

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg nivolumab.

Ett 4 ml hetteglass inneholder 40 mg nivolumab.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg nivolumab.

Ett 12 ml hetteglass inneholder 120 mg nivolumab.

Ett 24 ml hetteglass inneholder 240 mg nivolumab.

Nivolumab er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml konsentrat inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske som kan inneholde noen få mindre partikler. Oppløsningen har en pH på ca. 6,0 og en osmolalitet på ca. 340 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspressjon i tumor (se pkt. 4.4 og 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre, med melanom stadium IIB eller IIC eller melanom med lymfeknuteinvolvering eller metastatisk sykdom som har gjennomgått fullstendig reseksjon (se pkt. 5.1).

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Neoadjuvant behandling av NSCLC

OPDIVO i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi er indisert til neoadjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$ (se pkt. 5.1 for utvelgelseskriterier).

Malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom hos voksne pasienter.

Nyrecellekarsinom (RCC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (se pkt. 5.1).

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (se pkt. 5.1).

Klassisk Hodgkins lymfom (klassisk HL)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuximabvedotin.

Plateepitelkreft i hode og hals (SCCHN)

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkreft i hode og hals hos voksne med progresjon under eller etter platinabasert behandling (se pkt. 5.1).

Urotelialt karsinom

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC (se pkt. 5.1).

«Mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft (CRC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektal kreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC)

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$.

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$.

OPDIVO som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC)

OPDIVO som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoterapi (se pkt. 5.1).

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

OPDIVO i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspressjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 .

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av lege med erfaring i kreftbehandling.

PD-L1-testing

Hvis det spesifiseres i indikasjonen skal utvelgelse av pasienten for behandling med OPDIVO basert på PD-L1-ekspressjon, bekreftes med en validert test (se pkt. 4.1, 4.4 og 5.1).

Dosering

OPDIVO som monoterapi

Anbefalt dose av OPDIVO er enten nivolumab 240 mg hver 2. uke **eller** 480 mg hver 4. uke avhengig av indikasjon og populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab som monoterapi

Indikasjon*	Anbefalte doser og infusjonstider
Melanom (avansert eller adjuvant behandling)	Voksne og ungdom (12 år og eldre og veier minst 50 kg): 240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke i løpet av 60 minutter eller i løpet av 30 minutter (adjuvant melanom, se pkt. 5.1)
	Ungdom (12 år og eldre og veier under 50 kg): 3 mg/kg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 6 mg/kg hver 4. uke i løpet av 60 minutter
Nyrecellekarsinom Muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) (adjuvant behandling)	240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke i løpet av 60 minutter
Kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (adjuvant behandling)	240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke i løpet av 30 minutter de første 16 ukene, etterfulgt av 480 mg hver 4. uke i løpet av 30 minutter
Ikke-småcellet lungekreft Klassisk Hodgkins lymfom Plateepitelkreft i hode og hals Urotelialt karsinom Plateepitelkarsinom i øsofagus	240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter

*I henhold til indikasjon som monoterapi i pkt. 4.1.

Dersom pasienter med melanom, RCC, OC, GEJC eller MIUC (adjuvant behandling) må bytte fra behandlingsregimet med 240 mg hver 2. uke til behandlingsregimet med 480 mg hver 4. uke, bør den første dosen på 480 mg administreres to uker etter den siste dosen på 240 mg. Dersom pasienter må bytte fra behandlingsregimet på 480 mg hver 4. uke til behandlingsregimet på 240 mg hver 2. uke, bør den første dosen på 240 mg administreres fire uker etter den siste dosen på 480 mg.

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab

Melanom

Hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er anbefalt dose 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** som 480 mg hver 4. uke (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 2. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg hver 2. uke, **eller**
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 480 mg hver 4. uke.

Hos ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er anbefalt dose 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 3 mg/kg hver 2. uke **eller** som 6 mg/kg hver 4. uke (se pkt. 5.1 og 5.2), som vist i tabell 2. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 3 mg/kg hver 2. uke, **eller**
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 6 mg/kg hver 4. uke.

Tabell 2: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved melanom

	Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doseringssykluser	Monoterapifase
Nivolumab	Voksne og ungdom som er 12 år og eldre: 1 mg/kg i løpet av 30 minutter	Voksne og ungdom (12 år og eldre og veier minst 50 kg): 240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke i løpet av 60 minutter Ungdom (12 år og eldre og veier under 50 kg): 3 mg/kg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 6 mg/kg hver 4. uke i løpet av 60 minutter
Ipilimumab	Voksne og ungdom som er 12 år og eldre: 3 mg/kg i løpet av 30 minutter	-

Malignt pleuralt mesoteliom

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst i løpet av 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst i løpet av 30 minutter hver 6. uke. Behandling fortsettes i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Nyrecellekarsinom, dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Anbefalt dose er 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst hver 3. uke for de første 4 dosene. Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** som 480 mg hver 4. uke (kun RCC), som vist i tabell 3. For monoterapifasen bør den første dosen med nivolumab administreres:

- 3 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 240 mg hver 2. uke, eller
- 6 uker etter siste dose med kombinasjonen nivolumab og ipilimumab hvis det gis 480 mg hver 4. uke (kun RCC).

Tabell 3: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved RCC, dMMR eller MSI-H CRC

	Kombinasjonsfase, hver 3. uke i 4 doseringssykluser	Monoterapifase
Nivolumab	3 mg/kg i løpet av 30 minutter	240 mg hver 2. uke i løpet av 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke i løpet av 60 minutter (kun RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg i løpet av 30 minutter	-

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Anbefalt dose er enten 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke administrert intravenøst i løpet av 30 minutter i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst i løpet av 30 minutter hver 6. uke. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib

Nyrecellekarsinom

Anbefalt dose er nivolumab administrert intravenøst som enten 240 mg hver 2. uke **eller** 480 mg hver 4. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib administrert oralt hver dag.

Tabell 4: Anbefalte doser og infusjonstider for intravenøs administrering av nivolumab i kombinasjon med oral administrering av kabozantinib ved RCC

	Kombinasjonsfase
Nivolumab	240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 60 minutter
Kabozantinib	40 mg én gang daglig

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Ikke-småcellet lungekreft

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke. Etter at 2. syklus med kjemoterapi er fullført, fortsettes behandlingen med 360 mg nivolumab administrert intravenøst hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

OPDIVO i kombinasjon med kjemoterapi

Neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i 3 sykluser (se pkt. 5.1).

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Anbefalt dose er 240 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Anbefalt dose er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke, **eller** 240 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kjemoterapi administrert hver 2. uke (se pkt. 5.1). Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Behandlingsvarighet

Behandling med OPDIVO, enten som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab eller andre legemidler, bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten (og opptil maksimal varighet av behandlingen hvis dette er spesifisert for en indikasjon).

For adjuvant behandling er maksimal behandlingsvarighet med OPDIVO 12 måneder.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib, skal OPDIVO fortsettes til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Kabozantinib skal fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Se preparatomtalen for kabozantinib.

Atypisk respons (dvs. en initiell forbigående økning av tumorstørrelse eller små, nye lesjoner innen de første månedene etterfulgt av reduksjon i tumorstørrelse) har blitt sett. Det anbefales å fortsette behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos klinisk stabile pasienter med tidlige tegn på sykdomsprogresjon inntil bekreftelse av sykdomsprogresjon.

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke for OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbakeholdelse av doser er

beskrevet i tabell 5. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i pkt. 4.4. Når nivolumab administreres i kombinasjon med andre legemidler, se preparatomtalen for disse andre legemidlene når det gjelder dosering.

Tabell 5: Anbefalte behandlingsmodifikasjoner for OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
Immunrelatert pneumonitt	Grad 2 pneumonitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake, radiografiske unormaliteter bedres og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 3 eller 4 pneumonitt	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert kolitt	Grad 2 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 diaré eller kolitt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
	- OPDIVO som monoterapi	
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Seponer behandlingen permanent
Grad 4 diaré eller kolitt	Seponer behandlingen permanent	
Immunrelatert hepatitt	Grad 2 økt aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) eller total bilirubin	Hold tilbake dosen(e) inntil laboratorieverdiene går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider, hvis nødvendig, er fullført
	Grad 3 eller 4 økt ASAT, ALAT eller total bilirubin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon	Grad 2 eller 3 økt kreatinin	Hold tilbake dosen(e) inntil kreatinin går tilbake til baseline og behandling med kortikosteroider er fullført
	Grad 4 økt kreatinin	Seponer behandlingen permanent
Immunrelatert endokrinopati	Symptomatisk grad 2 eller 3 hypotyreose, hypertyreose, hypofysitt Grad 2 binyreinsuffisiens Grad 3 diabetes	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider (hvis nødvendig ved symptomer på akutt inflammasjon) er fullført. Ved hormonsubstitusjonsbehandling ^b bør behandlingen opprettholdes så lenge ingen symptomer er tilstede.
	Grad 4 hypotyreose Grad 4 hypertyreose Grad 4 hypofysitt Grad 3 eller 4 binyreinsuffisiens Grad 4 diabetes	Seponer behandlingen permanent

Immunrelaterte bivirkninger	Alvorlighetsgrad	Behandlingsmodifikasjoner
	Grad 3 utslett	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført
Immunrelaterte hudbivirkninger	Grad 4 utslett	Seponer behandlingen permanent
	Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)	Seponer behandlingen permanent (se pkt. 4.4)
	Grad 2 myokarditt	Hold tilbake dosen(e) inntil symptomene går tilbake og behandling med kortikosteroider er fullført ^c
Immunrelatert myokarditt	Grad 3 eller 4 myokarditt	Seponer behandlingen permanent
	Grad 3 (første hendelse)	Hold tilbake dosen(e)
Andre immunrelaterte bivirkninger	Grad 4 eller tilbakevendende grad 3, vedvarende grad 2 eller 3 til tross for behandlingsmodifikasjon, eller når kortikoiddosen ikke kan reduseres til 10 mg prednisolon eller tilsvarende per dag	Seponer behandlingen permanent

Merk: Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a Under administrering av andre behandlingsfase (nivolumab som monoterapi) etter kombinasjonsbehandling, seponer behandlingen permanent dersom grad 3 diaré eller kolitt oppstår.

^b Anbefaling for bruk av hormonsubstitusjonsbehandling er beskrevet under pkt. 4.4.

^c Sikkerheten ved å gjenoppta behandling med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter som tidligere har hatt immunrelatert myokarditt er ikke kjent.

OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler skal seponeres permanent ved:

- Grad 4 eller tilbakevendende grad 3-bivirkninger
- Vedvarende grad 2- eller 3-bivirkninger til tross for håndtering

Pasienter som behandles med OPDIVO må få utlevert pasientkortet og bli informert om den risiko som følger bruk av OPDIVO (se også pakningsvedlegget).

Når OPDIVO administreres i kombinasjon med ipilimumab og et av legemidlene holdes tilbake, bør det andre legemidlet også holdes tilbake. Dersom doseringen gjenopptas etter tilbakehold, bør enten kombinasjonsbehandlingen eller OPDIVO som monoterapi gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

Når OPDIVO administreres i kombinasjon med kjemoterapi henvises det til preparatomtalene til de andre kombinasjonslegemidlene for dosering. Hvis noen av legemidlene holdes tilbake kan det fortsettes med de andre legemidlene. Hvis doseringen gjenopptas etter et opphold kan enten kombinasjonsbehandlingen, OPDIVO som monoterapi eller kjemoterapi alene gjenopptas basert på evaluering av den enkelte pasient.

OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib ved RCC

Når OPDIVO brukes i kombinasjon med kabozantinib, gjelder behandlingsjusteringene angitt ovenfor i tabell 5 også for OPDIVO-komponenten. Ved økte leverenzymmer hos pasienter med RCC som behandles med OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib gjelder i tillegg:

- Dersom ALAT eller ASAT er > 3 ganger øvre normalverdi (ULN) men ≤ 10 ganger ULN uten samtidig total bilirubin ≥ 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib holdes tilbake til disse bivirkningene gjenopprettes til grad 0-1. Kortikosteroidbehandling kan vurderes. Reintroduksjon av ett av legemidlene eller reintroduksjon av begge legemidlene etter

gjenoppretelse kan vurderes. Ved reintroduksjon av kabozantinib, se preparatomtalen for kabozantinib.

- Dersom ALAT eller ASAT er > 10 ganger ULN eller > 3 ganger ULN med samtidig total bilirubin \geq 2 ganger ULN, skal både OPDIVO og kabozantinib seponeres permanent og kortikosteroidbehandling kan vurderes.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av OPDIVO hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått, bortsett fra hos ungdom som er 12 år og eldre med melanom. For tiden tilgjengelige data for OPDIVO som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab er beskrevet i pkt. 4.2, 4.8, 5.1 og 5.2.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (\geq 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske resultater, er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2.). Data fra pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er for begrenset til å trekke konklusjoner for disse populasjonene. OPDIVO må administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat (total bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ øvre normalverdi [ULN] og enhver ASAT) eller alvorlig (total bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

OPDIVO er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres som en intravenøs infusjon over en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen (se tabell 1, 2, 3 og 4). Infusjonen må administreres gjennom et in-line, sterilt, ikke-pyrogent filter med lav proteinbinding med en porestørrelse på 0,2-1,2 mikrom.

OPDIVO skal ikke administreres som en hurtig intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Den totale dosen med OPDIVO som kreves kan infunderes direkte som en 10 mg/ml oppløsning eller kan fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6).

Ved administrering i kombinasjon med ipilimumab og/eller kjemoterapi, skal OPDIVO gis først, etterfulgt av ipilimumab (hvis aktuelt) og deretter kjemoterapi på samme dag. Bruk separate infusjonsposer og filtre for hver infusjon.

For instruksjoner om tilberedelse og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Undersøkelse av PD-L1-status

Ved undersøkelse av tumorens PD-L1-status er det viktig å bruke godt validert og robust metodologi.

Immunrelaterte bivirkninger

Se preparatomtalene før behandlingsstart for de andre legemidlene det skal kombineres med når nivolumab skal administreres i kombinasjon. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet hyppigere når nivolumab ble administrert i kombinasjon med ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi. Immunrelaterte bivirkninger har forekommet med samme hyppighet når OPDIVO ble administrert i kombinasjon med kabozantinib som ved monoterapi med nivolumab. Veiledningen nedenfor om immunrelaterte bivirkninger gjelder derfor for OPDIVO-komponenten i kombinasjonen, bortsett fra der annet er spesifikt nevnt. De fleste immunrelaterte bivirkningene ble bedre eller gikk tilbake med hensiktsmessig behandling, inkludert oppstart med kortikosteroider og behandlingsmodifikasjoner (se pkt. 4.2).

