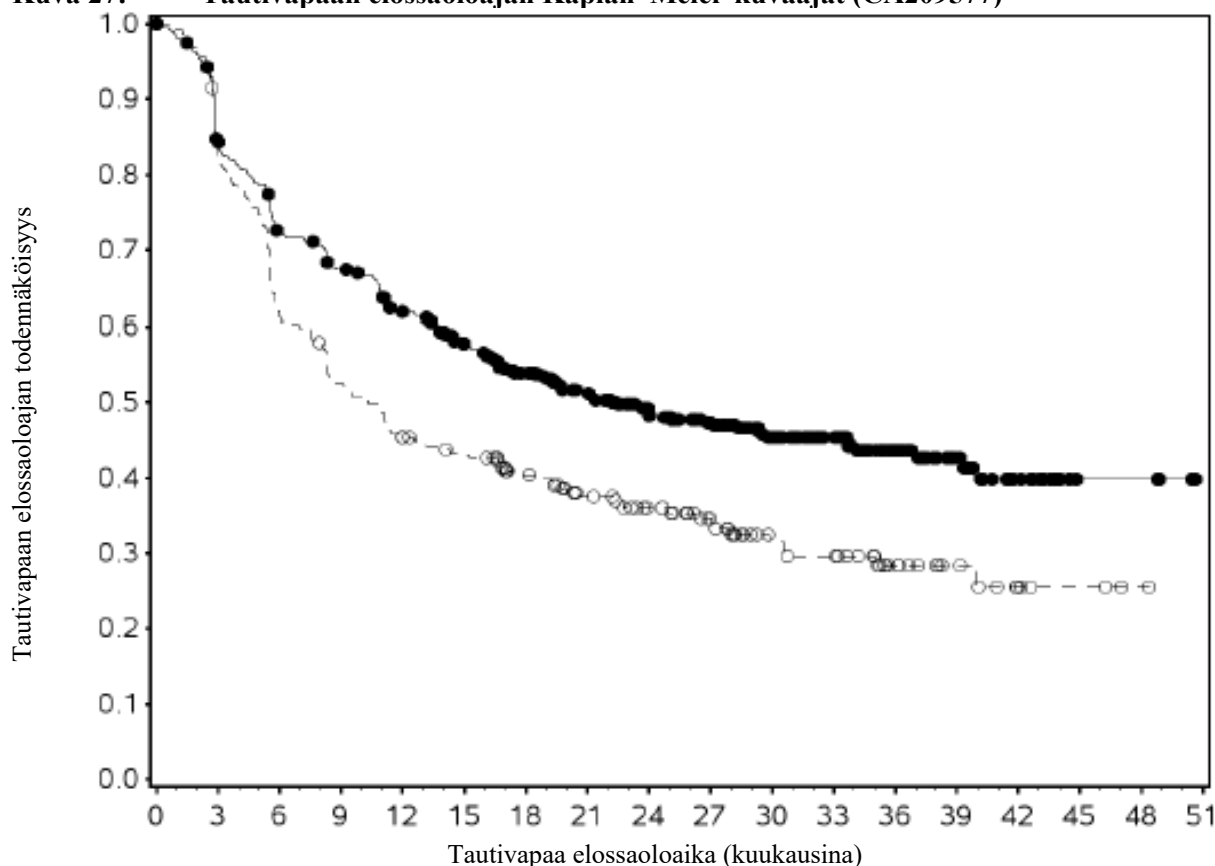
| | nivolumabi (n = 532) | lumelääke (n = 262) |
|--|-------------------------|------------------------|
| Tautivapaa elossaoloaika^a seuranta-ajan ollessa vähintään 14 kuukautta^c | | |
| Tapahtumia (%) | 268 (50) | 171 (65) |
| Riskitiheysuhde (95 %:n luottamusväli) ^b | 0,67 (0,55–0,81) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukautta) | 22,4 (17,0–33,6) | 10,4 (8,3–13,9) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 6 kuukauden kohdalla | 72,6 (68,5–76,3) | 61,5 (55,3–67,1) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 61,8 (57,4–65,8) | 45,5 (39,3–51,4) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 24 kuukauden kohdalla | 48,3 (43,7–52,8) | 36,0 (29,9–42,0) |

^a Perustuu kaikkiin satunnaistettuihin potilaisiin.

^b Perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^c Deskriptiivinen analyysi perustuu tietojen keruun katkaisujankohtaan 18.2.2021.

Kuva 27: Tautivapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvaajat (CA209577)



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi

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

Lumelääke

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

—■— Nivolumabi (tapahtumia: 268/532), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 22,41 (16,95–33,64)

---○--- Lumelääke (tapahtumia: 171/262), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 10,35 (8,31–13,93)

Perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 18.2.2021; seuranta-aika vähintään 14 kuukautta

Tautivapaan elossaoloajan hyöty oli riippumaton histologiasta ja PD-L1-ilmentymästä.

Mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinoma

Nivolumabin (240 mg joka toinen viikko tai 360 mg joka kolmas viikko) ja kemoterapian yhdistelmähoidon (nivolumabin annos ja annosaikataulu valittiin käytetyn kemoterapiahoidon mukaan, ks. alla) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa (CA209649). Tutkimukseen osallistui aikuispotilaita (18-vuotiaita tai tätä vanhempia), joilla oli aiemmin hoitamaton edennyt tai etäpesäkkeinen mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan (GEJ) tai ruokatorven adenokarsinoma, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa (mukaan lukien HER2:n estäjiä) ja joiden ECOG-toimintakykyluokan pisteet olivat 0 tai 1. Tutkimukseen otettiin potilaita riippumatta kasvainsolujen PD-L1-statuksesta, ja kasvainsolujen PD-L1-ilmentyminen määritettiin PD-L1 IHC 28–8 pharmDx -testausmenetelmän avulla. Potilaan kasvaimen PD-L1-status pisteytettiin retrospektiivisesti uudestaan CPS-pistemäärällä (Combined Positive Score) käyttäen PD-L1-värjätyjä satunnaistamiseen käytettyjä kasvainnäytteitä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden kasvainten tiedettiin olevan HER2-positiivisia, joiden lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli ≥ 2 , joilla oli hoitamattomia keskushermoston metastaaseja, aktiivinen, tiedossa oleva tai epäilty autoimmuunisairaus tai systeemistä immunosuppressiivista hoitoa vaativa tila. Yhteensä 643 potilasta, joiden HER2-statusta ei tiedetty (40,3 % tutkimuspopulaatiosta), otettiin mukaan tutkimukseen. Satunnaistaminen stratifioitiin kasvainsolujen PD-L1-statuksen (≥ 1 % vs. < 1 % tai määrittämätön),

alueen (Aasia vs. USA vs. muu maailma), ECOG-toimintakykyluokan (0 vs. 1) ja kemoterapiahoidon mukaan. Kemoterapia oli FOLFOX-hoitoa (fluorourasiili, leukovoriini ja oksaaliplatiini) tai CAPOX-hoitoa (kapesitabiini ja oksaaliplatiini).

Yhteensä 1581 potilasta satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia yhdessä kemoterapian kanssa tai kemoterapiaa. Näistä potilaista 955 potilaalla PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 ; 473 potilaalla nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon ryhmässä ja 482 potilaalla kemoterapiaryhmässä. Nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoidon ryhmän potilaat saivat jompaakumpaa hoitoa: nivolumabi 240 mg laskimoon annosteltuna infuusiona 30 minuutin kuluessa yhdessä FOLFOX-hoidon kanssa (oksaaliplatiini 85 mg/m², leukovoriini 400 mg/m² ja fluorourasiili 400 mg/m² laskimoon annosteltuna päivänä 1 ja fluorourasiili 1200 mg/m² laskimoon annosteltuna jatkuvana infuusiona 24 tunnin kuluessa päivittäin tai paikallisten ohjeiden mukaisesti päivinä 1 ja 2) joka toinen viikko; tai nivolumabi 360 mg laskimoon annosteltuna infuusiona 30 minuutin kuluessa yhdessä CAPOX-hoidon kanssa (oksaaliplatiini 130 mg/m² laskimoon annosteltuna päivänä 1 ja kapesitabiini 1000 mg/m² suun kautta annosteltuna kahdesti päivässä päivinä 1–14) joka kolmas viikko. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai enintään 24 kuukauden ajan ainoastaan nivolumabilla. Nivolumabia ja kemoterapiaa saaneille potilaille, joiden kemoterapiaa ei jatkettu, voitiin antaa nivolumabi-monoterapiaa 240 mg joka toinen viikko, 360 mg joka kolmas viikko tai 480 mg joka neljäs viikko enintään 24 kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen. Kasvaimet arvioitiin joka kuudes viikko enintään viikkoon 48 asti, viikko 48 mukaan lukien, ja tämän jälkeen joka 12. viikko.

Hoitoryhmien lähtötason ominaisuudet olivat pääosin tasapainossa. Potilasryhmässä, jossa PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 , iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli: 18–90), 11 % oli ≥ 75 -vuotiaita, 71 % oli miehiä, 25 % oli aasialaisia ja 69 % oli valkoihoisia. Lähtötason ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (42 %) tai 1 (58 %). Kasvaimet sijaitsivat mahalaukussa (70 %), ruokatorvi-mahalaukkurajalla (18 %) ja ruokatorvessa (12 %).

Ensisijaiset tehokkuusmuuttujat olivat etenemisvapaa elinaika (BICR:n arvioimana) ja kokonaiselinaika, jotka arvioidaan potilailla, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 PD-L1 IHC 28–8 pharmDX -testausmenetelmän mukaan. Toissijaiset päätetapahtumat ennalta määritellyn hierarkkisen testausjärjestyksen mukaan olivat kokonaiselinaika potilailla, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 1 , ja kaikilla satunnaistetuilla potilailla; muita päätetapahtumia olivat muun muassa objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus (BICR:n arvioimana) potilailla, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 , ja kaikilla satunnaistetuilla potilailla. Kokonaiselinajan ja etenemisvapaan elinajan osoitettiin primaarisessa ennalta määritetyssä analyysissä, kun seuranta aika oli vähintään 12,1 kuukautta, olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi potilailla, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 . Kokonaiselinajan mediaani oli 14,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 13,1–16,2) nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla ja 11,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 10,0–12,1) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheyssuhde = 0,71; 98,4 %:n luottamusväli: 0,59–0,86; p-arvo < 0,0001). Etenemisvapaan elinajan mediaani oli 7,69 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,03–9,17) nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla ja 6,05 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,55–6,90) kemoterapiaa saaneilla (riskitiheyssuhde = 0,68; 98 %:n luottamusväli: 0,56–0,81; p-arvo < 0,0001). Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 60 % (95 %:n luottamusväli: 55–65) nivolumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa saaneilla ja 45 % (95 %:n luottamusväli: 40–50) kemoterapiaa saaneilla.

Vähintään 19,4 kuukauden seuranta-ajan jälkeen tehdyn päivitetyn deskriptiivisen analyysin mukaiset kokonaiselinajan tulokset olivat yhteneviä primaarianalyysin kanssa. Tulokset tehosta esitetään taulukossa 41 sekä kuvissa 28 ja 29.

Taulukko 41: Tulokset tehosta potilailla, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5 (CA209649)

| | nivolumabi + kemoterapia (n = 473) | kemoterapia (n = 482) |
|--|---|----------------------------------|
| Seuranta-aika vähintään 19,4 kuukautta ^a | | |
| Kokonaiselinaika | | |
| Tapahtumat | 344 (73 %) | 397 (82 %) |
| Riskitehyyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^b | 0,69 (0,60–0,81) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^c | 14,4 (13,1–16,3) | 11,1 (10,0–12,1) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 57,3 (52,6–61,6) | 46,4 (41,8–50,8) |
| Etenemisvapaa elinaika^d | | |
| Tapahtumat | 342 (72,3 %) | 366 (75,9 %) |
| Riskitehyyssuhde (95 %:n luottamusväli) ^b | 0,68 (0,59–0,79) | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^c | 8,31 (7,03–9,26) | 6,05 (5,55–6,90) |
| Osuus (95 %:n luottamusväli) 12 kuukauden kohdalla | 36,3 (31,7–41,0) | 21,9 (17,8–26,1) |
| Objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus, n^{d,e} | 227/378 (60 %) | 176/390 (45 %) |
| (95 %:n luottamusväli) | (54,9–65,0) | (40,1–50,2) |
| Täydellinen vaste | 12,2 % | 6,7 % |
| Osittainen vaste | 47,9 % | 38,5 % |
| Vasteen kesto^{d,e} | | |
| Mediaani (95 %:n luottamusväli) (kuukausina) ^c | 9,69 (8,25–12,22) | 6,97 (5,62–7,85) |

^a Deskriptiivinen analyysi perustuu tietojen keruun katkaisuaikakohtaan 4.1.2021.

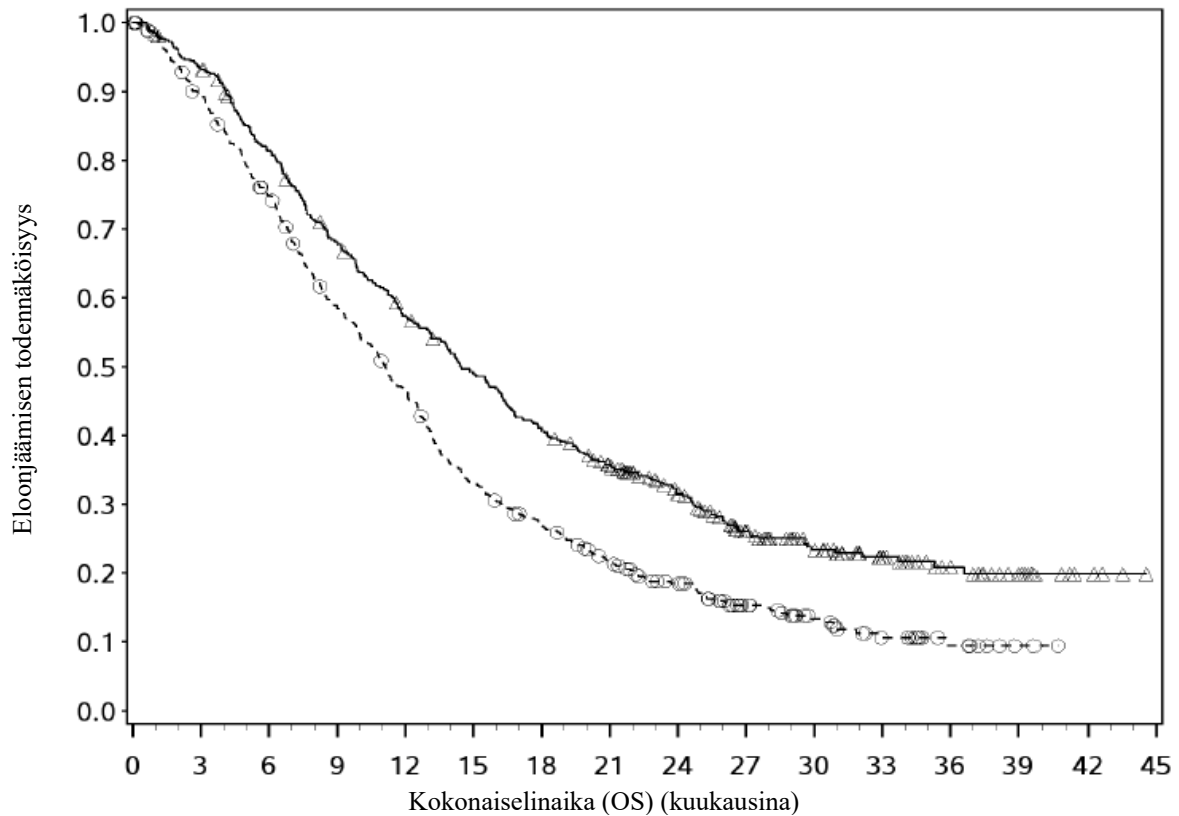
^b Perustuu stratifioituun pitkään Coxin suhteellisen vaaran malliin.

^c Kaplan–Meierarvio.

^d BICR:n vahvistama.

^e Perustuu potilaisiin, joiden tauti oli mitattavissa lähtötasolla.

Kuva 28: Kokonaiselinajan Kaplan–Meier kuvaaja (CA209649); potilaat, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Kemoterapia

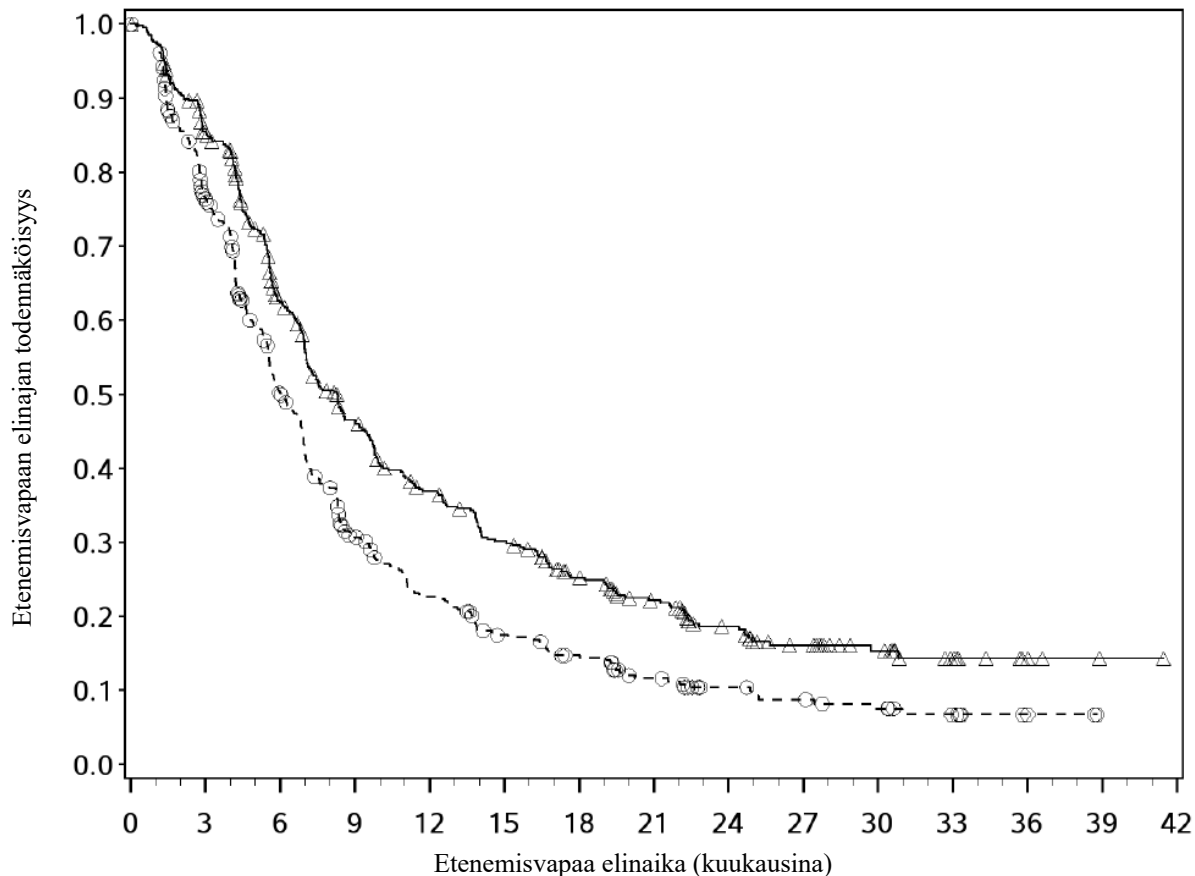
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 344/473), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 14,42 (13,14–16,26)

---○--- Kemoterapia (tapahtumia: 397/482), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 11,10 (10,02–12,09)

Seuranta-aika vähintään 19,4 kuukautta

Kuva 29: Etenemisvapaan elinajan Kaplan–Meier kuvaaja (CA209649); potilaat, joiden PD-L1:n CPS-pistemäärä oli ≥ 5



Riskissä olevien määrä

Nivolumabi + kemoterapia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Kemoterapia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumabi + kemoterapia (tapahtumia: 342/473), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 8,31 (7,03–9,26)

---○--- Kemoterapia (tapahtumia: 397/482), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 6,05 (5,55–6,90)