Immunrelaterte bivirkninger som påvirker mer enn ett system i kroppen, kan oppstå samtidig.

Kardiale og pulmonale bivirkninger, inkludert lungeemboli, har også blitt rapportert med kombinasjonsterapi. Pasienter bør overvåkes kontinuerlig for kardiale og pulmonale bivirkninger, i tillegg til kliniske tegn, symptomer og unormale laboratoriefunn som indikerer elektrolyttforstyrrelser og dehydrering før og regelmessig under behandlingen. Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør seponeres ved livstruende eller tilbakevendende alvorlige kardiale og pulmonale bivirkninger (se pkt. 4.2).

Pasienter bør overvåkes kontinuerlig (minimum opptil 5 måneder etter siste dose) ettersom en bivirkning med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan forekomme når som helst i løpet av eller etter seponering av behandlingen.

Ved mistenkte immunrelaterte bivirkninger bør tilstrekkelig evaluering gjøres for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på alvorlighetsgraden av bivirkningen bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Hvis det brukes immunsuppresjon med kortikosteroider til behandling av en bivirkning og denne er bedret, bør en nedtrapping på minst 1 måneds varighet igangsettes. En rask nedtrapping kan føre til forverring eller tilbakefall av bivirkningen. Immunsuppressiv behandling uten kortikosteroider bør legges til hvis det er en forverring eller ingen forbedring til tross for bruk av kortikosteroider.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab bør ikke gjenopptas mens pasienten får immunsuppressive doser med kortikosteroider eller annen immunsuppressiv behandling. Profylaktiske antibiotika bør benyttes for å forebygge opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får immunsuppressiv behandling.

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Immunrelatert pneumonitt

Alvorlig pneumonitt eller interstitiell lungesykdom, inkludert fatale hendelser, er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt slik som radiografiske endringer (f.eks. fokale mattglassfortetninger, flekkvise fortetninger), dyspné og hypoksi. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 3 eller 4 pneumonitt skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag.

Ved grad 2 (symptomatisk) pneumonitt skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon

1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 2 til 4 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert kolitt

Alvorlig diaré eller kolitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for diaré og tilleggssymptomer fra kolitt, slik som abdominalsmerter og slim eller blod i avføring. Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon/reaktivering er rapportert hos pasienter med kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt. Infeksøs diaré og diaré av annet opphav skal utelukkes, og hensiktsmessige laboratorieprøver og undersøkelser må utføres. Om diagnosen kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt bekreftes, skal det vurderes om det skal legges til et immunsuppressivt legemiddel til kortikosteroidbehandlingen eller om kortikosteroidbehandlingen skal erstattes med annen behandling.

Ved grad 4 diaré eller kolitt skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Nivolumab som monoterapi bør holdes tilbake ved grad 3 diaré eller kolitt, og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab som monoterapi gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, må nivolumab som monoterapi seponeres permanent. Grad 3 diaré eller kolitt observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab krever permanent seponering av behandlingen og oppstart av kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 diaré eller kolitt skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende diaré eller kolitt bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert hepatitt

Alvorlig hepatitt er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hepatitt slik som økninger i transaminase og total bilirubin. Infeksjons- og sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 3 eller 4 økning av transaminase eller total bilirubin skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 økning av transaminase eller total bilirubin skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake. Vedvarende økning av disse laboratorieverdiene bør behandles med kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Alvorlig nefritt og nyredysfunksjon er observert ved monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på nefritt eller nyredysfunksjon. De fleste pasientene har asymptomatiske økninger i serumkreatinin. Sykdomsrelaterte etiologier bør utelukkes.

Ved grad 4 økt serumkreatinin skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres permanent og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Ved grad 2 eller 3 økt serumkreatinin skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider bør innledes i doser tilsvarende metylprednisolon 0,5 til 1 mg/kg/dag. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Dersom det oppstår en forverring eller ingen bedring til tross for oppstart av kortikosteroider, bør kortikosteroiddosen økes tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag og nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab må seponeres permanent.

Immunrelaterte endokrinopater

Alvorlige endokrinopater, inkludert hypotyreose, hypertyreose, binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt), hypofysitt (inkludert hypopituitarisme), diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose er observert med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på endokrinopater og for hyperglykemi og endringer i tyreoidfunksjon (ved oppstart av behandling, periodisk under behandling, og som indikert basert på klinisk evaluering). Pasienter kan oppleve fatigue, hodepine, endringer i mental status, abdominalsmerter, uvanlig avføringsmønster og hypotensjon, eller uspesifikke symptomer som kan ligne andre årsaker, som for eksempel hjernemetastaser eller underliggende sykdom. Med mindre en alternativ etiologi har blitt identifisert, bør tegn eller symptomer på endokrinopater anses som immunrelaterte.

Ved symptomatisk hypotyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon for tyreoida innledes, hvis nødvendig. Ved symptomatisk hypertyreose skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake, og antityreoider midler bør innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør også vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i tyreoida. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Overvåkning av tyreoidfunksjon bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende hypertyreose eller hypotyreose.

Ved symptomatisk grad 2 binyreinsuffisiens skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og fysiologisk kortikosteroids substitusjon innledes, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved alvorlig (grad 3) eller livstruende (grad 4) binyreinsuffisiens. Overvåkning av binyrefunksjon og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig kortikosteroids substitusjon benyttes.

Ved symptomatisk grad 2 eller 3 hypofysitt skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og hormonsubstitusjon innledes, hvis nødvendig. Kortikosteroider i doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag bør vurderes ved mistanke om akutt inflammasjon i hypofysen. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider, hvis nødvendig. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende (grad 4) hypofysitt. Overvåkning av hypofysefunksjonen og hormonnivåer bør fortsette for å sikre at riktig hormonsubstitusjon benyttes.

Ved symptomatisk diabetes skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og insulinbehandling innledes, hvis nødvendig. Overvåkning av blodsukker bør fortsette for å sikre at riktig insulinbehandling blir gitt. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved livstruende diabetes.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Alvorlig utslett er observert med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og sjeldnere med nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8). Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal holdes tilbake ved grad 3 utslett og seponeres ved grad 4 utslett. Alvorlig utslett bør behandles med kortikosteroider i høye doser tilsvarende metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag.

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med dødelig utfall, er observert. Dersom symptomer eller tegn på SJS eller TEN oppstår, bør behandlingen med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og pasienten henvises til et spesialisert senter for utredning og behandling. Dersom pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, anbefales permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Forsiktighet bør utvises når det vurderes bruk av nivolumab hos en pasient som tidligere har hatt en alvorlig eller livstruende hudbivirkning, ved tidligere behandling med andre immunstimulerende kreftlegemidler.

Andre immunrelaterte bivirkninger

Følgende immunrelaterte bivirkninger ble rapportert hos mindre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med nivolumab som monoterapi eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i kliniske studier på tvers av doser og tumortyper: pankreatitt, uveitt, demyelinisering, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), Guillain-Barrés syndrom, myasthenia gravis, myastenisk syndrom, aseptisk meningitt, encefalitt, gastritt, sarkoidose, duodenitt, myositt, myokarditt, rabdomyolyse og myelitt. Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom, hypoparatyreose, og ikke-infeksiøs cystitt har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.2 og 4.8).

Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger må det gjøres en hensiktsmessig evaluering for å bekrefte etiologi eller utelukke andre årsaker. Basert på bivirkningens alvorlighetsgrad skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake og kortikosteroider administreres. Ved bedring kan nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab gjenopptas etter nedtrapping av kortikosteroider. Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab skal seponeres permanent ved enhver alvorlig immunrelatert bivirkning som gjenoppstår, og ved enhver livstruende immunrelatert bivirkning.

Tilfeller av myotoksisitet (myositt, myokarditt og rabdomyolyse), noen med fatalt utfall, er rapportert med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer på myotoksisitet, skal nøye overvåking igangsettes og pasienten umiddelbart henvises til spesialist for vurdering og behandling. Ut ifra alvorlighetsgraden av myotoksisiteten, skal nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab holdes tilbake eller seponeres (se pkt. 4.2) og egnet behandling innledes.

En grundig vurdering må gjøres dersom diagnosen myokarditt mistenkes. Pasienter med hjerte- eller hjerte-lungesyntomer bør utredes for potensiell myokarditt. Ved mistanke om myokarditt, bør behandling med en høy dose steroider (prednison 1 til 2 mg/kg/dag eller metylprednisolon 1 til 2 mg/kg/dag) raskt igangsettes og en kardiologisk konsultasjon med diagnostisk undersøkelse i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer skal raskt utføres. Så snart en myokardittdiagnose er fastslått, skal behandling med nivolumab, eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, holdes tilbake eller seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Transplantatavstøtning av solide organer har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med PD-1-hemmere. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Fordelen av behandling med nivolumab versus risiko for mulig transplantatavstøtning bør vurderes hos disse pasientene.

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH) har blitt observert med nivolumab som monoterapi og med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Forsiktighet skal utvises når nivolumab administreres som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab seponeres og behandling for HLH initieres.

Infusjonsreaksjoner

Alvorlige infusjonsreaksjoner er rapportert i kliniske studier med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Ved tilfelle av alvorlig eller livstruende infusjonsreaksjon skal infusjonen av nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab avsluttes og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes. Pasienter med milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan få nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med tett oppfølging og premedisinering i henhold til lokale retningslinjer for profylakse av infusjonsreaksjoner.

Sykdomsspesifikke forholdsregler

Avansert melanom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, autoimmun sykdom og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, var ekskludert fra de pivotale kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med okulært/uvealt melanom var ekskludert fra pivotale kliniske studier på melanom. I tillegg ekskluderte CA209037 pasienter med grad 4 bivirkninger relatert til anti-CTLA-4 behandling (se pkt. 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline, leptomeningeale metastaser som var behandlet, okulært/uvealt melanom, autoimmun sykdom og pasienter som hadde bivirkninger grad 3-4 relatert til tidligere behandling med anti-CTLA-4 ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter som hadde fått systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, og for pasienter med aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjon av nivolumab med ipilimumab en økning i PFS kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor. Forbedringen i OS var tilsvarende for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab som monoterapi hos pasienter med høy PD-L1-ekspresjon i tumor (PD-L1 > 1 %). Før oppstart av kombinasjonsbehandlingen rådes leger til å evaluere de individuelle pasient- og tumorkarakteristikkene nøye, og ta i betraktning de observerte fordeler og toksisiteten til kombinasjonen i forhold til nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Bruk av nivolumab hos melanompasienter med raskt progredierende sykdom

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med raskt progredierende sykdom (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Det foreligger ingen data vedrørende adjuvant behandling hos pasienter med melanom med følgende risikofaktorer (se pkt. 4.5 og 5.1):

- pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler
- pasienter som tidligere har fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering)
- pasienter som tidligere har fått behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktsignalveier)
- pasienter under 18 år.

På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Ikke-småcellet lungekreft

Førstelinjebehandling av NSCLC

Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, aktive (ubehandlede) hjernemetastaser, som tidligere hadde fått behandling for avansert sykdom, eller som hadde sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner ble ekskludert fra den pivotale studien på

førstelinjebehandling av NSCLC (se pkt. 4.5 og 5.1). Begrensede data er tilgjengelig hos eldre pasienter (≥ 75 år) (se pkt. 5.1). Hos disse pasientene skal nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi brukes med forsiktighet etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon ble ekskludert fra de pivotale kliniske studiene på ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter med funksjonsscore 2 ved baseline ble inkludert i studie CA209172 (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data for pasienter med autoimmune sykdommer, symptomatisk interstitiell lungesykdom, aktive hjernemetastaser og pasienter som hadde mottatt systemiske immunsuppressiva før inklusjon i studien, bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var dårligere prognostiske faktorer og/eller mer aggressiv sykdom, kombinert med lav eller ingen PD-L1-ekspressjon i tumor (se pkt. 5.1).

Neoadjuvant behandling av NSCLC

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, inoperabel eller metastatisk sykdom, som tidligere hadde fått kreftbehandling for operabel sykdom, eller som hadde kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner, ble ekskludert fra den pivotale studien på neoadjuvant behandling av operabel NSCLC (se pkt. 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Malignt pleuralt mesoteliom

Pasienter med primitivt peritoneal, perikardial, testikulær eller tunica vaginalis-mesoteliom, interstitiell lungesykdom, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon og hjernemetastase (med mindre kirurgisk resektert eller behandlet med stereotaktisk stråleterapi og ingen utvikling de siste 3 månedene før inklusjon i studien) ble ekskludert fra den pivotale studien på førstelinjebehandling av MPM (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data skal nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko hos den enkelte.

Nyrecellekarsinom

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Pasienter med tidligere samtidige hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Pasienter med aktive hjernemetastaser, autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra de kliniske studiene med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kabozantinib brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på et individuelt grunnlag.

Når nivolumab er gitt sammen med kabozantinib, er det rapportert større hyppighet av ALAT- og ASAT-økninger grad 3 og 4 i forhold til ved monoterapi med nivolumab hos pasienter med avansert RCC (se pkt. 4.8). Leverenzymene bør overvåkes før oppstart av og periodisk gjennom behandlingen.

Retningslinjer for medisinsk håndtering bør følges for begge legemidlene (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kabozantinib).

Klassisk Hodgkins lymfom

Pasienter med aktiv autoimmun sykdom og symptomatisk interstitiell lungesykdom ble ekskludert fra kliniske studier med klassisk HL (se pkt. 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Komplikasjoner ved allogen hematopoietisk stamcellebehandling (HSCT) ved klassisk Hodgkins lymfom

Tilfeller av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM) er observert ved oppfølgingen av pasienter med klassisk HL som gjennomgår allogen HSCT etter tidligere eksponering for nivolumab. Nøye vurdering av potensiell nytte av HSCT og mulig økt risiko for transplantasjonsrelaterte komplikasjoner vurderes i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.8).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i etterkant av allogen HSCT er det etter markedsføring rapportert alvorlig GVHD som inntreffer raskt, noen med fatalt utfall. Behandling med nivolumab kan øke risikoen for alvorlig GVHD og død hos pasienter som har gjennomgått allogen HSCT, hovedsakelig hos dem som har hatt GVHD tidligere. Hos disse pasientene bør nytten av behandling med nivolumab vurderes opp mot den potensielle risikoen (se pkt. 4.8).