Seuranta-aika vähintään 19,4 kuukautta

Pediatriiset potilaat

Avoin vaiheen 1/2 tutkimus (CA209070)

CA209070-tutkimus oli avoin vaiheen 1/2 yksihaarainen annoksen varmistus- ja laajennustutkimus, jossa nivolumabia tutkittiin ainoana lääkkeenä ja yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton kiinteä tai hematologinen kasvain, mukaan lukien neuroblastooma, osteosarkooma, rhabdomyosarkooma, Ewingin sarkooma, edennyt melanooma, klassinen Hodgkinin lymfooma ja non-Hodgkin-lymfooma (NHL). Hoidetuista 126 potilaasta 97 oli pediatria potilaita (12 kuukauden ikäisistä < 18-vuotiaisiin). Näistä 97 pediatriasta potilaasta 64 sai nivolumabi-monoterapiaa (3 mg/kg annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon joka toinen viikko) ja 33 sai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (nivolumabia 1 mg/kg tai 3 mg/kg annosteltuna 60 minuutin kuluessa laskimoon yhdessä ipilimumabiannoksen 1 mg/kg kanssa, joka annosteltiin 90 minuutin kuluessa laskimoon, joka kolmas viikko ensimmäiset neljä annosta, minkä jälkeen nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg joka toinen viikko). Potilaat saivat joko nivolumabi-monoterapiaa kaksi annosta (mediaani, vaihteluväli: 1–89) tai nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa kaksi annosta (mediaani, vaihteluväli: 1–24). Tärkeimmät

ensisijaiset muuttajat olivat turvallisuus, siedettävyys ja kasvaimen kohdistuva estovaikutus arvioituna deskriptiivisillä objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudella ja kokonaiselinajalla.

Nivolumabi-monoterapiaa saaneista 64 pediatriisesta potilaasta 60 potilaan vaste oli arvioitavissa (melanooma $n = 1$, kiinteitä kasvaimia $n = 47$ ja hematologisia kasvaimia $n = 12$). Niillä 48 pediatriisella potilaalla, joilla oli melanooma tai kiinteitä kasvaimia ja joiden vaste oli arvioitavissa, ei havaittu objektiivisia vasteita. Niillä 12 pediatriisella potilaalla, joilla oli hematologisia kasvaimia ja joiden vaste oli arvioitavissa, objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuus oli 25,0 % (95 %:n luottamusväli: 5,5–57,2), mukaan lukien yksi täydellinen vaste klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneella ja kaksi osittaista vastetta, joista toinen klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastaneella ja toinen non-Hodgkin-lymfoomaa sairastaneella. Näiden nivolumabi-monoterapiaa saaneiden 64 pediatriisen potilaan deskriptiivisissä analyyseissä kokonaiselinajan mediaani oli 6,67 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,98–NA), 6,14 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,39–24,67) potilailla, joilla oli melanooma tai kiinteitä kasvaimia, eikä sitä saavutettu potilailla, joilla oli hematologisia kasvaimia.

Niillä 30 pediatriisella potilaalla, jotka saivat nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa (vain muita kiinteitä kasvaimia kuin melanooma) ja joiden vaste oli arvioitavissa, ei havaittu objektiivisia vasteita. Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla 33 pediatriisella potilaalla kokonaiselinajan mediaani oli 8,25 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,45–16,95) deskriptiivisessä analyysissä.

Avoin vaiheen 1b/2 tutkimus (CA209908)

CA209908-tutkimus oli avoin, sekventiaalisten hoitoryhminen, vaiheen 1b/2 kliininen tutkimus nivolumabi-monoterapiasta ja nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidosta pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuispotilailla, joilla oli korkean asteen primaarinen keskushermoston syöpä, mukaan lukien diffuusi sisäinen aivosillan gliooma (DIPG), korkean asteen gliooma, medulloblastooma, ependymooma ja muut korkean asteen keskushermoston syövän uusiutuneet alatyypit (esim. pineoblastooma, epätyypillinen teratoidi-rhabdoidikasvain ja keskushermoston embryonaaliset kasvaimet). Tutkimukseen otetuista 151 pediatriisesta potilaasta (≥ 6 kuukauden ikäisistä < 18 -vuotiaisiin) 77:ää hoidettiin nivolumabi-monoterapialla (3 mg/kg joka toinen viikko) ja 74:ää hoidettiin nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla (3 mg/kg nivolumabia, minkä jälkeen 1 mg/kg ipilimumabia joka kolmas viikko 4 annoksen ajan, minkä jälkeen nivolumabi-monoterapiaa 3 mg/kg joka toinen viikko). Ensisijaiset tehokkuusmuuttajat olivat kokonaiselinaika DIPG-kohortissa ja etenemisvapaa elinaika tutkijan arvioimana RANO-kriteerien mukaan kaikissa muissa kasvaintyypeissä. Kokonaiselinajan mediaani DIPG-kohortissa oli 10,97 kuukautta (80 %:n luottamusväli: 9,92–12,16) nivolumabi-monoterapialla hoidetuilla potilailla ja 10,50 kuukautta (80 %:n luottamusväli: 9,10–12,32) nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla hoidetuilla potilailla. Kaikkien muiden tutkimuksessa tutkittujen pediatriisten keskushermoston kasvaintyyppien osalta etenemisvapaan elinajan mediaani vaihteli 1,23 kuukaudesta 2,35 kuukauteen nivolumabi-monoterapialla hoidetuilla potilailla ja 1,45 kuukaudesta 3,09 kuukauteen nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidolla hoidetuilla potilailla. Tutkimuksessa ei havaittu objektiivisia vasteita, paitsi yhdellä ependymoomaa sairastavalla, nivolumabi-monoterapialla hoidetulla potilaalla, joka sai osittaisen vasteen. CA209908-tutkimuksessa havaitut tulokset kokonaiselinajassa, etenemisvapaassa elinajassa ja objektiivisen vasteen saavuttaneiden osuudessa eivät näytä antavan viitteitä kliinisesti merkittävästä edusta verrattuna siihen, mitä tällaisilta potilaspopulaatioilta voidaan muuten odottaa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset nivolumabin käytöstä pahanlaatuisten imukudoskasvainten hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Turvallisuus ja tehokkuus iäkkäillä potilailla

Kaikkiaan iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja nuorempien (< 65 vuotta) potilaiden välillä ei raportoitu olleen turvallisuus- eikä tehokkuuseroja. Yli 75-vuotiaista ja sitä vanhemmista pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastavista potilaista, potilaista, jotka ovat saaneet nivolumabia liitännäishoitona melanoomaan, sekä potilaista, jotka ovat saaneet nivolumabia liitännäishoitona ruokatorvisyöpään tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpään, on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida

tehdä. 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavista potilaista on niin vähän tietoa, ettei ryhmää koskevia johtopäätöksiä voida tehdä. Tiedot keuhkopussin pahanlaatuista mesoteliomaa sairastavista potilaista osoittavat, että 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla on enemmän vakavia haittavaikutuksia (68 %) kuin kaikilla nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla (54 %) ja että tässä potilasryhmässä lääkitys keskeytään haittavaikutuksen takia useammin (35 %) kuin nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä yleisesti (28 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Nivolumabi-monoterapia

Nivolumabin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 0,1–10 mg/kg.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella nivolumabin puhdistuman geometrinen keskiarvo oli 7,9 ml/h, terminaalinen puoliintumisaika 25,0 vuorokautta ja vakaan tilan altistuksen keskiarvo, kun nivolumabia annosteltiin 3 mg/kg joka toinen viikko, 86,6 mikrog/ml.

Nivolumabin puhdistuma klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla oli noin 32 % vähäisempi kuin ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla. Nivolumabin lähtötason puhdistuma oli sitä melanooman liitännäishoitona saavilla potilailla noin 40 % vähäisempi ja vakaan tilan puhdistuma noin 20 % vähäisempi kuin potilailla, jotka saivat nivolumabia edenneen melanooman hoitoon. Saatavilla olevien turvallisuustietojen valossa puhdistumien vähentyminen ei ollut kliinisesti merkittävää.

Nivolumabin aineenvaihduntareittiä ei ole selvitetty. Nivolumabin odotetaan hajoavan kataboliareittien kautta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi samaan tapaan kuin endogeeninen IgG.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa

Kun nivolumabia annettiin 1 mg/kg yhdistelmähoitona ipilimumabin 3 mg/kg kanssa, nivolumabin puhdistuma kasvoi 29:llä prosentilla ja ipilimumabin 9:llä prosentilla, mitä ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä. Kun nivolumabia annettiin 3 mg/kg yhdistelmähoitona ipilimumabin 1 mg/kg kanssa, nivolumabin puhdistuma kasvoi yhdellä prosentilla ja ipilimumabin puhdistuma väheni 1,5:llä prosentilla. Näitä ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

Yhdistelmähoidossa ipilimumabin kanssa nivolumabin puhdistuma kasvoi 20:lla prosentilla nivolumabin vasta-aineiden läsnäollessa ja ipilimumabin puhdistuma kasvoi 5,7:llä prosentilla ipilimumabin vasta-aineiden läsnäollessa. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa

Kun nivolumabia (360 mg joka kolmas viikko) annettiin yhdistelmähoitona ipilimumabin (1 mg/kg joka kuudes viikko) ja kahden kemoterapiajakson kanssa, nivolumabin puhdistuma vähentyi noin 10 %:lla ja ipilimumabin puhdistuma kasvoi noin 22 %:lla. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, sukupuoli, rotu, kiinteä kasvaintyyppi, kasvaimen koko tai maksan vajaatoiminta eivät näytä vaikuttavan nivolumabin puhdistumaan. Vaikka ECOG-luokka, lähtötason glomerulusten suodattumisnopeus (GFR), albumiini, paino ja lievä maksan vajaatoiminta vaikuttivat nivolumabin puhdistumaan, vaikutus ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriiset potilaat

Nivolumabi-monoterapiassa 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 50 kg painavien nuorten nivolumabialtistusten oletetaan vastaavan aikuispotilaiden vastaavia suositellulla annoksella. Painoon perustuvaa annostusta suositellaan 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg.

Nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidossa 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten nivolumabi- ja ipilimumabialtistusten oletetaan vastaavan aikuispotilaiden vastaavia suositellulla annoksella.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä (GFR < 90 ja ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), kohtalainen (GFR < 60 ja ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) tai vaikea (GFR < 30 ja ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Nivolumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tiedot munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian rajallisia, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tästä potilasryhmästä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta nivolumabin puhdistumaan potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (National Cancer Institutun maksan vajaatoiminnan kriteerien mukaisesti kokonaisbilirubiini $1,0-1,5 \times$ ULN tai ASAT > ULN; n = 92), potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali (kokonaisbilirubiini ja ASAT \leq ULN; n = 804). Nivolumabin puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien ja niiden potilaiden välillä, joiden maksa toimi normaalisti. Nivolumabin käyttöä kohtalaista (kokonaisbilirubiini > $1,5-3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiini > $3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) hoidossa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

PD-L1-signaaloinnin eston on hiirimalleissa todettu huonontavan sikiön sietämistä ja lisäävän sikiökuolemia. Nivolumabin vaikutusta pre- ja postnataaliseen kehitykseen arvioitiin apinoilla, joille annettiin nivolumabia 2 kertaa viikossa organogeneesin alusta ensimmäisellä raskauskolmanneksella synnytykseen asti. Altistus oli 8 tai 35 kertaa suurempi kuin on todettu käytettäessä kliinisesti 3 mg/kg nivolumabia (AUC-arvon perusteella). Kolmannesta raskauskolmanneksesta lähtien todettiin annoksen suuruudesta riippuvaa sikiökuolemien lisääntymistä sekä vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä.

Muut nivolumabihoitoa saaneiden naarasapinoiden jälkeläiset säilyivät hengissä suunniteltuun keskeytykseen saakka ilman hoitoon liittyviä kliinisiä merkkejä, normaalin kehityksen muutoksia, vaikutuksia elinten painoon, makro- tai mikroskooppisia patologisia muutoksia. Tulokset olivat kasvuindeksien sekä teratogeenisten, neurobehavioraalisten, immunologisten ja kliinispatologisten parametrien perusteella koko 6 kuukauden postnataalivaiheen ajan vastaavat kuin verrokkiryhmässä. Vaikutusmekanismin perusteella sikiön altistuminen nivolumabille voi kuitenkin lisätä immuunivälitteisten sairauksien tai normaalin immuunivasteen muutosten riskiä, ja PD-1-poistogeenisillä hiirillä on raportoitu esiintyneen immuunivälitteisiä sairauksia.

Nivolumabin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraattidihydraatti
Natriumkloridi
Mannitoli (E421)
Pentetiinihappo (dietyleenitriamiinipentaetikkahappo)
Polysorbaatti 80 (E433)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. OPDIVOa ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita lääkevalmisteita.

6.3 Kesto-aika

Avaamaton injektio-pullo

3 vuotta

Infuusion valmistamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys valmistamisajankohdan jälkeen on osoitettu seuraavasti (aikoihin on sisällytetty valmisteen antoaika):

| Infuusion valmistaminen | Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys | |
|--|--|--|
| | Säilytys 2–8 °C:ssa valolta suojattuna | Säilytys huoneenlämmössä (≤ 25 °C) ja huoneenvalossa |
| Laimentamaton tai laimennettu 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektio-liuoksella | 30 vrk | 24 tuntia (yhteensä 30 vuorokauden säilytyksestä) |
| Laimennettu 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektio-liuoksella | 7 päivää | 8 tuntia (yhteensä 7 päivän säilytyksestä) |

Valmistettu infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi riippumatta käytetystä laimentimesta. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 7:ää päivää 2–8 °C:ssa tai 8:aa tuntia (yhteensä 7 päivän säilytyksestä) huoneenlämmössä (≤ 25 °C). Infuusion valmistuksessa on toimittava aseptisesti (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattoman injektio-pullon voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa huoneenvalossa enintään 48 tunnin ajan.

Valmistetun infuusion säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

4 ml konsentraattia 10 ml:n injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päällystettyä butyylikumia) ja tummansininen irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektio-pullo.

10 ml konsentraattia 10 ml:n injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päällystettyä butyylikumia) ja harmaa irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektio-pullo.

12 ml konsentraattia 25 ml:n injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päällystettyä butyylikumia) ja sininen irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektio-pullo.

24 ml konsentraattia 25 ml:n injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (päällystettyä butyylikumia) ja matanpunainen irti napsautettava (flip-off) korkki (alumiinia). Pakkauksessa on 1 injektio-pullo.

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke käyttökuntoon noudattaen erityisesti aseptiikkaan liittyviä hyviä toimintatapoja.

Valmistaminen ja annostelu

Annoksen laskeminen

Potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen OPDIVO-konsentraattia.

Nivolumabi monoterapiana

Lääkäri määrää aikuispotilaalle annoksen 240 mg tai 480 mg painosta riippumatta käyttöaiheen mukaan (ks. kohta 4.2).

Melanooma (edennyt melanooma tai melanooman liitännäishoitona) nuorilla. Lääkäri määrää 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille vähintään 50 kg painaville nuorille annoksen 240 mg tai 480 mg. Lääkäri määrää 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg, annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella.

- Nivolumabin kokonaisannos milligrammoina = potilaan paino kiloina × lääkärin määräämä annos, mg/kg.
- Annoksen (ml) valmistamiseen tarvittava määrä OPDIVO-konsentraattia = nivolumabin kokonaisannos milligrammoina jaettuna kymmenellä (OPDIVO-konsentraatin vahvuus on 10 mg/ml).

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa

Lääkäri määrää potilaalle annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella (ks. edellä).

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman hoidossa

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa

Potilaalle määrätty annos voi perustua kehonpainoon (3 mg/kg) tai olla 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa ruokatorven levyepiteelikarsinooman hoidossa

Potilaalle määrätty annos on 240 mg tai 480 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooman hoidossa

Potilaalle määrätty annos on 360 mg tai 240 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa

Potilaalle määrätty annos on 240 mg tai 480 mg nivolumabia kehonpainosta riippumatta.

Infuusion valmistaminen

Muista toimia aseptisesti valmistaessasi infuusion.

OPDIVOn voi annostella laskimoon joko:

- laimentamatta, kun se on siirretty sopivalla steriilillä ruiskulla infuusiosäiliöön tai
- laimennettuna seuraavien ohjeiden mukaan:
 - Lopullisen infuusion pitoisuuden tulee olla 1–10 mg/ml.
 - Infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 160 ml:aa. Jos potilas painaa alle 40 kg, infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 4 ml:aa per potilaan yksi painokilo.

OPDIVO-konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko

- 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai
- 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.

VAIHE 1

- Tarkista onko OPDIVO-konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektiopulloa. OPDIVO-konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Hylkää injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäytyntä, tai sisältää muunlaisia hiukkasia kuin muutaman väriiltään läpinäkyvän tai vaalean hiukkasen.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä OPDIVO-konsentraattia.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, lasiseen tyhjiöpulloon tai liuospussiin (PVC:tä tai polyolefiinia).
- Laimenna tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta. Valmistamisen helpottamiseksi konsentraatin voi myös siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on oikea määrä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.
- Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Annostelu

OPDIVO-infusiota ei saa antaa laskimoon nopeana injektiona eikä boluksena.

Annostelee OPDIVO-infuusio laskimoon 30 tai 60 minuutin kuluessa annoksesta riippuen.

OPDIVO-infusiota ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita aineita. Käytä infuusiolle erillistä infuusioletkua.

Käytä infuusiolaitetta ja linjassa steriiliä, ei-pyrogeenistä, vähän proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

OPDIVO-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa: PVC-säiliöt ja polyolefiinisäiliöt, lasipullot, PVC-infuusiolaitteet ja linjasuodattimet, joiden polyeetterisulfonikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

Nivolumabin annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Hävittäminen

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. kesäkuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa OPDIVO on markkinoilla, terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden oletetaan määrävän tai käyttävän OPDIVO-infuusiota, on pääsy potilaskorttiin / on toimitettu potilaskortti.

- **Potilaskortin** on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:
- OPDIVO-hoito voi lisätä riskiä:
 - Immuunivälitteiseen keuhkotulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen paksusuolitulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen maksatulehdukseen
 - Immuunivälitteiseen munuaistulehdukseen ja munuaisten toimintahäiriöön
 - Immuunivälitteiseen umpierityshäiriöön
 - Immuunivälitteisiin ihohaittoihin
 - Muihin immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin.
- Turvallisuushuolen oireet ja löydökset ja milloin on hakeuduttava terveydenhuollon ammattilaisten hoitoon
- OPDIVO-infuusiota määräävien lääkäreiden yhteystiedot
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

| Kuvaus | Määräaika |
|---|-------------------------------|
| 1. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta ipilimumabin osuutta nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoon ja toksisuuteen voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toteutettava ja toimitettava tulokset toteuttamastaan satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa verrataan nivolumabi–ipilimumabi-yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta nivolumabi-monoterapiaan aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joilla on kohtalaisen/huonon ennusteen edennyt munuaiskarsinoma ja soveltuva PD-L1:n ilmentymistasojen skaala. Tutkimus on toteutettava sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti. | 31. lokakuuta 2024 |
| 2. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta nivolumabin tehoa aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän liitännäishoidossa voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava tiedot vaiheen III tutkimuksen CA209577 toisen välianalyysin mukaisesta kokonaiselinajasta sekä tiedot kokonaiselinajan lopullisesta analyysistä. | 30. syyskuuta 2024 mennessä |
| 3. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta nivolumabin tehoa aikuisten ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoidossa voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava tiedot kokonaiselinajasta vaiheen 3 tutkimuksen CA209816 kokonaiselinajan lopullisesta analyysistä. | 30. kesäkuuta 2025 mennessä |
| 4. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta nivolumabin tehoa aikuisten lihakseen tunkeutuvan uroteelikarsinooman liitännäishoidossa voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava tiedot vaiheen 3 tutkimuksen CA209274 toisen välianalyysin mukaisesta PD-L1 $\geq 1\%$ -populaation kokonaiselinajasta ja kokonaiselinajan lopullisesta analyysistä. | 31. joulukuuta 2027 mennessä |
| 5. Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta nivolumabin tehoa aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten asteen IIB tai IIC melanooman liitännäishoidossa voidaan selvittää tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava tiedot vaiheen III tutkimuksen CA20976K ensimmäisen välianalyysin mukaisesta kokonaiselinajasta. | 31. maaliskuuta 2029 mennessä |

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OPDIVO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
nivolumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.

Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg nivolumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg nivolumabia.

Yksi 12 ml:n injektiopullo sisältää 120 mg nivolumabia.

Yksi 24 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg nivolumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, natriumkloridi, mannitoli (E421), pentetiinihappo, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

40 mg/4 ml

100 mg/10 ml

120 mg/12 ml

240 mg/24 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1014/001 40 mg injektiopullo
EU/1/15/1014/002 100 mg injektiopullo
EU/1/15/1014/003 240 mg injektiopullo
EU/1/15/1014/004 120 mg injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

OPDIVO 10 mg/ml steriili konsentraatti
nivolumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.
Yksi 12 ml:n injektiopullo sisältää 120 mg nivolumabia.
Yksi 24 ml:n injektiopullo sisältää 240 mg nivolumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumsitraattidihydraatti, natriumkloridi, mannitoli (E421), pentetiinihappo, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
i.v.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1014/003 240 mg injektiopullo

EU/1/15/1014/004 120 mg injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

OPDIVO 10 mg/ml steriili konsentraatti
nivolumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

OPDIVO 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten nivolumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskortin mukana hoidon ajan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä OPDIVO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät OPDIVO-valmistetta
3. Miten OPDIVO-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. OPDIVO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä OPDIVO on ja mihin sitä käytetään

OPDIVO on lääke, jota käytetään:

- aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten edenneen melanooman (eräs ihosyövän tyyppi) hoitoon
- aikuisten sekä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten melanooman hoitoon kasvaimen täydellisen poistoleikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeistä hoitoa kutsutaan liitännäishoidoksi)
- aikuisten edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän (eräs keuhkosyöpätyyppi) hoitoon
- aikuisten ei-pienisoluisen keuhkosyövän (eräs keuhkosyöpätyyppi) hoitoon ennen poistoleikkausta (leikkausta edeltävää hoitoa kutsutaan esiliitännäishoidoksi)
- aikuisten keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman (eräs keuhkokalvoihin vaikuttava syöpätyyppi) hoitoon
- aikuisten edenneen munuaiskarsinooman (edennyt munuaissyöpä) hoitoon
- aikuisten klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon, kun lymfooma on uusiutunut aiempien hoitojen jälkeen tai hoidot eivät ole tehonneet siihen. Tällainen hoito on muun muassa autologinen kantasolujen siirto (omien verta tuottavien solujen siirto)
- aikuisten edenneen pään ja kaulan alueen syövän hoitoon
- aikuisten edenneen uroteelikarsinooman (virtsarakko- ja virtsatiesyöpä) hoitoon
- aikuisten uroteelikarsinooman hoitoon kasvaimen täydellisen poistoleikkauksen jälkeen
- aikuisten edenneen kolorektaalisyövän (paksusuolen tai peräsuolen syöpä) hoitoon
- aikuisten edenneen ruokatorven syövän hoitoon
- aikuisten ruokatorvisyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan syövän hoitoon leikkauksen jälkeen, kun potilaalla on patologista jäännöstautia kemosädehoidon saamisen jälkeen
- aikuisten edenneen mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooman (vatsa- tai ruokatorvisyövän) hoitoon.

Se sisältää vaikuttavana aineena nivolumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine, proteiini, joka on tarkoitettu tunnistamaan ja kiinnittymään tietynlaiseen kohdeaineeseen elimistössä.

Nivolumabi kiinnittyy kohdeproteiiniin, PD-1-reseptoriin, joka voi estää T-solujen (tietynlaisia valkoisia verisoluja, jotka muodostavat osan immuunijärjestelmästä, elimistön luonnollisesta puolustuksesta) aktivaatiota. Kiinnittymällä PD-1-reseptoriin nivolumabi estää sen toiminnan ja ehkäisee sitä sammuttamasta T-solujesi toimintaa. Tämä auttaa lisäämään niiden aktiivisuutta

melanooma-, keuhko-, munuais-, imukudossyöpäsoluja tai pään ja kaulan alueen, virtsarakon, paksusuolen, peräsuolen, vatsan, ruokatorven sekä ruokatorvi-mahalaukkurajan syöpäsoluja vastaan.

OPDIVO-valmistetta voidaan antaa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. On tärkeää, että luet myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät OPDIVO-valmistetta

Sinulle ei saa antaa OPDIVO-valmistetta

- jos olet **allerginen** nivolumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ”Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa”). **Käänny lääkärin puoleen**, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät OPDIVO-valmistetta, sillä se voi aiheuttaa seuraavia:

- **Sydänoireet**, kuten muutokset sydämen rytmissä tai syketaajuudessa tai epänormaali sydänrytmi
- **Keuhko-oireet**, kuten hengitysvaikeudet tai yskä. Nämä voivat olla merkinä tulehduksesta keuhkoissa (pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus).
- **Ripuli** (vetiset, löysät tai pehmeät ulosteet) tai **suolistotulehduksen** (koliitin) oireet, kuten mahakipu ja lima tai veri ulosteessa.
- **Maksatulehdus**. Maksatulehduksen merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista, silmien tai ihon keltaisuus, kipu vatsan oikealla puolella ja väsymys.
- **Munuaistulehdus tai muut munuaisvaivat**. Näiden merkkejä ja oireita voivat olla poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista tai vähentynyt virtsamäärä.
- **Hormoneja tuottaviin rauhasiin** (mukaan lukien aivolisäke, kilpirauhanen, lisäkilpirauhaset ja lisämunuaiset) **liittyvät ongelmat**, jotka voivat vaikuttaa siihen, miten nämä rauhaset toimivat. Merkkejä ja oireita siitä, että nämä rauhaset eivät toimi kunnolla, voivat olla huomattava väsymys, painon muutokset tai päänsärky, veren vähentynyt kalsiumpitoisuus ja näköhäiriöt.
- **Diabetes** mukaan lukien vakava, jokus henkeäuhkaava ongelma, joka johtuu diabeteksen vereen tuottamasta haposta (diabeettinen ketoasidoosi). Oireita voivat olla muun muassa normaalia suurempi nälän tai janon tunne, tarve virtsata useammin, painonlasku, väsymys tai vaikeus ajatella selkeästi, makean tai hedelmäisen hajuinen hengitys, makea tai metallinen maku suussa, virtsan tai hien normaalista poikkeava haju, pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu ja nopea tai syvä hengitys.
- **Ihotulehdus**, joka voi johtaa vaikeaan ihoreaktioon (toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens–Johnsonin oireyhtymä). Vaikean ihoreaktion merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi ihottuma, kutina ja ihon kuoriutumisen (mahdollisesti kuolemaan johtava).
- **Lihastulehdus**, kuten myokardiitti (sydänlihastulehdus), myosiitti (lihastulehdus) ja rhabdomyolyysi (lihasten ja nivelten jäykkyys, lihaskouristus). Merkkejä ja oireita voivat olla esimerkiksi lihaskipu, jäykkyys, heikkous, rintakipu tai vaikea uupumus.
- **Hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen**
- **Käänteishyljintä**
- **Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi**. Harvinaissairaus, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa muutoin normaaleja infektioita torjuvia soluja, histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, imusolmukkeiden laajentuminen, hengitysongelmat, mustelmataipumus, poikkeavuudet munuaisissa ja sydänongelmat.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle tulee näitä merkkejä tai oireita tai jos ne pahenevat. **Älä yritä hoitaa oireita itse muilla lääkkeillä**. Lääkäri saattaa

- antaa muita lääkkeitä ehkäisemään komplikaatioita ja vähentämään oireita
- jättää seuraavan OPDIVO-annoksen toistaiseksi antamatta tai
- lopettaa OPDIVO-hoidon kokonaan.

Huomaa, että merkit ja oireet **voivat viivästyä** ja ilmetä vasta monen viikon tai kuukauden kuluttua siitä, kun sait viimeisen annoksen. Ennen hoidon aloitusta lääkäri tarkistaa yleisen terveydentilasi. Hoidon aikana tehdään myös **verikokeita**.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan OPDIVO-valmistetta, jos

- sinulla on **autoimmuunisairaus** (tila, jossa keho hyökkää omia solujaan vastaan)
- sinulla on **silmän melanooma**
- sinulle on aiemmin annettu toista melanooman hoitoon käytettävää lääkettä nimeltä ipilimumabi, ja se on aiheuttanut sinulle **vakavia haittavaikutuksia**
- sinulle on kerrottu, että **syöpä on levinnyt aivoihin**
- sinulla on aiemmin ollut **tulehdus keuhkoissa**
- olet käyttänyt **immunosuppressantteja**.

OPDIVO-hoidon jälkeisen kantasolujen siirron, jossa käytetään luovuttajan kantasoluja (allogeeninen), komplikaatiot. Nämä komplikaatiot voivat olla vakavia ja johtaa kuolemaan. Terveydenhuollon ammattilaiset seuraavat sinua komplikaatioiden varalta, jos saat allogeenisen kantasolujen siirron.

Lapset ja nuoret

OPDIVO-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten hoitoon, lukuun ottamatta melanoomaa sairastavien 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien nuorten hoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja OPDIVO

Ennen kuin sinulle annetaan OPDIVO-valmistetta, kerro lääkärille, jos käytät jotain immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevää lääkettä, kuten kortikosteroideja, sillä nämä saattavat heikentää OPDIVO-valmisteen tehoa. OPDIVO-hoidon aikana lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle kortikosteroideja mahdollisten haittavaikutusten hoitoon, eikä se heikennä OPDIVO-valmisteen tehoa. **Kerro lääkärille,** jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä. **Älä ota mitään muita lääkkeitä** hoidon aikana keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana, tai suunnittelet raskautta tai jos imetät.