Hode- og halskreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller karsinom i nasofarynx eller spyttkjertel som de primære tumorstedene ble ekskludert fra den kliniske studien på SCCHN (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør ta hensyn til den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før oppstart av behandling hos pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom. Ved hode- og halskreft ble det observert et høyere antall dødsfall innen 3 måneder med nivolumab sammenlignet med docetaxel. Faktorer assosiert med tidlig død var ECOG-funksjonsstatus, rask progressiv sykdom etter tidligere platinaterapi og høy tumorbyrde.

Urotelialt karsinom

Behandling av avansert urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra de kliniske studiene på urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline (unntatt pasienter med funksjonsscore på 2 ved baseline som ikke har mottatt neoadjuvant cisplatinbasert kjemoterapi og som anses som ikke kvalifisert for adjuvant kjemoterapi med cisplatin), tegn på sykdom etter kirurgi, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adjuvant behandling av urotelialt karsinom (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien for dMMR eller MSI-H metastatisk CRC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med ipilimumab brukes

med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Førstelinjebehandling av ESCC

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, enhver hjernemetastase i anamnesen, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon eller høy risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende øsofagus, ble ekskludert fra den kliniske studien på ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab i kombinasjon med ipilimumab eller kjemoterapi brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

I studien på førstelinjebehandling av ESCC ble det observert et høyere antall dødsfall innen 4 måneder med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi. Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab før behandling startes opp hos pasienter med dårligere prognostiske faktorer og/eller aggressiv sykdom (se pkt. 5.1).

Behandling av ESCC etter tidligere førstelinje kjemoterapi

Majoriteten av klinisk tilgjengelig data om plateepitelkarsinom i øsofagus er hos pasienter av asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.1)

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, hjernemetastaser som var symptomatiske eller som krevde behandling, tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende øsofagus (f.eks. aorta eller luftveier), aktiv autoimmun sykdom, eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien av ESCC (se pkt. 4.5 og 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Leger bør vurdere den forsinkede innsettende effekten av nivolumab før behandling startes opp hos pasienter med ESCC. Et større antall dødsfall ble observert innen 2,5 måneder etter randomisering med nivolumab sammenlignet med kjemoterapi. Ingen spesifikke(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig kjemoradioterapi (CRT) forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på kreft i øsofagus og den gastroøsofageale overgangen (se pkt. 4.5 and 5.1). På grunn av manglende data bør nivolumab brukes med forsiktighet i disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus

Pasienter som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra den kliniske studien på adenokarsinom i ventrikkel, GEJ eller øsofagus (se pkt. 4.5 og 5.1). I fravær av data skal nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi brukes med forsiktighet hos disse populasjonene etter nøye vurdering av potensiell nytte/risiko på individuell basis.

Studien CA209649 ekskluderte pasienter med kjent positiv HER2-status. Pasienter med ubestemt status fikk lov til å delta i studien og representerte 40,3 % av pasientene (se pkt. 5.1).

Pasienter på kontrollert natriumdiett

Hver ml av dette legemidlet inneholder 0,1 mmol (eller 2,5 mg) natrium. Dette legemidlet inneholder 10 mg natrium per 4 ml hetteglass, 25 mg natrium per 10 ml hetteglass, 30 mg natrium per 12 ml hetteglass eller 60 mg natrium per 24 ml hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % eller 3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pasientkort

Alle som forskriver OPDIVO må være kjent med legeinformasjonen og retningslinjer for behandling. Forskriveren må diskutere risikoen av behandling med OPDIVO med pasienten. Pasienten vil få tildelt pasientkortet med hver resept.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff, og farmakokinetiske interaksjonsstudier har ikke blitt utført. Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke av cytokrom P450-enzym (CYP) eller andre legemiddelmetaboliserende enzymer. Det antas derfor ikke at farmakokinetikken til nivolumab påvirkes når samtidig administrerte legemidler hemmer eller induserer disse enzymene.

Andre typer interaksjoner

Systemisk immunsuppresjon

Bruk av systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva ved baseline før behandling med nivolumab igangsettes, bør unngås på grunn av den potensielle innvirkningen på den farmakodynamiske aktiviteten. Systemiske kortikosteroider og andre immunsuppressiva kan imidlertid brukes etter oppstart av nivolumab for å behandle immunrelaterte bivirkninger. Foreløpige resultater viser at bruk av systemiske immunsuppressiva etter oppstart av nivolumabbehandling, ikke synes å motvirke responsen på nivolumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av nivolumab hos gravide kvinner. Studier i dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG4 krysser placenta. Nivolumab er et IgG4 og har derfor potensiale til å overføres fra mor til fosteret under utvikling. Nivolumab er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner som kan bli gravide som ikke bruker sikker prevensjon, med mindre klinisk nytte oppveier potensiell risiko. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon i minst 5 måneder etter siste dose med nivolumab.

Amming

Det er ukjent hvorvidt nivolumab utskilles i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler inkludert antistoffer kan utskilles i morsmelk, kan en risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om ammingen skal avbrytes eller behandlingen med nivolumab skal seponeres, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av nivolumab på fertilitet. Effekten av nivolumab på mannlig og kvinnelig fertilitet er derfor ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør tilrådes å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner på grunn av potensielle bivirkninger, slik som fatigue (se pkt. 4.8), inntil de er sikre på at nivolumab ikke påvirker dem negativt.

4.8 Bivirkninger

Nivolumab som monoterapi (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kombinerte datasettet for nivolumab som monoterapi på tvers av tumortyper (n = 4646), med oppfølging fra minimum 2,3 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (44%), muskel- og skjelettsmerter (28%), diaré (26%), utslett (24%), hoste (22%), kvalme

(22 %), kløe (19 %), redusert appetitt (17 %), artralgi (17 %) forstoppelse (16 %), dyspné (16 %), abdominalsmerter (15 %), øvre luftveisinfeksjon (15 %), feber (13 %), hodepine (13 %), anemi (13 %) og oppkast (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 44 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet. Med minimum 63 måneders oppfølging i NSCLC, ble ingen nye sikkerhetssignaler identifisert.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi (n = 4646) er vist i tabell 6. Bivirkningene er presentert i henhold til organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger med nivolumab som monoterapi

	Nivolumab som monoterapi
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni ^a , bronkitt
Sjeldne	aseptisk meningitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne	histiocyttisk nekrotiserende lymfadenitt (Kikuchi lymfadenitt)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	lymfopeni ^b , anemi ^{bi} , leukopeni ^b , nøytropeni ^{a,b} , trombocytopeni ^b
Mindre vanlige	eosinofili
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringsyndrom), overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige	sarkoidose
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^f
Endokrine sykdommer	
Vanlige	hypotyreose, hypertyreose, tyreoiditt
Mindre vanlige	binyreinsuffisiens ⁱ , hypopituitarisme, hypofysitt, diabetes mellitus
Sjeldne	diabetisk ketoacidose, hypoparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b
Vanlige	Dehydrering, redusert vekt, hypoglykemi ^b
Mindre vanlige	metabolsk acidose
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^g
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	polynevropati, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve)
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, demyelinisering, myastenisk syndrom, encefalitt ^{a,k}
Ikke kjent	myelitt (inkludert transvers myelitt)

Nivolumab som monoterapi	
Øyesykdommer	
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne
Mindre vanlige	uveitt
Ikke kjent	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom ^f
Hjertesykdommer	
Vanlige	takykardi, atrieflimmer
Mindre vanlige	myokarditt ^a , perikardielle lidelser ^h , arytmi (inkludert ventrikulær arytmi)
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon
Sjeldne	vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dyspné ^a , hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , pleuraeffusjon
Mindre vanlige	lungeinfiltrasjon
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse
Vanlige	kolitt ^a , stomatitt, munntørhet
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt
Sjeldne	sår på tolvfingertarmen
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige	hepatitt, kolestase
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	utslett ^c , kløe
Vanlige	vitiligo, tørr hud, erytem, alopeci
Mindre vanlige	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a,d} , Stevens-Johnsons syndrom ^a
Ikke kjent	lichen sclerosus ^g , annet lichenoid utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^e , artralgi
Vanlige	artritt
Mindre vanlige	polymyalgi revmatika
Sjeldne	Sjøgrens syndrom, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a , rabdomyolyse ^{a,d}
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a
Sjeldne	tubulær interstitiell nefritt, ikke-infeksiøs cystitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue, feber
Vanlige	smerter, brystsmerter, ødem ^l
Undersøkelser^b	
Svært vanlige	økt ASAT, hyponatremi, hypoalbuminemi, økt alkalisk fosfatase, økt kreatinin, økt ALAT, økt lipase, hyperkalemi, økt amylase, hypokalsemi, hypomagnesemi, hypokalemi, hyperkalsemi
Vanlige	økt totalbilirubin, hypernatremi, hypermagnesemi

Det kan være at den underliggende sykdommen også medvirker til bivirkningsfrekvensene som er presentert i tabell 6 og at de ikke kan tilskrives nivolumab alene.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn" nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, vesikuløst utslett,

- eksfoliativt utslett, dermatitt, akne, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett og pemfigoid.
- ^d Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.
- ^e Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggmerter, skjelettsmerter, brystmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.
- ^f Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).
- ^g Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.
- ^h Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.
- ⁱ Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.
- ^j Inkluderer binyreinsuffisiens, akutt binyrebarksvikt og sekundær binyrebarksvikt.
- ^k Inkluderer encefalitt og limbisk encefalitt.
- ^l Ødem er en sammensatt betegnelse som inkluderer generalisert ødem, perifert ødem, perifer hevelse og hevelse.

Nivolumab i kombinasjon med andre legemidler (se pkt. 4.2)

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Når nivolumab administreres i kombinasjon, henvises det til preparatomtalen for de andre legemidlene for ytterligere informasjon om sikkerhetsprofilen før behandlingsstart.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)

I det kombinerte datasettet for nivolumab administrert i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) på tvers av tumortyper (n = 2094), med oppfølging fra minimum 6 til 47 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (50 %), utslett (38 %), diaré (37 %), kvalme (31 %), kløe (29 %), muskel- og skjelettsmerter (28 %), pyreksi (25 %), hoste (24 %), redusert appetitt (23 %), oppkast (20 %), dyspné (19 %), forstoppelse (19 %), artralgi (19 %), abdominalsmerter (18 %), hypotyreose (16 %), hodepine (16 %), infeksjon i øvre luftveier (15 %), ødem (13 %) og svimmelhet (11 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 67 % for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), med 0,7 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemiddel. Blant pasienter behandlet med nivolumab 1 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 3 mg/kg, ble fatigue (62 %), utslett (57 %), diaré (52 %), kvalme (42 %), kløe (40 %), pyreksi (36 %) og hodepine (26 %) rapportert med en forekomst $\geq 10\%$ høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi). Blant pasienter behandlet med nivolumab 360 mg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg og kjemoterapi, ble anemi (32 %) og nøyтроpeni (15 %) rapportert med en forekomst $\geq 10\%$ høyere enn forekomstene rapportert i det kombinerte datasettet for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi).

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi

I det kombinerte datasettet for 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi på tvers av tumortyper (n = 1268) med oppfølging på minimum mellom 12,1 og 20 måneder for adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, eller ESCC, eller etter 3 behandlingssykluser for operabel NSCLC, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) kvalme (51 %), perifer nevropati (39 %), fatigue (39 %), diaré (33 %), redusert appetitt (33 %), forstoppelse (31 %), oppkast (27 %), stomatitt (22 %), abdominalsmerter (21 %), utslett (18 %), pyreksi (17 %), muskel- og skjelettsmerter (16 %), hoste (13 %), ødem (inkludert perifert ødem) (12 %) og hypoalbuminemi (11 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 71 % for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, med 1,2 % fatale bivirkninger tilskrevet nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Median varighet av behandling var 6,44 måneder (95 % KI: 5,95, 6,80) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi og 4,34 måneder (95 % KI: 4,04, 4,70) for kjemoterapi for adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus, eller ESCC. For operabel NSCLC fikk 93 % av pasientene 3 sykluser med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

I datasettet for nivolumab 240 mg hver 2. uke i kombinasjon med kabozantinib 40 mg én gang daglig ved RCC (n = 320), med en minimum oppfølging på 16 måneder, var de hyppigste bivirkningene

(≥ 10 %) diaré (64,7 %), fatigue (51,3 %), palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (40,0 %), stomatitt (38,8 %), muskel- og skjelettsmerter (37,5 %), hypertensjon (37,2 %), utslett (36,3 %), hypotyreose (35,6 %), redusert appetitt (30,3 %), kvalme (28,8 %), abdominalsmerter (25,0 %), dysgeusi (23,8 %), øvre luftveisinfeksjon (20,6 %), hoste (20,6 %), kløe (20,6 %), artralgi (19,4 %), oppkast (18,4 %), dysfoni (17,8 %), hodepine (16,3 %), dyspepsi (15,9 %), svimmelhet (14,1 %), forstoppelse (14,1 %), pyreksi (14,1 %), ødem (13,4 %), muskelspasmer (12,2 %), dyspné (11,6 %), proteinuri (10,9 %) og hypertyreose (10,0 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 78 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet.