Älä käytä OPDIVO-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri nimenomaan kerro sinulle sitä. OPDIVO-valmisteen vaikutusta raskaana oleviin naisiin ei tiedetä, mutta sen vaikuttava aine, nivolumabi, saattaisi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

- Jos olet nainen ja saattaisit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää **tehokasta ehkäisyä** OPDIVO-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisestä OPDIVO-annoksesta.
- **Kerro lääkärille,** jos tulet raskaaksi OPDIVO-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö OPDIVO rintamaitoon. Riskejä rintaruokinnassa olevalle lapselle ei voi sulkea pois. **Kysy lääkäriltä,** voitko imettää OPDIVO-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

OPDIVO-hoidolla tai OPDIVO–ipilimumabi-yhdistelmähoidolla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ole silti varovainen, kunnes olet varma, ettei OPDIVO vaikuta sinuun haitallisesti.

OPDIVO sisältää natriumia

Kerro lääkärille ennen OPDIVO-hoidon aloittamista, jos noudatat vähänatriumista (vähäsuolaista) ruokavaliota. Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per yksi konsentraattimillilitra. OPDIVO sisältää 10 mg natriumia per 4 ml:n injektiopullo, 25 mg natriumia per 10 ml:n injektiopullo, 30 mg natriumia per 12 ml:n injektiopullo tai 60 mg natriumia per 24 ml:n injektiopullo, joka vastaa 0,5 %:a (4 ml:n injektiopullo), 1,25 %:a (10 ml:n injektiopullo), 1,5 %:a (12 ml:n injektiopullo) tai 3 %:a (24 ml:n injektiopullo) suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Löydät tämän pakkausselosteen keskeiset asiat myös potilaskortista, jonka lääkärisi on antanut sinulle. On hyvin tärkeää, että pidät potilaskorttia mukanasasi ja näytät sen kumppanillesi tai hoitajallesi.

3. Miten OPDIVO-valmistetta käytetään

Kuinka paljon OPDIVO-valmistetta annetaan

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä, suositeltu annos on joko 240 mg 2 viikon välein annettuna tai 480 mg 4 viikon välein annettuna käyttöaiheen mukaan.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan ainoana lääkkeenä 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 50 kg painavien nuorten ihosyövän hoitoon, suositeltu annos on joko 240 mg 2 viikon välein annettuna tai 480 mg 4 viikon välein annettuna. 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg, suositeltu annos on joko 3 mg nivolumabia painokiloa kohti 2 viikon välein annettuna tai 6 mg nivolumabia painokiloa kohti 4 viikon välein annettuna.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille ihosyövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on ensimmäisten neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 1 mg nivolumabia / kg potilaan painon mukaan. Sen jälkeen suositeltu OPDIVO-annos (yhden lääkkeen vaihe) on 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille vähintään 50 kg painaville nuorille tai 3 mg nivolumabia painokiloa kohti 2 viikon välein annettuna tai 6 mg nivolumabia painokiloa kohti 4 viikon välein annettuna 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa edenneen munuaissyövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on ensimmäisen neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 3 mg nivolumabia / kg potilaan painon mukaan. Sen jälkeen suositeltu OPDIVO-annos on 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein (yhden lääkkeen vaihe).

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa paksusuolen tai peräsuolen edenneen syövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on ensimmäisen neljän annoksen ajan (yhdistelmävaihe) 3 mg nivolumabia / kg potilaan painon mukaan. Sen jälkeen suositeltu OPDIVO-annos on 240 mg 2 viikon välein (yhden lääkkeen vaihe).

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa keuhkopussin pahanlaatuisen mesotelioman hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 360 mg 3 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 3 mg nivolumabia / kg potilaan painon mukaan 2 viikon välein tai 360 mg 3 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa ei-pienisoluisen keuhkosyövän esiliitännäishoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 360 mg 3 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 240 mg 2 viikon välein tai 480 mg 4 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven edenneen adenokarsinooman hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 360 mg 3 viikon välein tai 240 mg 2 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa, OPDIVO-valmisteen suositeltu annos on 360 mg joka kolmas viikko. Kun kaksi kemoterapiajaksoa on saatu päätökseen, OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ja OPDIVO-valmisteen suositeltu annos on 360 mg joka kolmas viikko.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa edenneen munuaissyövän hoitoon, suositeltu OPDIVO-annos on 240 mg joka toinen viikko tai 480 mg joka neljäs viikko.

Annoksen suuruuden mukaan sopiva määrä OPDIVO-valmistetta laimennetaan ennen käyttöä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella. Annokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi OPDIVO-injektiopullollinen.

Miten OPDIVO annetaan

OPDIVO-hoito annetaan sairaalassa tai klinikalla kokeneen lääkärin valvonnassa.

OPDIVO annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon 30 tai 60 minuutin kuluessa 2 viikon tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat. Lääkäri jatkaa OPDIVO-hoitoa niin kauan kuin siitä on sinulle hyötyä tai kunnes et enää siedä hoitoa.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa ihosyövän, edenneen munuaissyövän tai paksusuolen tai peräsuolen edenneen syövän hoitoon, ensimmäiset neljä annosta (yhdistelmävaihe) annetaan infuusiona 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko. Sen jälkeen sitä annetaan infuusiona 30 tai 60 minuutin kuluessa 2 viikon tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat (yhden lääkkeen vaihe).

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman hoitoon, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa 3 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa 2 tai 3 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän esiliitännäishoitoon, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa 3 viikon välein.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa 2 tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven edenneen adenokarsinooman hoitoon, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa 3 viikon tai 2 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin kuluessa joka kolmas viikko.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa, sinulle annetaan infuusio 30 minuutin tai 60 minuutin kuluessa 2 viikon tai 4 viikon välein riippuen siitä, mitä annosta saat.

Jos unohtat OPDIVO-annoksen

On tärkeää, että käyt jokaisella OPDIVO-valmisteen annostelukäynnillä. Jos käynti jää väliin, kysy lääkäriltä, milloin voit saada seuraavan annoksen.

Jos lopetat OPDIVO-valmisteen käytön

Lääkkeen vaikutus voi loppua, jos hoito lopetetaan. Älä lopeta OPDIVO-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä hoidosta tai tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

Kun OPDIVO-valmistetta annetaan yhdistelmähoitona muiden syöpälääkkeiden kanssa, OPDIVO annetaan ensin ja toinen lääke sen jälkeen.

Lue näiden muiden lääkkeiden käytöstä niiden pakkausselosteista. Jos sinulla on kysyttävää näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee näistä sinun kanssasi ja selittää hoidon riskit ja hyödyt.

Ole tarkkana merkittävien tulehdusoireiden varalta. OPDIVO vaikuttaa immuunijärjestelmään ja saattaa aiheuttaa tulehduksen kehon jossain osassa. Tulehdus voi vahingoittaa elimistöä vakavasti. Jotkut tulehdussairaudet saattavat olla hengenvaarallisia ja vaatia hoitoa tai keskeyttämään OPDIVO-valmisteen käytön.

Pelkän OPDIVO-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Ylähengitystieinfektiot
- Punaisten verisolujen (kuljettavat happea), valkoisten verisolujen (ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan) tai verihiutaleiden (edistävät veren hyytymistä) väheneminen
- Ruokahalun väheneminen, verensokerin suuri pitoisuus (hyperglykemia)
- Päänsärky
- Hengenahdistus (dyspnea), yskä
- Ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), oksentelu, pahoinvointi, mahakipu, ummetus
- Ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina
- Kipu lihaksissa, luissa (muskuloskeletaalinen kipu) ja nivelissä (artralgia)
- Väsymys tai heikotus, kuume

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- Vakava keuhkotulehdus (pneumonia), keuhkoputkentulehdus
- Lääkeinfuusioon liittyvät reaktiot, allerginen reaktio (mukaan lukien henkeäuhkaava allerginen reaktio)
- Kilpirauhasen vajaatoiminta (joka saattaa aiheuttaa väsymystä tai painon nousua), kilpirauhasen liikatoiminta (joka saattaa aiheuttaa nopeaa sydämen sykettä, hikoilua ja painon laskua), kilpirauhasen turvotus
- Kuivumistila, kehonpainon lasku, verensokerin pieni pitoisuus (hypoglykemia)
- Hermotulehdus (joka aiheuttaa käsivarsien ja jalkojen puutumista, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua), heitehuimaus
- Näön sumentuminen, kuivat silmät
- Sydämen tiheälyöntisyys, epätavallinen sydämensyke
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Tulehdus keuhkoissa (pneumoniitti, joka tyypillisesti aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia), nesteiden kertyminen keuhkojen ympärille
- Suolistotulehdus (koliitti), suun haavaumat ja huuliherpes (suutulehdus eli stomatiitti), suun kuivuminen
- Läiskittäinen ihonvärin muutos (vitiligo), kuiva iho, ihon punoitus, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Nivelitulehdus (artriitti)
- Munuaisten vajaatoiminta (myös munuaisten äkillinen toimintahäiriö)
- Kipu, rintakipu, ödeema (turvotus)

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta)

- Joidenkin veren valkosolujen määrän lisääntyminen
- Krooniset sairaudet, jotka liittyvät tulehdussolujen kerääntymiseen eri elimissä ja kudoksissa, useimmiten keuhkoissa (sarkoidoosi)
- Lisämunuaisten (munuaisten yläpuolella sijaitsevien rauhasien) hormonituotannon väheneminen, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi) tai tulehdus (hypofysiitti), diabetes
- Veren happomäärän lisääntyminen (metabolinen asidoosi)
- Hermoston tuhoutuminen joka aiheuttaa heikkoutta ja tunnottomuutta (polyneuropatia), hermotulehdus, joka johtuu elimistön puolustusjärjestelmän hyökkäyksestä itseään vastaan ja joka voi aiheuttaa puutumista, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua (autoimmuunineuropatia)
- Silmätulehdus (joka aiheuttaa kipua ja punoitusta)
- Sydänlihastulehdus, sydänpussin tulehdus ja nesteiden kertyminen sydämen ympärille (perikardiaaliset häiriöt), sydämen rytmin tai syketaajuuden muutokset
- Nesteen kertyminen keuhkoihin
- Haimatulehdus (pankreatiitti), vatsatulehdus (gastriitti)
- Maksatulehdus (hepatiitti), sappitietukos (kolestaasi)
- Ihotauti, joka aiheuttaa paksuuntuneita, punaisia läiskiä, joissa on usein hopeanharmaata hilsettä (psoriaasi), kasvojen ihotauti, joka aiheuttaa nenän ja poskien punoitusta (ruusufinni), vaikea ihotauti, joka aiheuttaa tuhkarokkoihottumaa muistuttavia punaisia, usein kutiavia, läiskiä ja alkaa raajoista, joskus kasvoista ja muualta keholta (*erythema multiforme*), nokkosihottuma (kutiavat paukammat iholla)
- Lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä (*polymyalgia rheumatica*)