Bivirkningstabell

Bivirkningerne rapportert i det kombinerte datasettet for pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) (n = 2094), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n = 1268) og nivolumab i kombinasjon med kabozantinib (n = 320) vises i tabell 7. Bivirkningene er presentert i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data etter markedsføring). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger med nivolumab i kombinasjon med andre legemidler

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Svært vanlige	infeksjon i øvre luftveier		infeksjon i øvre luftveier
Vanlige	pneumoni, bronkitt, konjunktivitt	infeksjon i øvre luftveier, pneumoni ^a	pneumoni
Sjeldne	aseptisk meningitt		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige	anemi ^{b,i} , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b	nøytropeni ^b , anemi ^{b,i} , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , trombocytopeni ^b	anemi ^b , trombocytopeni ^b , leukopeni ^b , lymfopeni ^b , nøytropeni ^b
Vanlige	eosinofili	febril nøytropeni ^a	eosinofili
Mindre vanlige	febril nøytropeni	eosinofili	
Ikke kjent	hemofagocytisk lymfohistiocytose		
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringssyndrom), overfølsomhet	overfølsomhet, infusjonsrelatert reaksjon (inkludert cytokinfrigjøringssyndrom)	overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)
Mindre vanlige			infusjonsrelatert overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne	sarkoidose		
Ikke kjent	transplantatavstøtning av solide organer ^f		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Endokrine sykdommer			
Svært vanlige	hypotyreose		hypotyreose, hypertyreose
Vanlige	hypertyreose, tyreoiditt, binyreinsuffisiens, hypofysitt, hypopituitarisme, diabetes mellitus	hypotyreose, hypertyreose	binyreinsuffisiens
Mindre vanlige	diabetisk ketoacidose	binyreinsuffisiens, tyreoiditt, hypopituitarisme, diabetes mellitus	hypofysitt, tyreoiditt
Sjeldne	hypoparatyreose	hypofysitt	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	redusert appetitt, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hypoalbuminemi, hyperglykemi ^b , hypoglykemi ^b	redusert appetitt, hypoglykemi ^b , hyperglykemi ^b , redusert vekt
Vanlige	dehydrering, hypoalbuminemi, hypofosfatemi, redusert vekt	hypofosfatemi	dehydrering
Mindre vanlige	metabolsk acidose		
Sjeldne		tumorlysesyndrom	
Ikke kjent	tumorlysesyndrom ^g		
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	hodepine, svimmelhet	perifer nevropati	dysgeusi, svimmelhet, hodepine
Vanlige	perifer nevropati	parestesi, svimmelhet, hodepine	perifer nevropati
Mindre vanlige	polynevropati, peroneuslammelse, autoimmun nevropati (inkludert parese i ansiktsnerve og 6. hjernenerve), encefalitt, myasthenia gravis		autoimmun encefalitt, Guillain-Barrés syndrom, myastenisk syndrom
Sjeldne	Guillain-Barrés syndrom, nevritt, myelitt (inkludert transvers myelitt)	Guillain-Barrés syndrom, encefalitt	
Ikke kjent		myelitt (inkludert transvers myelitt)	
Sykdommer i øre og labyrint			
Vanlige			tinnitus
Øyesykdommer			
Vanlige	tåkesyn, tørre øyne	tørre øyne, tåkesyn	tørre øyne, tåkesyn
Mindre vanlige	uveitt, episkleritt	uveitt	uveitt
Sjeldne	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom		

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Hjertesykdommer			
Vanlige	takykardi, atrieflimmer	takykardi, atrieflimmer	atrieflimmer, takykardi
Mindre vanlige	myokarditt ^a , arytmie (inkludert ventrikulær arytmie) ^a , bradykardi	myokarditt	myokarditt
Ikke kjent	perikardielle lidelser ^h		
Karsykdommer			
Svært vanlige			hypertensjon
Vanlige	hypertensjon	trombose ^{a,j} , hypertensjon, vaskulitt	trombose ⁱ
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Svært vanlige	hoste, dyspné	hoste	dysfoni, dyspné, hoste
Vanlige	pneumonitt ^a , lungeemboli ^a , pleuraeffusjon	pneumonitt ^a , dyspné	pneumonitt, lungeemboli, pleuraeffusjon, epistakse
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré ^a , stomatitt, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse	diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse, stomatitt, abdominalsmerter, dyspepsi
Vanlige	kolitt ^a , pankreatitt, stomatitt, gastritt, munntørrhet	kolitt, munntørrhet	kolitt, gastritt, oral smerte, munntørrhet, hemoroider
Mindre vanlige	duodenitt	pankreatitt	pankreatitt, tynntarmsperforasjon ^a , glossodyn
Sjeldne	tarmperforasjon ^a		
Sykdommer i lever og galleveier			
Vanlige	hepatitt		hepatitt
Mindre vanlige		hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	utslett ^c , kløe	utslett ^c	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett ^c , kløe
Vanlige	alopesi, vitiligo, urtikaria, tørr hud, erytem,	palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, kløe, hyperpigmentering av hud, alopesi, tørr hud, erytem	alopesi, tørr hud, erytem, forandringer i hårfarge
Mindre vanlige	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, psoriasis		psoriasis, urtikaria
Sjeldne	toksisk epidermal nekrolyse ^{a,d} , lichen sclerosus, annet lichenoid utslett		
Ikke kjent			lichen sclerosus, annet lichenoid utslett

	Kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi)	Kombinasjon med kjemoterapi	Kombinasjon med kabozantinib
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Svært vanlige	muskel- og skjelettsmerter ^c , artralgi	muskel- og skjelettsmerter ^c	muskel- og skjelettsmerter ^c , artralgi, muskelspasmer
Vanlige	muskelspasmer, muskelsvakhet, artritt	artralgi, muskelsvakhet	artritt
Mindre vanlige	polymyalgia revmatika, myopati, myositt (inkludert polymyositt) ^a		myopati, osteonekrose i kjeven, fistel
Sjeldne	spondylartropati, Sjøgrens syndrom, rabdomyolyse ^a		
Sykdommer i nyre og urinveier			
Svært vanlige			proteinuri
Vanlige	nyresvikt (inkludert akutt nyreskade) ^a	nyresvikt ^a	nyresvikt, akutt nyreskade
Mindre vanlige	tubulointerstitiell nefritt, nefritt	ikke-infeksiøs cystitt	nefritt
Sjeldne	ikke-infeksiøs cystitt	nefritt	ikke-infeksiøs cystitt ^g
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	fatigue, pyreksi, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, pyreksi, ødem (inkludert perifert ødem)	fatigue, pyreksi, ødem
Vanlige	brystsmerter, smerter, frysninger	malaise	smerter, brystsmerter
Undersøkelser			
Svært vanlige	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ASAT ^b , økt ALAT ^b , økt total bilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hyponatremi ^b , hyperkalemi ^b , hypokalemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypokalsemi ^b	hypokalsemi ^b , økte transaminaser ^b , hyponatremi ^b , økt amylase ^b , hypomagnesemi ^b , økt alkalisk fosfatase ^b , hypokalemi ^b , økt kreatinin ^b , økt lipase ^b , hyperkalemi ^b , økt total bilirubin ^b	økt alkalisk fosfatase ^b , økt ALAT ^b , økt ASAT ^b , økt total bilirubin ^b , økt kreatinin ^b , økt amylase ^b , økt lipase ^b , hypokalemi ^b , hypomagnesemi ^b , hyponatremi ^b , hypokalsemi ^b , hyperkalsemi ^b , hypofosfatemi ^b , hyperkalemi ^b , hypermagnesemi ^b , hypernatremi ^b
Vanlige	hypernatremi ^b , hypermagnesemi ^b , økt tyreoidestimulerende hormon, økt gammaglutamyltransferase	hypernatremi ^b , hyperkalsemi ^b , hypermagnesemi ^b	økt blodkolesterol, hypertriglyseridemi

Bivirkningsfrekvensene presentert i tabell 7 kan ikke fullt ut tillegges nivolumab alene eller i kombinasjon med andre legemidler, men kan inneholde bidrag fra underliggende sykdom eller fra legemiddel brukt i kombinasjon.

^a Fatale tilfeller er rapportert i avsluttede eller pågående kliniske studier.

^b Frekvensene for laboratorietermene reflekterer andelen pasienter som opplevde en forverring av laboratoriemålinger fra baseline. Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger: unormale laboratoriefunn» nedenfor.

^c Utslett er en sammensatt betegnelse som inkluderer makulopapuløst utslett, erytematøst utslett, kløende utslett, follikulært utslett, makuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, pustuløst utslett, papuloskvamøst utslett, vesikuløst utslett, generalisert utslett, eksfoliativt utslett, dermatitt, akne, allergisk dermatitt, atopisk dermatitt, bulløs dermatitt, eksfoliativ dermatitt, psoriasislignende dermatitt, legemiddelutslett, nodulært utslett og pemfigoid.

^d Rapportert også i studier utenfor det kombinerte datasettet. Frekvensen er basert på eksponering over hele studieprogrammet.

^e Muskel- og skjelettsmerter er en sammensatt betegnelse som inkluderer ryggmerter, skjelettsmerter, brystsmerter fra muskler og skjelett, ubehag i muskler og skjelett, myalgi, interkostalmyalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremitetene og smerter i ryggraden.

^f Hendelse etter markedsføring (se også pkt. 4.4).

^g Rapportert i kliniske studier og etter markedsføring.

- ^h Perikardielle lidelser er en sammensatt betegnelse som inkluderer perikarditt, perikardeffusjon, hjertetamponade og Dresslers syndrom.
- ⁱ Anemi er en sammensatt betegnelse som inkluderer blant andre årsakene hemolytisk anemi og autoimmun anemi, redusert hemoglobin, jernmangelanemi og redusert antall røde blodceller.
- ^j Trombose er en sammensatt betegnelse som inkluderer portvenetrombose, lungevenetrombose, lungetrombose, aortatrombose, arterietrombose, dyp venetrombose, bekkenvenetrombose, trombose i vena cava, venøs trombose, venøs trombose i lemmer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nivolumab eller nivolumab i kombinasjon med andre legemidler er forbundet med immunrelaterte bivirkninger. Med hensiktsmessig medisinsk behandling gikk de immunrelaterte bivirkningene tilbake i de fleste tilfeller. Permanent seponering av behandlingen var generelt nødvendig hos en større andel av pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med andre legemidler enn hos de som fikk nivolumab som monoterapi. Tabell 8 viser prosentandelen av pasienter med immunrelaterte bivirkninger som seponerte behandlingen permanent etter doseringsregime. I tillegg, for pasienter som opplevde en hendelse, viser tabell 8 prosentandelen av pasienter som krevde kortikosteroider i høye doser (minst 40 mg prednisonequivallenter daglig) etter doseringsregime. Retningslinjer for behandling av disse bivirkningene er beskrevet i pkt. 4.4.

Tabell 8: Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering eller krevde kortikosteroider i høye doser etter doseringsregime (nivolumab som monoterapi, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi eller i kombinasjon med kabozantinib)

	Nivolumab som monoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi) %	Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi %	Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib %
Immunrelaterte bivirkninger som førte til permanent seponering				
Pneumonitt	1,4	2,5	2,1	2,5
Kolitt	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitt	1,1	5	1,0	4,1
Nefritt og nyredysfunksjon	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrinopati	0,5	2,0	0,5	1,3
Hud	0,8	1,0	1,1	2,2
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	0,1	0,3	2,3	0
Immunrelaterte bivirkninger som krevde kortikosteroider i høye doser^{a,b}				
Pneumonitt	65	59	59	56
Kolitt	14	32	8	8
Hepatitt	21	37	8	23
Nefritt og nyredysfunksjon	22	27	9	9
Endokrinopati	5	20	5	4,2
Hud	3,3	8	6	8
Overfølsomhet / infusjonsrelatert reaksjon	18	16	23	0

^a minst 40 mg prednisonequivallenter daglig

^b frekvens er basert på antall pasienter som opplevde den immunrelaterte bivirkningen

Immunrelatert pneumonitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom og lungeinfiltrasjon, 3,3 % (155/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 0,9 % (42/4646) og 1,7 % (77/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,7 % (33/4646) og < 0,1 %

(1/4646) av pasientene. Seks pasienter (0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 15,1 uker (variasjon: 0,7-85,1). Bivirkningene opphørte hos 107 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 6,7 uker (variasjon: 0,1⁺-109,1⁺), ⁺ betegner en korrigert observasjon.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 6,9 % (145/2094). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,5 % (73/2094), 1,1 % (24/2094) og 0,4 % (8/2094) av pasientene. Fire pasienter (0,2 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,7 måneder (variasjon: 0,1-56,8). Bivirkningene opphørte hos 119 pasienter (82,1 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,3-149,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi var forekomsten av pneumonitt, inkludert interstitiell lungesykdom, 4,8 % (61/1268). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,4 % (31/1268), 1,0 % (13/1268) og 0,2 % (3/1268) av pasientene. To pasienter (0,2 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 24,1 uker (variasjon: 1,6-96,9). Bivirkningene opphørte hos 42 pasienter (68,9 %) med en median tid til bedring på 10,4 uker (variasjon: 0,3⁺-121,3⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av pneumonitt inkludert interstitiell lungesykdom 5,6 % (18/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 1,9 % (6/320) og 1,6 % (5/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 26,9 uker (variasjon: 12,3-74,3 uker). Bivirkningene opphørte hos 14 pasienter (77,8 %) med en median tid til bedring på 7,5 uker (variasjon: 2,1-60,7⁺ uker).

Immunrelatert kolitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av diaré, kolitt eller hyppig avføring 15,4 % (716/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 9,9 % (462/4646) og 4,0 % (186/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,4 % (67/4646) og < 0,1 % (1/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-115,6). Bivirkningene opphørte hos 639 pasienter (90,3 %) med en median tid til bedring på 2,9 uker (variasjon: 0,1-124,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av diaré eller kolitt 27,7 % (580/2094). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,8 % (184/2094), 6,8 % (142/2094) og 0,1 % (3/2094) av pasientene. Én pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 1,4 måneder (variasjon: 0,0-48,9). Bivirkningene opphørte hos 577 pasienter (90,8 %) med en median tid til bedring på 2,7 uker (variasjon: 0,1-159,4⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av diaré eller kolitt 46,7 %, inkludert grad 2 (13,6 %), grad 3 (15,8%) og grad 4 (0,4%).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av diaré eller kolitt 26,4 % (335/1268). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 8,2 % (104/1268), 3,5 % (45/1268) og 0,5 % (6/1268) av pasientene. Én pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 4,3 uker (variasjon: 0,1-93,6). Bivirkningene opphørte hos 293 pasienter (88,0 %) med en median tid til bedring på 1,4 uker (variasjon: 0,1-117,6⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av diaré, kolitt, hyppig avføring eller enteritt 59,1 % (189/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 25,6 % (82/320) og 6,3 % (20/320) av pasientene. Grad 4 ble rapportert hos 0,6 % (2/320). Median tid til første hendelse var 12,9 uker (variasjon: 0,3-110,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 143 pasienter (76,1 %) med en median tid til bedring på 12,9 uker (variasjon: 0,1-139,7⁺ uker).

Immunrelatert hepatitt

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 8,0 % (371/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert

hos henholdsvis 4,3 % (200/4646) og 1,8 % (82/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 1,6 % (74/4646) og 0,3 % (15/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 10,6 uker (variasjon: 0,1-132,0). Bivirkningene opphørte hos 298 pasienter (81,4 %) med en median tid til bedring på 6,1 uker (variasjon: 0,1-126,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 19,2 % (402/2094). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 4,2 % (88/2094), 7,8 % (163/2094) og 1,2 % (25/2094) av pasientene. Median tid til første hendelse var 1,9 måneder (variasjon: 0,0-36,6). Bivirkningene opphørte hos 351 pasienter (87,8 %) med en median tid til bedring på 5,3 uker (variasjon: 0,1-175,9⁺). Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 30,1 %, inkludert grad 2 (6,9 %), grad 3 (15,8 %) og grad 4 (1,8 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 20 % (253/1268). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 6,2 % (78/1268), 2,9 % (37/1268) og < 0,1 % (1/1268) av pasientene. Median tid til første hendelse var 7,0 uker (variasjon: 0,1-84,1). Bivirkningene opphørte hos 202 pasienter (81,1 %) med en median tid til bedring på 7,4 uker (variasjon: 0,4-150,6⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av unormale leverfunksjonstester 41,6 % (133/320). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 14,7 % (47/320), 10,3 % (33/320) og 0,6 % (2/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 8,3 uker (variasjon: 0,1-107,9 uker). Bivirkningene opphørte hos 101 pasienter (75,9 %) med en median tid til bedring på 9,6 uker (variasjon: 0,1-89,3⁺ uker).

Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 2,6 % (121/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 1,5 % (69/4646) og 0,7 % (32/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 3 og 4 ble rapportert hos henholdsvis 0,4 % (18/4646) og < 0,1 % (2/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 12,1 uker (variasjon: 0,1-79,1). Bivirkningene opphørte hos 80 pasienter (69,0 %) med en median tid til bedring på 8,0 uker (variasjon: 0,3-79,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 6,1 % (128/2094). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,3 % (49/2094), 1,0 % (20/2094) og 0,5 % (10/2094) av pasientene. To pasienter (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 2,5 måneder (variasjon: 0,0-34,8). Bivirkningene opphørte hos 97 pasienter (75,8 %) med en median tid til bedring på 6,3 uker (variasjon: 0,1-172,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av nefritt eller nyredysfunksjon 8,8 % (112/1268). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 3,3 % (42/1268), 1,0 % (13/1268) og 0,2 % (2/1268) av pasientene. En pasient (< 0,1 %) hadde et fatalt utfall. Median tid til første hendelse var 9,6 uker (variasjon: 0,7-60,7). Bivirkningene opphørte hos 72 pasienter (64,3 %) med en median tid til bedring på 11,1 uker (variasjon: 0,1-191,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av nefritt, immundierte nefritt, nyresvikt, akutt nyreskade, økt blodkreatinin eller økt blodurea 10,0 % (32/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 3,4 % (11/320) og 1,3 % (4/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 14,2 uker (variasjon: 2,1-87,1 uker). Bivirkningene opphørte hos 18 pasienter (58,1 %) med en median tid til bedring på 10,1 uker (variasjon: 0,6-90,9⁺ uker).

Immunrelaterte endokrinopatii

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av tyreoid lidelser, inkludert hypothyreose eller hyperthyreose, 13,0 % (603/4646). De fleste tilfellene var av

alvorlighetsgrad 1 eller 2, rapportert hos henholdsvis 6,6 % (305/4646) og 6,2 % (290/4646) av pasientene. Grad 3 tyreoidelidelse ble rapportert hos 0,2 % (8/4646) av pasientene. Hypofysitt (3 av grad 1, 7 av grad 2, 9 av grad 3 og 1 av grad 4), hypopituitarisme (6 av grad 2 og 1 av grad 3), binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt, akutt binyrebarksvikt og redusert kortikotropin i blodet) (2 av grad 1, 23 av grad 2 og 11 av grad 3), diabetes mellitus (inkludert type 1 diabetes mellitus og diabetisk ketoacidose) (1 av grad 1, 3 av grad 2, 8 av grad 3 og 2 av grad 4) ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 11,1 uker (variasjon: 0,1-126,7). Bivirkningene opphørte hos 323 pasienter (48,7 %). Median tid til bedring var 48,6 uker (variasjon 0,4-204,4⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av tyreoidelidelse 22,9 % (479/2094). Tilfeller av tyreoidelidelse av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 12,5 % (261/2094) og 1,0 % (21/2094) av pasientene. Grad 2 og grad 3 hypofysitt (inkludert lymfocytisk hypofysitt) forekom hos henholdsvis 2,0 % (42/2094) og 1,6 % (33/2094) av pasientene. Hypopituitarisme av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 0,8 % (16/2094) og 0,5 % (11/2094) av pasientene. Grad 2, grad 3 og grad 4 binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt) forekom hos henholdsvis 2,3 % (49/2094), 1,5 % (32/2094) og 0,2 % (4/2094) av pasientene. Diabetes mellitus av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis 0,1 % (1/2094), 0,2 % (4/2094), < 0,1 % (1/2094) og 0,1 % (3/2094) av pasientens, og diabetisk ketoacidose av grad 4 ble rapportert hos < 0,1 % (2/2094) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 2,1 måneder (variasjon: 0,0-28,1). Bivirkningene opphørte hos 201 pasienter (40,7 %). Tid til bedring varierte fra 0,3 til 257,1⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av tyreoidelidelse 10,8 % (137/1268). Tilfeller av tyreoidelidelse av grad 2 ble rapportert hos 4,8 % (61/1268) av pasientene, Hypofysitt av grad 3 forekom hos < 0,1 % (1/1268) av pasientene. Hypopituitarisme av grad 2 og grad 3 forekom hos henholdsvis 0,2 % (3/1268) og 0,2 % (3/1268) av pasientene. Binyreinsuffisiens av grad 2, grad 3 og grad 4 forekom hos henholdsvis 0,6 % (8/1268), 0,2 % (2/1268) og < 0,1 % (1/1268) av pasientene. Diabetes mellitus inkludert diabetes mellitus type 1 og fulminant diabetes mellitus type 1 (2 grad 2, 2 grad 3 og 1 grad 4), samt diabetisk ketoacidose (1 grad 4), ble rapportert. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 13,0 uker (variasjon: 2,0-124,3). Bivirkningene opphørte hos 63 pasienter (40,9 %). Tid til bedring varierte fra 0,4 til 221,6⁺ uker.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av tyreoidelidelse 43,1 % (138/320). Tilfeller av tyreoidelidelse grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 0,9 % (3/320) av pasientene. Hypofysitt, alle av grad 2, forekom hos 0,6 % (2/320) av pasientene. Binyreinsuffisiens (inkludert sekundær binyrebarksvikt) forekom hos 4,7 % (15/320) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 binyreinsuffisiens ble rapportert hos henholdsvis 2,2 % (7/320) og 1,9 % (6/320) av pasientene. Median tid til første hendelse av disse endokrinopatiene var 12,3 uker (variasjon: 2,0-89,7 uker). Bivirkningene opphørte hos 50 pasienter (35,2 %). Tid til bedring varierte fra 0,9 til 132,0⁺ uker.

Immunrelaterte hudbivirkninger

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av utslett 30,0 % (1396/4646). De fleste tilfellene var av alvorlighetsgrad 1, rapportert hos 22,8 % (1060/4646) av pasientene. Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 5,9 % (274/4646) og 1,3 % (62/4646) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,7 uker (variasjon: 0,1-121,1). Bivirkningene opphørte hos 896 pasienter (64,6 %) med en median tid til bedring på 20,1 uker (0,1-192,7⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av utslett 46,2 % (968/2094). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 14,1 % (296/2094), 4,6 % (97/2094) og < 0,1 % (2/2094) av pasientene. Median tid til første hendelse var 0,7 måneder (variasjon: 0,0-33,8). Bivirkningene opphørte hos 671 pasienter (69,6 %) med en median tid til bedring på 11,1 uker (variasjon: 0,1-268,7⁺). Blant pasienter behandlet

med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av utslett 65,2 %, inkludert grad 2 (20,3 %) og grad 3 (7,8 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av utslett 24,1 % (306/1268). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 6,4 % (81/1268) og 2,4 % (31/1268) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,6 uker (variasjon: 0,1-97,4). Bivirkningene opphørte hos 205 pasienter (67,0 %) med en median tid til bedring på 13,6 uker (variasjon: 0,1-188,1⁺).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av utslett 62,8 % (201/320). Tilfeller av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 23,1 % (74/320) og 10,6 % (34/320) av pasientene. Median tid til første hendelse var 6,14 uker (variasjon: 0,1-104,4 uker). Bivirkningene opphørte hos 137 pasienter (68,2 %) med en median tid til bedring på 18,1 uker (variasjon: 0,1-130,6⁺ uker).

Sjeldne tilfeller av SJS og TEN, noen med fatalt utfall, er observert (se pkt. 4.2 og 4.4).

Infusjonsreaksjoner

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsreaksjoner 4,0 % (188/4646), inkludert 9 tilfeller av grad 3 og 3 tilfeller av grad 4.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 4,9 % (103/2094). Tilfeller av grad 1, grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 2,1 % (44/2094), 2,5 % (53/2094), 0,2 % (5/2094) og < 0,1 % (1/2094) av pasientene. Hos pasienter med MPM behandlet med 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 12 %.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 9,8 % (124/1268). Tilfeller av grad 2, grad 3 og grad 4 ble rapportert hos henholdsvis 5,7 % (72/1268), 1,4 % (18/1268) og 0,2 % (3/1268) av pasientene.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var forekomsten av overfølsomhet/infusjonsrelaterte reaksjoner 2,5 % (8/320). Alle 8 pasientene hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Tilfeller av grad 2 ble rapportert hos 0,3 % (1/320) av pasientene.

Komplikasjoner ved allogen HSCT (hematopoietisk stamcellebehandling) ved klassisk Hodgkins lymfom

Raskt innsettende GVHD har blitt rapportert med bruk av nivolumab før og etter allogen HSCT (se pkt. 4.4).

Totalt 62 pasienter fra to studier med klassisk HL, som gjennomgikk allogen HSCT etter seponering av nivolumab som monoterapi, ble evaluert. Grad 3 eller 4 akutt GVHD ble rapportert hos 17/62 pasienter (27,4 %). Raskt innsettende GVHD, definert som akutt GVHD som forekom i løpet av 14 dager etter stamcelleinfusjon, ble rapportert hos 4 pasienter (6 %). Febrilt syndrom uten identifiserbar infeksiøs årsak, som krevde steroidbehandling, ble rapportert hos 6 pasienter (12 %) i løpet av de seks første ukene etter transplantasjon. Steroider ble brukt hos 4 pasienter og 3 av pasientene responderte på steroidbehandling. Venookklusiv leversykdom forekom hos to pasienter, hvorav én døde av GVHD og multiorgansvikt. Totalt 19 av 62 pasienter (30,6 %) døde av komplikasjoner ved allogen HSCT etter nivolumab. De 62 pasientene hadde en median oppfølging etter allogen HSCT på 38,5 måneder (variasjon: 0-68 måneder).

Økte leverenzymmer når nivolumab kombineres med kabozantinib ved RCC

I en klinisk studie hos tidligere ubehandlede pasienter med RCC som fikk nivolumab i kombinasjon med kabozantinib ble det observert en høyere forekomst av økt ALAT (10,1 %) og økt ASAT (8,2 %) grad 3 og grad 4 sammenlignet med nivolumab monoterapi hos pasienter med avansert RCC. Hos pasienter med økt ALAT eller ASAT grad ≥ 2 (n = 85): Median tid til første hendelse var 10,1 uker

(variasjon: 2,0 til 106,6 uker), 26 % fikk kortikosteroider over en median varighet på 1,4 uker (variasjon: 0,9 til 75,3 uker) og opphør til grad 0-1 forekom hos 91 % av pasientene med en median tid til opphør på 2,3 uker (variasjon: 0,4 til 108,1⁺ uker). Blant de 45 pasientene med økt ALAT eller ASAT grad ≥ 2 som ble reintrodusert for enten nivolumab (n = 10) eller kabozantinib (n = 10) administrert enkeltvis eller sammen (n = 25), ble tilbakefall av økt ALAT eller ASAT grad ≥ 2 observert hos 3 pasienter som fikk OPDIVO, 4 pasienter som fikk kabozantinib og 8 pasienter som fikk både OPDIVO og kabozantinib.

Unormale laboratoriefunn

Hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi var andelen pasienter som opplevde en endring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,4 % for anemi (alle av grad 3), 0,7 % for trombocytopeni, 0,7 % for leukopeni, 8,7 % for lymfopeni, 0,9 % for nøytropeni, 1,7 % for økt alkalisk fosfatase, 2,6 % for økt ASAT, 2,3 % for økt ALAT, 0,8 % for økt total bilirubin, 0,7 % for økt kreatinin, 2,0 % for hyperglykemi, 0,7 % for hypoglykemi, 3,8 % for økt amylase, 6,9 % for økt lipase, 4,7 % for hyponatremi, 1,6 % for hyperkalemi, 1,3 % for hypokalemi, 1,1 % for hyperkalsemi, 0,6 % for hypermagnesemi, 0,4 % for hypomagnesemi, 0,6 % for hypokalsemi, 0,6 % for hypoalbuminemi og < 0,1 % for hypernatremi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (med eller uten kjemoterapi), var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 4,9 % for anemi, 1,5 % for trombocytopeni, 2,3 % for leukopeni, 7,3 % for lymfopeni, 3,4 % for nøytropeni, 2,9 % for økt alkalisk fosfatase, 7,3 % for økt ASAT, 8,4 % for økt ALAT, 1,2 % for økt totalbilirubin, 1,6 % for økt kreatinin, 5,8 % for hyperglykemi, 0,9 % for hypoglykemi, 8,4 % for økt amylase, 16,7 % for økt lipase, 0,8 % for hypokalsemi, 0,2 % for hypernatremi, 1,0 % for hyperkalsemi, 1,9 % for hyperkalemi, 0,5 % for hypermagnesemi, 3,4 % for hypokalemi og 9,8 % for hyponatremi.

Blant pasienter behandlet med 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, opplevde en større andel av pasientene en forverring fra baseline til økt ALAT av grad 3 eller 4 (15,3 %).