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta)

- Aivoja ja selkärankaa ympäröivän kalvon ohimenevä ja palautuva ei-infektiivinen tulehdus (aseptinen aivokalvotulehdus)
- Sairaus, joka aiheuttaa imusolmukkeen tulehtumisen tai suurentumisen (Kikuchin lymphadeniitti)
- Diabeteksen aiheuttama veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi), lisäkilpirauhasen vajaatoiminta
- Ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajoissa kipua, heikkoutta ja halvausoireita (Guillain–Barrén oireyhtymä), hermoja päällystävän suojaavan tupen häviäminen (myeliinikato), sairaus, jossa lihakset heikkenevät ja väsyvät helposti (myasteeninen oireyhtymä), aivotulehdus
- Verisuonien tulehdustauti
- Ohutsuolen haavaumat
- Vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava ihon kuoriutumisen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai Stevens–Johnsonin oireyhtymä)
- Sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää niitä rauhasia vastaan, jotka tuottavat kehon nesteitä, kuten kyyneliä ja sylkeä (Sjögrenin oireyhtymä), lihassärky, lihasten kipu tai voimattomuus joka ei aiheudu liikunnasta (myopatia), lihastulehdus (myosiitti), lihasten ja nivelten jäykkyys, lihaskouristus (rabdomyolyyysi).
- Munuaistulehdus, virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa

Muut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu ja joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Tila, jossa immuunijärjestelmä muodostaa liikaa tulehdusta vastustavia soluja eli histiosyyttejä ja lymfosyyttejä ja joka voi aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi)
- Hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen
- Syöpähoidon jälkeen ilmenevät aineenvaihduntahäiriöt, joille on tyypillistä veren suuret kalium- ja fosfaattipitoisuudet ja veren pieni kalsiumpitoisuus (tuumorilyysioireyhtymä)
- Tulehdustila (luultavasti autoimmuuniperäinen), joka vaikuttaa silmiin, ihoon ja korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin (Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä)

- Käsivarsien tai jalkojen kipu, tunnottomuus, kihelmöinti tai heikkous; virtsarakon tai suoliston ongelmat, myös tarve virtsata normaalia useammin, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus (myeliitti / transversaalinen myeliitti)
- Ihomuutokset, joihin liittyy ihon kuivumista, ohenemista, kutinaa ja kipua missä tahansa iholla ja/tai sukuelinten alueella (valkojäkälä tai muut jäkälätaudit)

OPDIVO-valmisteen ja muiden syöpälääkkeiden yhdistelmähoidon yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus voivat vaihdella sen mukaan, mitä syöpälääkkeitä potilas on yhdistelmähoidossa saanut):

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Ylähengitystieinfektiot
- Punaisten verisolujen (kuljettavat happea), valkoisten verisolujen (ovat tärkeitä taistelussa infektioita vastaan) tai verihiutaleiden (edistävät veren hyytymistä) väheneminen
- Kilpirauhasen vajaatoiminta (joka saattaa aiheuttaa väsymystä tai painon nousua), kilpirauhasen liikatoiminta (joka saattaa aiheuttaa sydämen tiheälyöntisyyttä, hikoilua ja painon laskua)
- Ruokahalun väheneminen, kehonpainon lasku, albumiinin määrän väheneminen veressä, verensokerin suuri (hyperglykemia) tai pieni (hypoglykemia) pitoisuus
- Hermotulehdus (joka aiheuttaa puutumista, heikkoutta, pistelyä tai polttavaa tunnetta käsivarsissa ja jaloissa), päänsärky, huimaus, makuaistin muutos
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Hengenahdistus (dyspnea), yskä, äänihäiriö (dysfonia)
- Ripuli (vetinen, löysä tai pehmeä uloste), ummetus, oksentelu, pahoinvointi, mahakipu, suun haavaumat ja huulih herpes (suutulehdus eli stomatiitti), ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- Ihottuma (toisinaan rakkulainen), kutina, kipu käsissä tai jalkapohjissa: ihottuma tai ihon punoitus, pistely ja aristus, joista kehittyy symmetrinen punoitus, turvotus ja kipu lähinnä kämmeniin ja jalkapohjiin (käsi-jalkaoireyhtymä)
- Nivelkipu (artralgia), kipu lihaksissa ja luissa (muskuloskeletaalinen kipu), lihaskouristukset
- Runsaasti valkuaista virtsassa
- Väsymys tai heikotus, kuume, ödeema (turvotus).

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä)

- Vakava keuhkoinfektio (pneumonia), keuhkoputkentulehdus, silmätulehdus (konjunktiviitti)
- Joidenkin veren valkosolujen määrän lisääntyminen, neutrofiilien määrän väheneminen yhdistettynä kuumeeseen
- Allergiset reaktiot, lääkeinfuusioon liittyvät reaktiot
- Lisämunuaisten (munuaisten yläpuolella sijaitsevien rauhasen) hormonituotannon väheneminen, aivojen pohjassa sijaitsevan aivolisäkkeen vajaatoiminta (hypopituitarismi) tai tulehdus (hypofysiitti), kilpirauhasen tulehdus, kilpirauhasen turvotus, diabetes
- Kuivumistila, fosfaatin määrän väheneminen veressä
- Tunnottomuuden ja kihelmöinnin tuntemuksia (parestesia)
- Jatkuvan äänen kuuleminen korvassa, vaikka ääntä ei ole (tinnitus)
- Näön sumentuminen, silmien kuivuminen
- Nopea sydämen lyöntitiheys, epätavallinen sydämensyke, verisuonien tulehdustauti
- Verihyytymän muodostuminen verisuoneen (verihyytymätukos eli tromboosi)
- Tulehdus keuhkoissa (pneumoniitti, joka tyypillisesti aiheuttaa yskää ja hengitysvaikeuksia), nesteiden kertyminen keuhkojen ympärille, verihyytymät, nenäverenvuoto
- Suolitulehdus (koliitti), haimatulehdus (pankreatiitti), suun kuivuminen, vatsatulehdus (gastriitti), suukipu, peräpukamat
- Maksatulehdus
- Läiskittäinen ihonvärin muutos (mukaan lukien vitiligo), ihon punoitus, poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, hiusten värin muuttuminen, nokkosihottuma (kutiava ihottuma), ihonvärin muutos tai epätavallinen tummeneminen (ihon hyperpigmentaatio), kuiva iho
- Nivelitulehdus (artriitti), lihasheikkous, lihaskipu
- Munuaisten vajaatoiminta (myös munuaisten äkillinen toimintahäiriö)
- Kipu, rintakipu, vilunväristykset.
- Yleinen huonovointisuuden tunne

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä sadasta)

- Diabeteksen aiheuttama veren happamuus (diabeettinen ketoasidoosi)
- Veren happomäärän lisääntyminen
- Ohimenevä hermotulehdus, joka aiheuttaa raajoissa kipua, heikkoutta ja halvausoireita (Guillain–Barrén oireyhtymä); hermojen vahingoittuminen aiheuttaen tunnottomuutta ja heikkoutta (polyneuropatia), riippunilkka (peroneuspareesi), puolustusjärjestelmän hyökkäyksestä omaa elimistöä vastaan johtuva hermotulehdus, joka voi aiheuttaa puutumista, heikkoutta, kihelmöintiä tai polttavaa kipua (autoimmuunineuropatia); lihasheikkous ja väsymys, jotka ei liity atrofiaan (*myasthenia gravis* tai myasteeninen oireyhtymä)
- Aivotulehdus
- Silmätulehdus (joka aiheuttaa kipua ja punoitusta)
- Sydämen rytmin tai syketaajuuden muutokset, sydämen hidas syke, sydänlihastulehdus
- Suolenpukkeama, duodeniitti, polttava tunne tai kipu kielessä (glossodynia)
- Vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava ihon kuoriutumisen (Stevens–Johnsonin oireyhtymä), ihotauti, joka aiheuttaa paksuuntuneita, punaisia läiskiä, joissa on usein hopeanharmaata hilsettä (psoriaasi), vaikea ihotauti, joka aiheuttaa tuhkarokkoihottumaa muistuttavia punaisia, usein kutiavia, läiskiä ja alkaa raajoista, joskus kasvoista ja muualta keholta (*erythema multiforme*)
- Lihasten arkuus tai heikkous, joka ei johdu rasituksesta (myopatia), lihastulehdus (myosiitti), lihasten ja nivelten jäykkyys, lihastulehdus, joka aiheuttaa kipua tai jäykkyyttä (*polymyalgia rheumatica*), leuan luuvauriot, epänormaali aukko kahden ruumiinosan välillä, esimerkiksi elimen tai verisuonen ja toisen rakenteen välillä (fisteli)
- Munuaistulehdus, virtsarakkotulehdus, jonka merkkejä ja oireita voivat olla virtsaamisen tihentyminen ja/tai kivuliaisuus, äkillinen virtsaamisen tarve, verivirtsaisuus, kipu tai paine alavatsassa.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta)