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller grad 4 som følger: 14,5 % for anemi, 5,4 % for trombocytopeni, 10,7 % for leukopeni, 14,0 % for lymfopeni, 25,7 % for nøytropeni, 2,4 % for økt alkalisk fosfatase, 3,6 % for økt ASAT, 2,7 % for økt ALAT, 1,9 % for økt bilirubin, 1,2 % for økt kreatinin, 4,6 % for økt amylase, 5,6 % for økt lipase, 0,5 % for hypernatremi, 7,8 % for hyponatremi, 1,6 % for hyperkalemi, 6,4 % for hypokalemi, 0,9 % for hyperkalsemi, 1,8 % for hypokalsemi, 1,7 % for hypomagnesemi, 3,4 % for hyperglykemi og 0,6 % for hypoglykemi.

Hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib var andelen pasienter som opplevde en forverring fra baseline til et unormalt laboratoriefunn av grad 3 eller 4 som følger: 3,5 % for anemi (alle av grad 3), 0,3 % for trombocytopeni, 0,3 % for leukopeni, 7,5 % for lymfopeni, 3,5 % for nøytropeni, 3,2 % for økt alkalisk fosfatase, 8,2 % for økt ASAT, 10,1 % for økt ALAT, 1,3 % for økt totalbilirubin, 1,3 % for økt kreatinin, 11,9 % for økt amylase, 15,6 % for økt lipase, 3,5 % for hyperglykemi, 0,8 % for hypoglykemi, 2,2 % for hypokalsemi, 0,3 % for hyperkalsemi, 5,4 % for hyperkalemi, 4,2 % for hypermagnesemi, 1,9 % for hypomagnesemi, 3,2 % for hypokalemi, 12,3 % for hyponatremi og 21,2 % for hypofosfatemi.

Immunogenitet

Av de 3529 pasientene som ble behandlet med 3 mg/kg nivolumab som monoterapi eller 240 mg hver 2. uke og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot legemidlet, testet 328 pasienter (9,3 %) positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 21 pasienter (0,6 %) som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Samtidig administrering med kjemoterapi påvirket ikke immunogeniteten av nivolumab. Av pasientene som ble behandlet med 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi, og som kunne utredes for tilstedeværelsen av antistoffer mot legemidlet, testet 7,5 % positivt for behandlingsutløste antistoffer mot legemidlet med 0,5 % som testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 26,0 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 24,9 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 37,8 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Forekomsten av nøytraliserende antistoffer mot nivolumab var 0,8 % med 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uke, 1,5 % med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 4,6 % med 1 mg/kg nivolumab og 3 mg/kg ipilimumab hver 3. uke. Av pasientene som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab, varierte forekomsten av antistoffer mot ipilimumab fra 6,3 til 13,7 %, og nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab varierte fra 0 til 0,4 %.

Av pasientene som ble behandlet med nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med ipilimumab hver 6. uke og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab eller nøytraliserende antistoffer mot nivolumab, var forekomsten av antistoffer mot nivolumab 33,8 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 2,6 %. Av pasientene som ble behandlet med nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med ipilimumab hver 6. uke og kjemoterapi og som kunne utredes for tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab eller nøytraliserende antistoffer mot ipilimumab, var forekomsten av antistoffer mot ipilimumab 7,5 % og forekomsten av nøytraliserende antistoffer var 1,6 %.

Selv om clearance av nivolumab økte med 20 % når antistoffer mot nivolumab var til stede, fantes det ikke bevis på tap av effekt eller endret toksisitetsprofil ved tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab, basert på farmakokinetiske og eksponerings/responsanalyser både for monoterapi og kombinasjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av nivolumab som monoterapi (3 mg/kg hver 2. uke) og i kombinasjon med ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 3. uke i forbindelse med de første 4 dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke) ble evaluert hos 97 pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 år til < 18 år (inkludert 53 pasienter i alderen 12 til < 18 år) med tilbakevendende eller refraktære solide eller hematologiske tumorer, inkludert avansert melanom, i den kliniske studien CA209070. Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var generelt sett tilsvarende det som ble sett hos voksne behandlet med nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert. Langtidssikkerhetsdata er utilgjengelig for bruk av nivolumab hos ungdom i alderen 12 år og eldre.

De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av pediatriske pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi), var fatigue (35,9 %) og redusert appetitt (21,9 %). De fleste bivirkningene som ble rapportert for nivolumab som monoterapi, hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Tjuen pasienter (33 %) hadde én eller flere bivirkninger av grad 3 til 4.

De vanligste bivirkningene (rapportert hos minst 20 % av pediatriske pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab), var fatigue (33,3 %) og makulopapuløst utslett (21,2 %). De fleste bivirkningene som ble rapportert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, hadde alvorlighetsgrad 1 eller 2. Ti pasienter (30 %) hadde én eller flere bivirkninger av grad 3 til 4.

Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i studien CA209908 hos 151 pediatriske pasienter med høygradig primær malignitet i sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 5.1), i forhold til data tilgjengelig fra studier hos voksne på tvers av indikasjoner.

Eldre

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1). Det er begrensede data fra pasienter med dMMR eller MSI-H CRC som er 75 år eller eldre (se pkt. 5.1). Data fra pasienter med klassisk HL som er 65 år og eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med MPM var det en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (henholdsvis 68 % og 35 %), sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (henholdsvis 54 % og 28 %).

Data fra pasienter med RCC som er 75 år og eldre og som er behandlet med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 5.1)

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

I studien av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom (CA209057) var sikkerhetsprofilen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ved baseline sammenlignbar med den generelle befolkningen. Disse resultatene må tolkes med forsiktighet på grunn av et lite utvalg innenfor undergruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert i kliniske studier. Ved eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på bivirkninger og adekvat symptomatisk behandling må igangsettes øyeblikkelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, PD-1/PDL-1 (programmert celledødprotein-1/programmert dødsligand-1)-hemmere, ATC-kode: L01F F01.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander. I syngene musemodeller medførte blokkering av PD-1-aktivitet redusert tumorvekst.

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons ved metastatisk melanom. I syngene tumormodeller hos mus resulterte blokkering av både PD-1 og CTLA-4 i synergetisk anti-tumoraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Basert på modellering av dose/eksponeringsforhold mellom effekt og sikkerhet er det ingen klinisk signifikante forskjeller med henblikk på effekt og sikkerhet mellom en nivolumabdose på 240 mg hver 2. uke og 3 mg/kg hver 2. uke. Basert på disse forholdene var det heller ingen klinisk signifikante forskjeller mellom en nivolumabdose på 480 mg hver 4. uke og 3 mg/kg hver 2. uke for adjuvant behandling av melanom, ved avansert melanom og avansert RCC.

Melanom

Behandling av avansert melanom

Randomisert fase 3-studie vs. dakarbazin (CA209066)

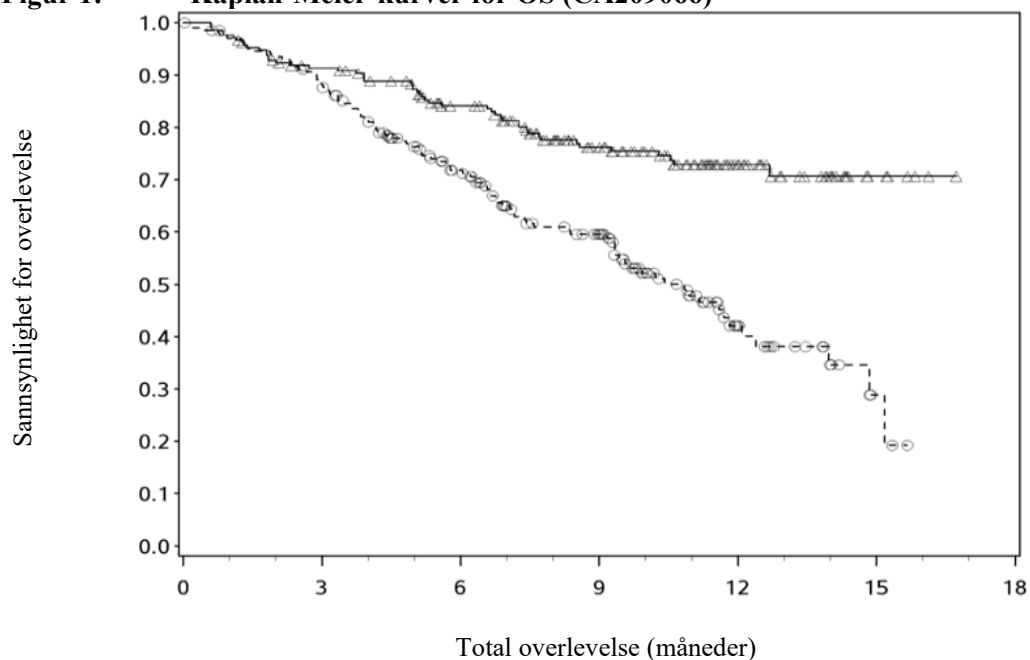
Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209066). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med bekreftet behandlingsnaiv, stadium III eller IV, BRAF-villtype melanom og ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter med aktive autoimmune sykdommer, okulært melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

Totalt 418 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 210) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller dakarbazin 1000 mg/m² (n = 208) hver tredje uke. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til PD-L1-status i tumor og M-stadium (M0/M1a/M1b vs. M1c). Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Behandling etter sykdomsprogresjon var tillatt hos pasienter som hadde en klinisk nytteeffekt og som ikke hadde vesentlige bivirkninger av studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Tumorevaluering i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke det første året og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert PFS og objektiv responsrate (ORR).

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 65 år (variasjon: 18-87), 59 % var menn og 99,5 % var hvite. De fleste pasientene hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 (64 %) eller 1 (34 %). Sekstien prosent (61 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde kutan melanom og 11 % hadde melanom i slimhinner. Trettifem prosent (35 %) av pasientene hadde PD-L1-positiv melanom (≥ 5 % membranekspresjon i tumorceller). Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling, hvor den mest vanlige adjuvante behandlingen var interferon (9 %). Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 37 % hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 1.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209066)



Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab (hendelser: 50/210), median og 95 % KI: Ikke relevant.

---○--- Dakarbazin (hendelser: 96/208), median og 95 % KI: 10,84 (9,33, 12,09)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus ved baseline, M-stadium, hjernemetastaser i anamnesen og LDH-nivå ved baseline. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1 negative eller PD-L1 positive (membranekspresjon cut-off på 5 % eller 10 % i tumorceller).

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Effektresultater er vist i tabell 9.

Tabell 9: Effektresultater (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Overlevelse		
Tilfeller	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Hasard ratio		0,42
99,79 % KI		(0,25, 0,73)
95 % KI		(0,30, 0,60)
p-verdi		< 0,0001
Median (95 % KI)	Ikke oppnådd	10,8 (9,33, 12,09)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	84,1 (78,3, 88,5)	71,8 (64,9, 77,6)
Ved 12 måneder	72,9 (65,5, 78,9)	42,1 (33,0, 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Progresjonsfri overlevelse		
Tilfeller	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Hasard ratio		0,43
95 % KI		(0,34, 0,56)
p-verdi		< 0,0001
Median (95 % KI)	5,1 (3,48, 10,81)	2,2 (2,10, 2,40)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	48,0 (40,8, 54,9)	18,5 (13,1, 24,6)
Ved 12 måneder	41,8 (34,0, 49,3)	NA
Objektiv respons	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
(95 % KI)	(33,3, 47,0)	(9,5, 19,4)
Odds ratio (95 % KI)		4,06 (2,52, 6,54)
p-verdi		< 0,0001
Fullstendig respons (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Delvis respons (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabil sykdom (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

“+” betegner en korrigert observasjon.

Randomisert fase 3-studie vs. kjemoterapi (CA209037)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg ved behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209037). Studien inkluderte voksne pasienter med progresjon under eller etter ipilimumab og, dersom de var BRAF-V600 mutasjonspositive, også hadde progresjon under eller etter BRAF-kinase inhibitorisk behandling. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært melanom, aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser eller med tidligere ipilimumab-relaterte høygradige (grad 4 iht. CTCAE v4.0) bivirkninger i anamnesen med unntak av avsluttet kvalme, fatigue, infusjonsreaksjoner eller endokrinopatier ble ekskludert fra studien.

Totalt 405 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 272) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller kjemoterapi (n = 133) etter utprøvers valg av enten dakarbazin (1000 mg/m² hver 3. uke) eller karboplatin (AUC 6 hver 3. uke) og paklitaksel (175 mg/m² hver 3. uke). Randomiseringen ble stratifisert ved hjelp av BRAF- og PD-L1-status i tumor og beste respons på tidligere behandling med ipilimumab.

De andre primære effektendepunktene var bekreftet ORR hos de første 120 pasientene som ble behandlet med nivolumab, målt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRRC) ved hjelp av RECIST versjon 1.1 og sammenligning av OS med nivolumab versus kjemoterapi. Andre effektendepunkter inkluderte varighet av og tidspunkt for respons.

Median alder var 60 år (variasjon: 23-88). Sekstifire prosent (64 %) av pasientene var menn og 98 % var hvite. ECOG-funksjonsscore var 0 for 61 % av pasientene og 1 for 39 % av pasientene. Hovedandelen (75 %) av pasientene hadde sykdomsstadium M1c ved studieinkludering. Syttitre prosent (73 %) av pasientene hadde kutan melanom og 10 % hadde mukosal melanom. Antall tidligere

mottatte systemiske regimer var 1 for 27 % av pasientene, 2 for 51 % av pasientene og > 2 for 21 % av pasientene. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde tumorer som testet positivt for BRAF-mutasjon og 50 % av pasientene hadde tumorer som ble vurdert PD-L1-positive. Sekstifire prosent (64 %) av pasientene hadde ikke tidligere klinisk utbytte (CR/PR eller SD) av ipilimumab. Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom gruppene med unntak av andel pasienter med hjernemetastaser i anamnesen (hhv. 19 % og 13 % i nivolumab-gruppen og kjemoterapigruppen) og pasienter med LDH høyere enn ULN ved baseline (hhv. 51 % og 35 %).

Ved tidspunkt for denne endelige ORR-analysen ble resultater fra 120 nivolumab-behandlede pasienter og 47 kjemoterapi-behandlede pasienter som hadde blitt fulgt opp i minimum 6 måneder analysert. Effekresultater er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Beste totalrespons, tid til og varighet av respons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kjemoterapi (n = 47)
Bekreftet objektiv respons (IRRC) (95 % KI)	38 (31,7 %) (23,5, 40,8)	5 (10,6 %) (3,5, 23,1)
Fullstendig respons (CR)	4 (3,3 %)	0
Delvis respons (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabil sykdom (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd	3,6 (ikke tilgjengelig)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Tilgjengelige data indikerer at den innsettende effekten av nivolumab er forsinket slik at fordelene med nivolumab i forhold til kjemoterapi ikke vises før det er gått 2-3 måneder.

Oppdatert analyse (24 måneders oppfølging)

Blant alle de randomiserte pasientene var ORR 27,2 % (95 % KI: 22,0, 32,9) i nivolumab-gruppen og 9,8 % (95 % KI: 5,3, 16,1) i kjemoterapigruppen. Median responsvarighet var henholdsvis 31,9 måneder (varierte fra 1,4⁺ til 31,9) og 12,8 måneder (varierte fra 1,3⁺ til 13,6⁺). PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,03 (95 % KI: 0,78, 1,36). ORR og PFS ble vurdert av IRRC etter RECIST versjon 1.1.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom kjemoterapi og nivolumab i den endelige analysen av OS. Den primære analysen av OS var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. 54 (40,6 %) pasienter i kjemoterapiarmen fikk påfølgende behandling med anti-PD-1. OS kan være konfundert av dropout, ubalanse i påfølgende behandling og forskjeller i faktorer ved baseline. Flere pasienter i nivolumab-armen hadde dårlige prognostiske faktorer (forhøyet LDH og hjernemetastaser) enn i kjemoterapiarmen.

Effekt etter BRAF-status: Objektiv respons på nivolumab (i henhold til definisjonen av det ko-primære endepunktet) ble observert hos pasienter med og uten BRAF-mutasjonspositiv melanom. ORR i den BRAF-mutasjonspositive undergruppen var 17 % (95 % KI: 8,4, 29,0) for nivolumab og 11 % (95 % KI: 2,4, 29,2) for kjemoterapi. I BRAF-villtype-undergruppen var ORR henholdsvis 30 % (95 % KI: 24,0, 36,7) og 9 % (95 % KI: 4,6, 16,7).

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,58 (95 % KI: 0,87, 2,87) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,82 (95 % KI: 0,60, 1,12) for BRAF-villtype pasienter. OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 1,32 (95 % KI: 0,75, 2,32) for BRAF-mutasjonspositive pasienter og 0,83 (95 % KI: 0,62, 1,11) for BRAF-villtype pasienter.

Effekt etter PD-L1-ekspresjon i tumor: Objektiv respons på nivolumab ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Betydningen til denne biomarkøren (PD-L1-ekspresjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt.

Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ var ORR 33,5 % for nivolumab (n = 179, 95 % KI: 26,7, 40,9) og 13,5 % for kjemoterapi (n = 74, 95 % KI: 6,7, 23,5). Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $< 1\%$ var ORR etter IRRC henholdsvis 13,0 % (n = 69, 95 % KI: 6,1, 23,3) og 12,0 % (n = 25, 95 % KI: 2,5, 31,2).

PFS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,76 (95 % KI: 0,54, 1,07) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ og 1,92 (95 % KI: 1,05, 3,5) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $< 1\%$.

OS HR for nivolumab mot kjemoterapi var 0,69 (95 % KI: 0,49, 0,96) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ og 1,52 (95 % KI: 0,89, 2,57) hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $< 1\%$.

Disse undergruppeanalysene bør tolkes med forsiktighet grunnet små undergrupper og mangel på statistisk signifikant forskjell i OS i hele den randomiserte populasjonen.

Åpen fase 1 doseeskaleringsstudie (MDX1106-03)

Sikkerheten og tolerabiliteten av nivolumab ble undersøkt i en fase 1, åpen doseeskaleringsstudie i ulike tumortyper, inkludert malignt melanom. Av de 306 tidligere behandlede pasientene som ble inkludert i studien hadde 107 melanom og fikk doser av nivolumab på 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg eller 10 mg/kg i maksimum 2 år. I denne pasientpopulasjonen ble objektiv respons rapportert hos 33 pasienter (31 %) med median responsvarighet på 22,9 måneder (95 % KI: 17,0, NR). Median PFS var 3,7 måneder (95 % KI: 1,9, 9,3). Median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,5, 37,8) og estimerte OS-verdier var 42 % (95 % KI: 32, 51) etter 3 år, 35 % (95 % KI: 26, 44) etter 4 år og 34 % (95 % KI: 25, 43) etter 5 år (oppfølging i minimum 45 måneder).

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209172)

Studie CA209172 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med stadium III (inoperabel) eller stadium IV metastatisk melanom etter tidligere behandling inneholdende et anti-CTLA-4 monoklonalt antistoff. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 1008 pasientene som ble behandlet hadde 103 (10 %) okulært/uvealt melanom, 66 (7 %) hadde en ECOG-funksjonsscore på 2, 165 (16 %) hadde asymptomatisk behandlede og ubehandlede CNS-metastaser, 13 (1,3 %) hadde leptomeningeale metastaser som var behandlet, 25 (2 %) hadde autoimmun sykdom, og 84 (8 %) hadde immunrelaterte bivirkninger grad 3-4 med tidligere behandling med anti-CTLA-4. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var ens på tvers av undergruppene. Effekteresultater basert på responsrater vurdert av utprøver ved uke 12 er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Responsrate ved uke 12 – alle pasienter evaluerbare for respons, og etter undergruppe (CA209172)

	Totalt	Okulært/ Uvealt melanom	ECOG PS 2	CNS- metastase	Autoimmun sykdom	Grad 3-4 irAEs med anti-CTLA-4
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 Responser ble vurdert per RECIST 1.1 for 588/1008 (58,3 %) av pasientene som fortsatte med behandling gjennom uke 12, og hadde et oppfølgingscan ved uke 12.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab eller nivolumab som monoterapi vs. ipilimumab som monoterapi (CA209067)

Sikkerhet og effekt av 1 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab eller 3 mg/kg nivolumab vs. 3 mg/kg ipilimumab som monoterapi til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209067). Forskjellene mellom de to gruppene inneholdende nivolumab ble evaluert deskriptivt. Studien inkluderte voksne pasienter med bekreftet inoperabel stadium III eller stadium IV melanom. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter som ikke tidligere hadde fått systemisk kreftbehandling for inoperabel eller metastatisk melanom ble inkludert. Tidligere adjuvant eller neoadjuvant behandling var tillatt dersom den var avsluttet minst 6 uker før randomisering. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, okulært/uvealt melanom eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien.

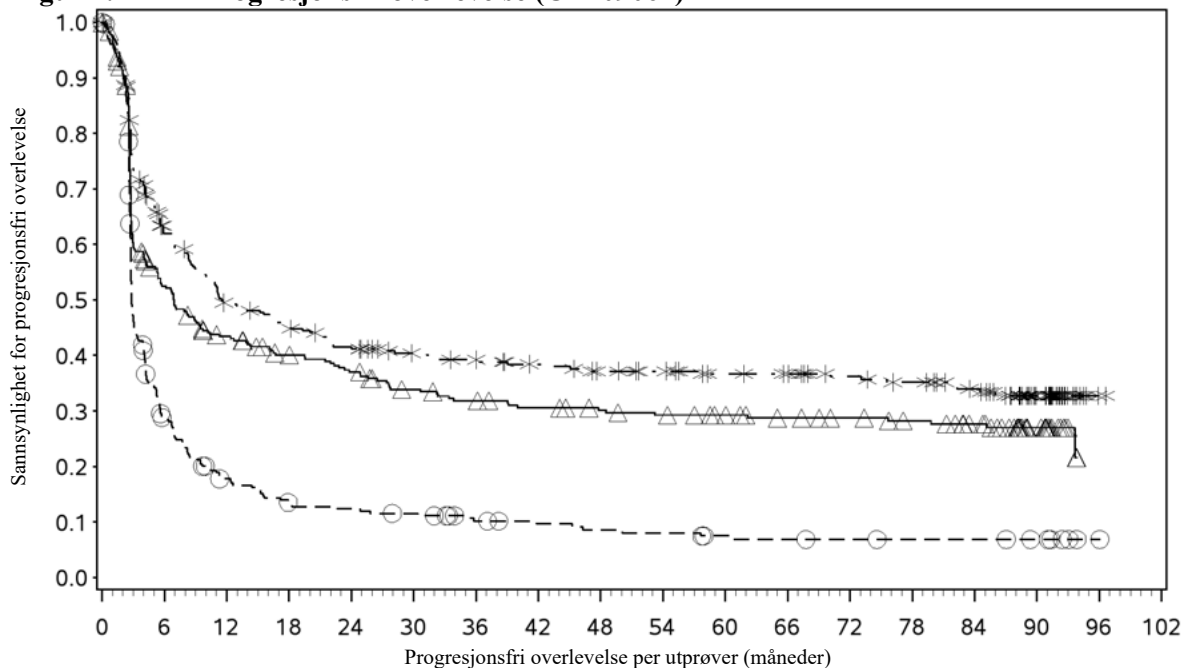
Totalt 945 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 314), nivolumab som monoterapi (n = 316) eller ipilimumab som monoterapi (n = 315). Pasienter i kombinasjonsarmen fikk administrert intravenøst nivolumab 1 mg/kg i løpet av 60 minutter og ipilimumab 3 mg/kg i løpet av 90 minutter hver tredje uke for de 4 første dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke. Pasienter i monoterapiarmen med nivolumab fikk nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke. Pasienter i komparatorarmen fikk ipilimumab 3 mg/kg og placebo tilsvarende nivolumab intravenøst hver tredje uke for 4 doser, etterfulgt av placebo hver 2. uke. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ membranekspresjon i tumorceller), BRAF-status og M-stadium i henhold til American Joint Committee on Cancer (AJCC) klassifiseringssystem. Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført 12 uker etter randomisering, så hver 6. uke det første året, og deretter hver 12. uke. De primære effektendepunktene var progresjonsfri overlevelse og OS. ORR og responsvarighet ble også vurdert.

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 18 til 90 år), 65 % av pasientene var menn og 97 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (73 %) eller 1 (27 %). De fleste pasientene hadde AJCC stadium IV sykdom (93 %), 58 % hadde M1c sykdom ved studieinkludering. Tjueto prosent (22 %) av pasientene hadde mottatt tidligere adjuvant behandling. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde BRAF-mutasjonspositiv melanom, 26,5 % av pasientene hadde PD-L1 $\geq 5\%$ membranekspresjon i tumorceller. Fire prosent (4 %) av pasientene hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser og 36 % av pasientene hadde et LDH-nivå ved baseline som var høyere enn ULN ved studieinkludering. Pasientene med kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor var jevnt fordelt mellom de tre behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-assayet.

Ved primæranalyse (minimum 9 måneders oppfølging) var median PFS på 6,9 måneder for nivolumab-gruppen sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,57, 99,5 % KI: 0,43, 0,76; $p < 0,0001$). Median PFS var på 11,5 måneder for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med 2,9 måneder for ipilimumab-gruppen. (HR = 0,42, 99,5 % KI: 0,31, 0,57; $p < 0,0001$).

Resultater for PFS fra deskriptive analyser (med oppfølging på minimum 90 måneder) er vist i figur 2 (hele den randomiserte populasjonen), figur 3 (ved tumor PD-L1 5 % cut-off) og figur 4 (ved tumor PD-L1 1 % cut-off).

Figur 2: Progresjonsfri overlevelse (CA209067)



Antall pasienter med risiko

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

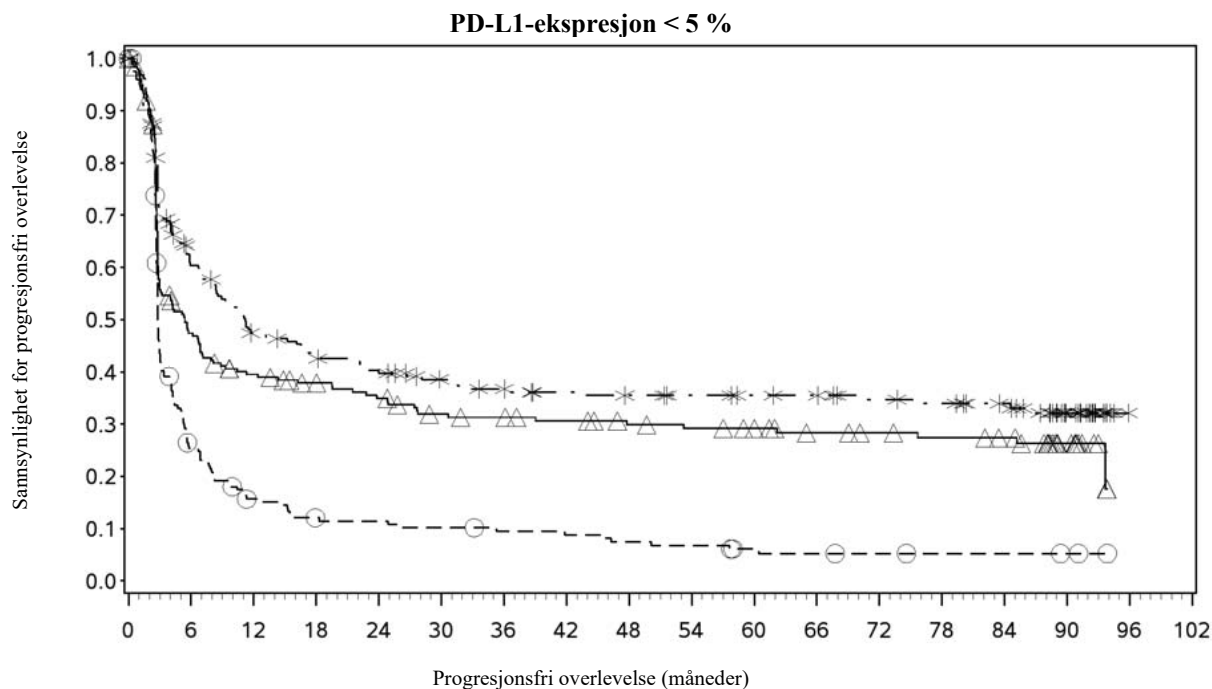
- *--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 189/314), median og 95 % KI: 11,50 (8,90, 20,04).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 49 % (44, 55). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 36 % (32, 42).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 33 % (27, 39)
- △— Nivolumab (hendelser: 208/316), median og 95 % KI: 6,93 (5,13, 10,18).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 42 % (36, 47). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 29 % (24, 35).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 27 % (22, 33)
- Ipilimumab (hendelser: 261/315), median og 95 % KI: 2,86 (2,79, 3,09).
PFS-rate ved 12 måneder og 95 % KI: 18 % (14, 23). PFS-rate ved 60 måneder og 95 % KI: 8 % (5, 12).
PFS-rate ved 90 måneder og 95 % KI: 7 % (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,79 (0,65, 0,97)