- Aivoja ja selkäydintä ympäröivän kalvon ohimenevä ja palautuva ei-infektiivinen tulehdus (aseptinen aivokalvotulehdus)
- Krooniset sairaudet, jotka liittyvät tulehdussolujen kerääntymiseen eri elimissä ja kudoksissa, useimmiten keuhkoissa (sarkoidoosi)
- Lisäkilpirauhasten vajaatoiminta
- Ryhmä aineenvaihdunnan komplikaatioita, jotka ilmenevät syöpähoidon jälkeen ja joille on tyypillistä kaliumin ja fosfaatin suuri pitoisuus veressä sekä kalsiumin pieni pitoisuus veressä (tuumorilyysioireyhtymä)
- Tulehdustila (luultavasti autoimmuuniperäinen), joka vaikuttaa silmiin, ihoon ja korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin (Vogt–Koyanagi–Haradan oireyhtymä)
- Hermotulehdus
- Käsivarsien tai jalkojen kipu, tunnottomuus, kihelmöinti tai heikkous; virtsarakon tai suoliston ongelmat, myös tarve virtsata normaalia useammin, virtsankarkailu, virtsaamisvaikeudet ja ummetus (myeliitti / transversaalinen myeliitti)
- Vaikea ja mahdollisesti kuolemaan johtava ihon kuoriutumisen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi), muutokset, joihin liittyy ihon kuivumista, ohenemista, kutinaa ja kipua missä tahansa iholla ja/tai sukuelinten alueella (valkojäkälä tai muut jäkälätaudit)
- Krooninen nivelsairaus (spondylartropatia), tauti, jossa immuunijärjestelmä hyökkää niitä rauhasia vastaan, jotka tuottavat kehon nesteitä, kuten kyyneliä ja sylkeä (Sjögrenin oireyhtymä), lihaskouristus (rabdomyolyysi)

Muut haittavaikutukset, joita on ilmoitettu ja joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Tila, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa histiosyyteiksi ja lymfosyyteiksi kutsuttuja infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi).
- Hyljintäreaktio kiinteän elimen siirron jälkeen
- Sydänpussin tulehdus ja nesteen kertyminen sydämen ympärille (perikardiaaliset häiriöt)

Jos havaitset yllä mainittuja haittavaikutuksia, **kerro niistä heti lääkärille**. Älä yritä hoitaa oireita itsenäisesti muilla lääkkeillä.

Testitulosten muutokset

OPDIVO-hoito joko yksin tai yhdistelmähoitona saattaa muuttaa lääkärin määräämien tutkimusten tuloksia aiheuttaen esimerkiksi seuraavia:

- Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (aspartaattiaminotransferaasi-,alaniiniaminotransferaasi-, glutamyyli- ja alkalinen fosfataasi -nimisten maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä, veren kuona-aineen, bilirubiinin, määrän lisääntyminen)
- Poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista (veren kreatiniinimäärän lisääntyminen)
- Rasva-aineita hajottavan entsyymin ja tärkkelystä hajottavan entsyymin lisääntyminen
- Suurentuneet tai pienentyneet veren kalsium- tai kaliummäärät
- Suurentuneet tai pienentyneet veren magnesium- tai natriummäärät
- Kilpirauhasta stimuloivan hormonin määrän lisääntyminen
- Veren triglyseridipitoisuuden suureneminen
- Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. OPDIVO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamattoman injektiopullon voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa huoneenvalossa enintään 48 tunnin ajan.

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä OPDIVO sisältää

- Vaikuttava aine on nivolumabi.

Yksi ml steriiliä infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg nivolumabia.

Yksi injektiopullo sisältää joko 40 mg (4 ml:ssa), 100 mg (10 ml:ssa), 120 mg (12 ml:ssa) tai 240 mg (24 ml:ssa) nivolumabia.

- Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti, natriumkloridi (ks. kohta 2 ”OPDIVO sisältää natriumia”), mannitoli (E421), pentetiinihappo, polysorbaatti 80 (E433), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

OPDIVO-infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä, joka saattaa sisältää vähän vaaleita hiukkasia.

Pakkaus sisältää yhden 4 ml:n, 10 ml:n, 12 ml:n tai 24 ml:n injektiopullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

OPDIVO-valmisteen valmistaminen ja annostelu

Koulutetun henkilökunnan on valmistettava lääke käyttökuntoon noudattaen erityisesti aseptiikkaan liittyviä hyviä toimintatapoja.

Annoksen laskeminen

Potilaan tarvitsemaan kokonaisannokseen voidaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullollinen OPDIVO-konsentraattia.

Nivolumabi monoterapiana

Lääkäri määrää aikuiselle annoksen 240 mg tai 480 mg painosta riippumatta käyttöaiheen mukaan.

Melanooma (edennyt melanooma tai melanooman liitännäishoitona) nuorilla. Lääkäri määrää 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille vähintään 50 kg painaville nuorille annoksen 240 mg tai 480 mg. Lääkäri määrää 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille, jotka painavat alle 50 kg, annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella.

- **Nivolumabin kokonaisannos** milligrammoina = potilaan paino kiloina × lääkärin määräämä annos, mg/kg.
- Annoksen (ml) valmistamiseen tarvittava **määrä OPDIVO-konsentraattia** = nivolumabin kokonaisannos milligrammoina jaettuna kymmenellä (OPDIVO-konsentraatin vahvuus on 10 mg/ml).

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa

Lääkäri määrää potilaalle annoksen milligrammoina painokiloa kohti. Annosteltava kokonaisannos lasketaan määrätyn annoksen perusteella (ks. edellä).

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa keuhkopussin pahanlaatuisen mesoteliooman hoitoon

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon
Potilaalle määrätty annos voi perustua kehonpainoon (3 mg/kg) tai on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa kirurgisesti poistettavissa olevan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon:

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa edenneen ruokatorven syövän hoitoon
Potilaalle määrätty annos on 240 mg tai 480 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kemoterapian kanssa mahalaukun, ruokatorvi-mahalaukkurajan tai ruokatorven adenokarsinooman hoitoon

Potilaalle määrätty annos on 360 mg tai 240 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona ipilimumabin ja kemoterapian kanssa

Potilaalle määrätty annos on 360 mg kehonpainosta riippumatta.

Nivolumabi yhdistelmähoitona kabotsantinibin kanssa

Potilaalle määrätty annos on 240 mg tai 480 mg nivolumabia kehonpainosta riippumatta.

Infuusion valmistaminen:

Muista toimia aseptisesti valmistaessasi infuusion.

OPDIVO-valmisteen voi annostella laskimoon joko

- **laimentamatta**, kun se on siirretty sopivalla steriilillä ruiskulla infuusiosäiliöön tai
- **laimennettuna** seuraavien ohjeiden mukaan:
 - Lopullisen infuusion pitoisuuden tulee olla 1–10 mg/ml.
 - Infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 160 ml:aa. Jos potilas painaa alle 40 kg, infuusion kokonaismäärä ei saa ylittää 4 ml:aa per potilaan yksi painokilo.
- OPDIVO-konsentraatin laimentamiseen voi käyttää joko
 - 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai
 - 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.

VAIHE 1

- Tarkista onko OPDIVO-konsentraatissa hiukkasia tai värjäymiä. Älä ravista injektiopulloa. OPDIVO-konsentraatti on kirkasta tai opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä. Hylkää injektiopullo, jos liuos on sameaa, värjäytynyttä, tai sisältää muunlaisia hiukkasia kuin muutaman väriltään läpinäkyvän tai vaalean hiukkasen.
- Ota sopivaan steriiliin ruiskuun tarvittava määrä OPDIVO-konsentraattia.

VAIHE 2

- Siirrä konsentraatti steriiliin, lasiseen tyhjiöpulloon tai liuospussiin (PVC:tä tai polyolefiinia).
- Laimenna tarvittaessa tarpeellisella määrällä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta. Valmistamisen helpottamiseksi konsentraatin voi myös siirtää suoraan esitäytettyyn pussiin, jossa on oikea määrä 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuista natriumkloridi-injektioliuosta tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuista glukoosi-injektioliuosta.
- Sekoita infuusio varovasti käsin pyörittelemällä. Älä ravista.

Annostelu

OPDIVO-infuusiota ei saa antaa laskimoon push- eikä bolusinjektiona.

Annostelee OPDIVO-infuusio laskimoon 30 tai 60 minuutin kuluessa annoksesta ja käyttöaiheesta riippuen.

OPDIVO-infuusiota ei saa infusoida samaan aikaan saman laskimoletkun kautta kuin muita aineita. Käytä infuusiolle erillistä infuusioletkua.

Käytä infuusiolaitetta ja linjassa steriiliä, ei-pyrogeenistä, vähän proteiineja sitovaa suodatinta (huokoskoko 0,2–1,2 mikrom).

OPDIVO-infuusio on yhteensopiva seuraavien kanssa:

- PVC-säiliöt
- polyolefiinisäiliöt
- lasipullot
- PVC-infuusiolaitteet
- linjasuodattimet, joiden polyeetterisulfonikalvon huokoskoko on 0,2–1,2 mikrom.

Nivolumabiannoksen annostelun jälkeen huuhto linja 9 mg/ml:n (0,9 %) vahvuisella natriumkloridi-injektioliuoksella tai 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella.

Säilytysolosuhteet ja säilyvyys

Avaamaton injektiopullo

OPDIVO on säilytettävä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Injektiopullot on säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. OPDIVO ei saa jäätyä.

Avaamattoman injektiopullon voi säilyttää kontrolloidussa huoneenlämmössä enintään 25 °C:ssa huoneenvalossa enintään 48 tunnin ajan.

Älä käytä OPDIVO-valmistetta pakkauksessa ja injektiopullon etiketissämainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

OPDIVO-infuusio

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys valmistamisajankohdan jälkeen on osoitettu seuraavasti (aikoihin on sisällytetty valmisteen antoaika):

| Infusion valmistaminen | Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys | |
|---|--|--|
| | Säilytys 2–8 °C:ssa valolta suojattuna | Säilytys huoneenlämmössä (≤ 25 °C) ja huoneenvalossa |
| Laimentamaton tai laimennettu 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella | 30 vrk | 24 tuntia (yhteensä 30 vuorokauden säilytyksestä) |
| Laimennettu 50 mg/ml:n (5 %) vahvuisella glukoosi-injektioliuoksella | 7 päivää | 8 tuntia (yhteensä 7 päivän säilytyksestä) |

Valmistettu infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi riippumatta käytetystä laimentimesta. Ellei liuosta käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä niiden normaalisti tulisi ylittää 7:ää päivää 2–8 °C:ssa tai 8:aa tuntia (yhteensä 7 päivän säilytyksestä) huoneenlämmössä (≤ 25 °C). Infusion valmistuksessa on toimittava aseptisesti.

Hävittäminen:

Älä säilytä käyttämätöntä osaa infuusioliuoksesta uutta käyttöä varten. Käyttämätön lääke tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.