Figur 3: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspressjon: 5 % cut-off (CA209067)



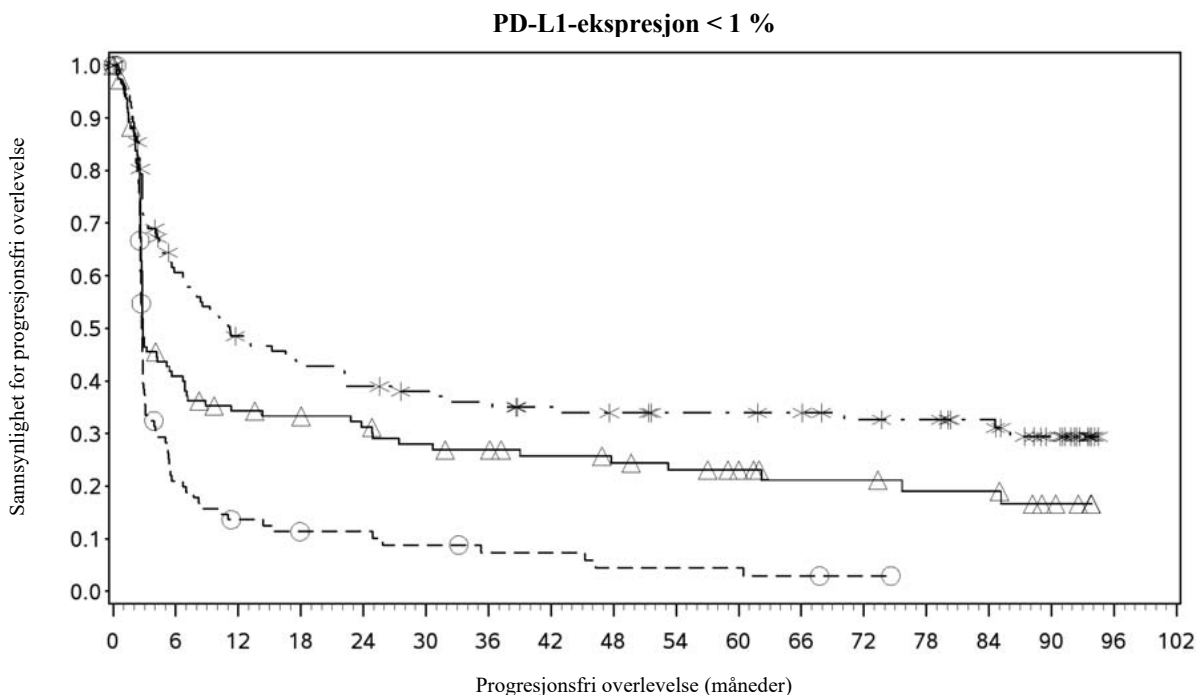
Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 127/210), median og 95 % KI: 11,17 (7,98, 17,51)
 —△— Nivolumab (hendelser: 139/208), median og 95 % KI: 5,39 (2,96, 7,13)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 171/202), median og 95 % KI: 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,33, 0,53)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,54 (0,43, 0,68)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,77 (0,61, 0,98)

Figur 4: Progresjonsfri overlevelse ved PD-L1-ekspressjon: 1 % cut-off (CA209067)



Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 76/123), median og 95 % KI: 11,17 (6,93, 22,18)

—△— Nivolumab (hendelser: 85/117), median og 95 % KI: 2,83 (2,76, 5,62)

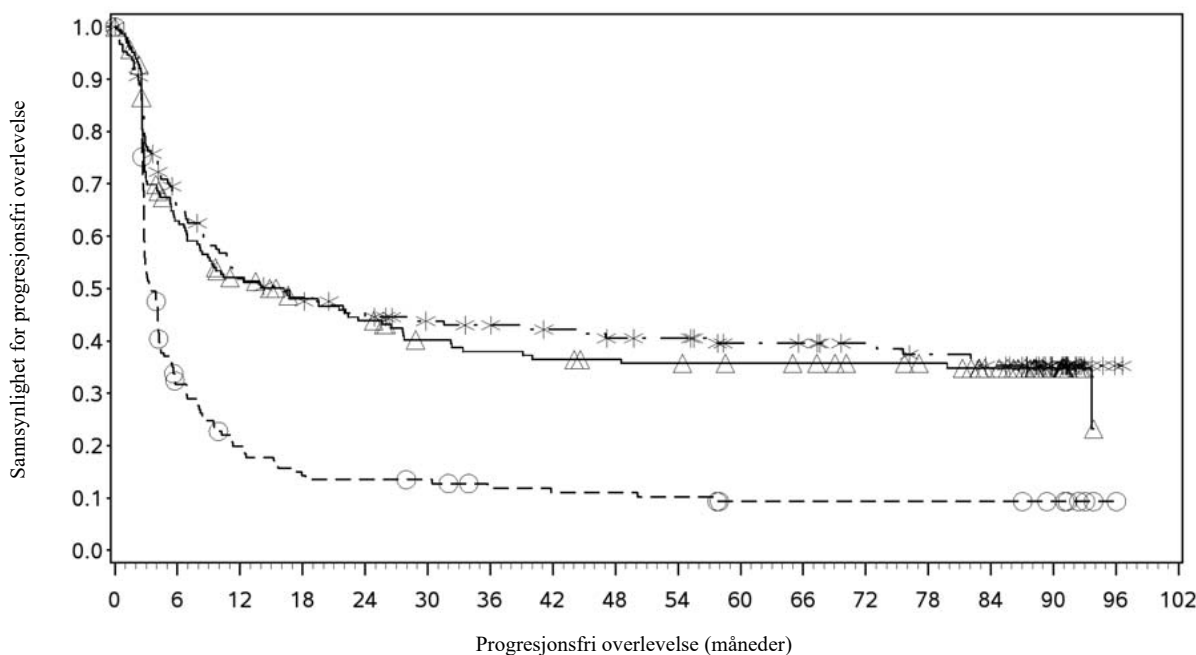
---○--- Ipilimumab (hendelser: 94/113), median og 95 % KI: 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,39 (0,28, 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,66 (0,48, 0,90)

PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %



Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 90/155), median og 95 % KI: 16,13 (8,90, 45,08)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 102/171), median og 95 % KI: 16,20 (8,11, 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 137/164), median og 95 % KI: 3,48 (2,83, 4,17)

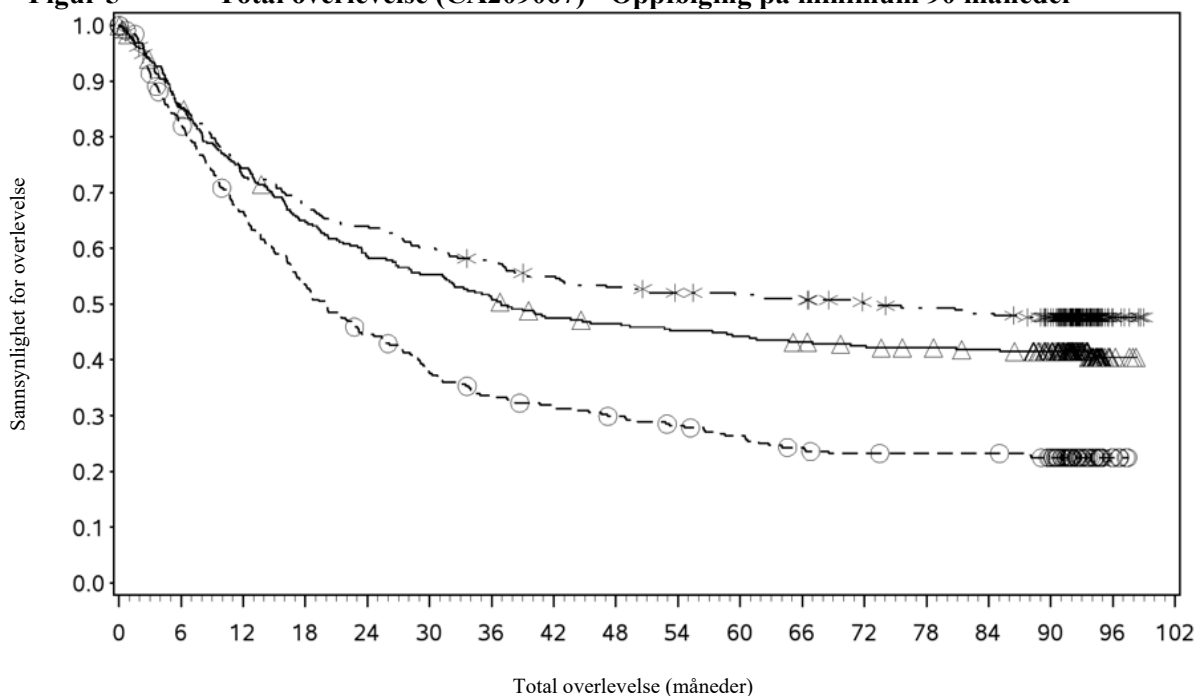
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,42 (0,32, 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,45 (0,35, 0,59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hasard ratio og 95 % KI: 0,92 (0,69, 1,22)

Tidspunktet for den endelige (primære) OS-analysen var når alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 28 måneder. Etter 28 måneder var ikke median OS oppnådd for nivolumab-gruppen sammenlignet med 19,98 måneder for ipilimumab-gruppen (HR = 0,63, 98 % KI: 0,48, 0,81; p-verdi: < 0,0001). Median OS var ikke oppnådd for gruppen som fikk ipilimumab i kombinasjon med nivolumab, sammenlignet med ipilimumab-gruppen (HR = 0,55, 98 % KI: 0,42, 0,72; p-verdi: < 0,0001).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 90 måneder viser resultater forenlig med de opprinnelige primæranalysene. OS-resultater fra denne oppfølgingsanalysen er vist i figur 5 (alle randomiserte), figur 6 og 7 (ved tumor PD-L1 5 % og 1 % cut-off).

OS-analysen var ikke justert for å ta hensyn til påfølgende behandling. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til henholdsvis 36,0 %, 49,1 % og 66,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen. Påfølgende immunterapi (inkludert behandling med anti-PD-1, anti-CTLA-4 antistoff eller annen immunterapi) ble gitt til henholdsvis 19,1 %, 34,2 % og 48,3 % av pasientene i kombinasjonsarmen, nivolumab monoterapiarmen og ipilimumab-armen.

Figur 5 Total overlevelse (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

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

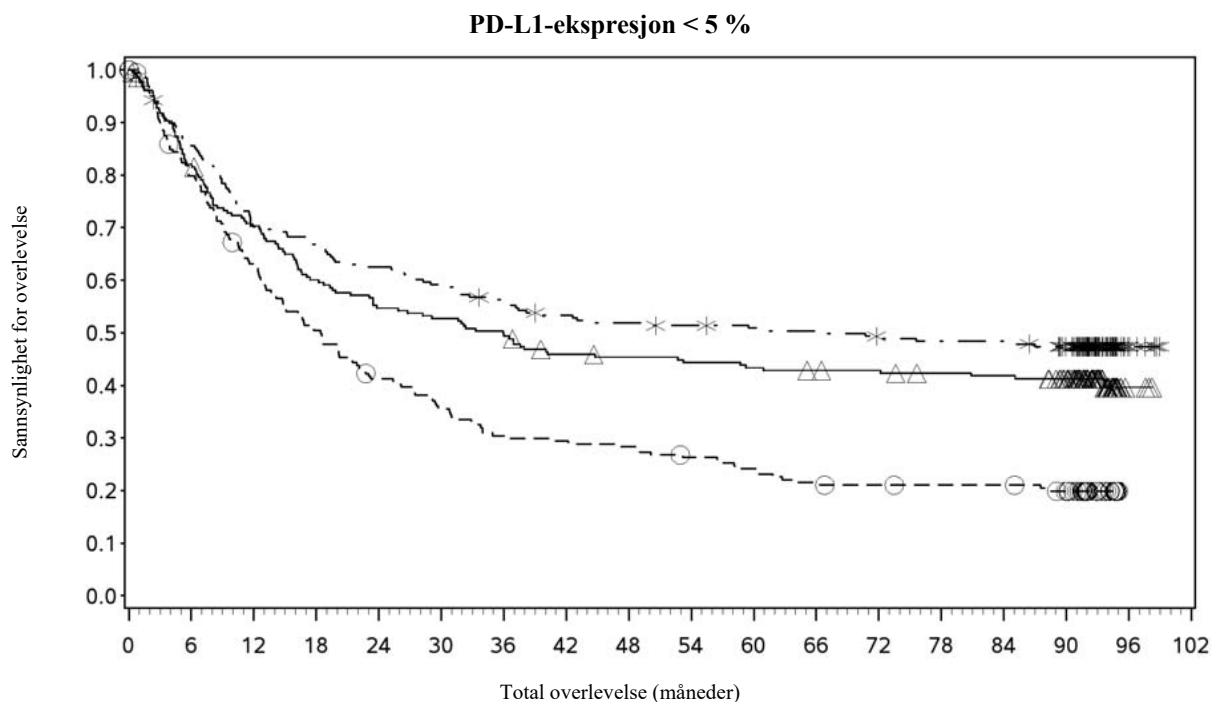
- *--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 162/314), median og 95 % KI: 72,08 (38,18, N.A.)
OS-rate og 95 % KI ved 12 måneder: 73 % (68, 78), 24 måneder: 64 % (59, 69), 36 måneder: 58 % (52, 63),
60 måneder: 52 % (46, 57) og 90 måneder: 48 % (42, 53)
- △— Nivolumab (hendelser: 182/316), median og 95 % KI: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

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

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,63 (0,52, 0,77)

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

Figur 6: Total overlevelse ved PD-L1-ekspressjon: 5 % cut off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



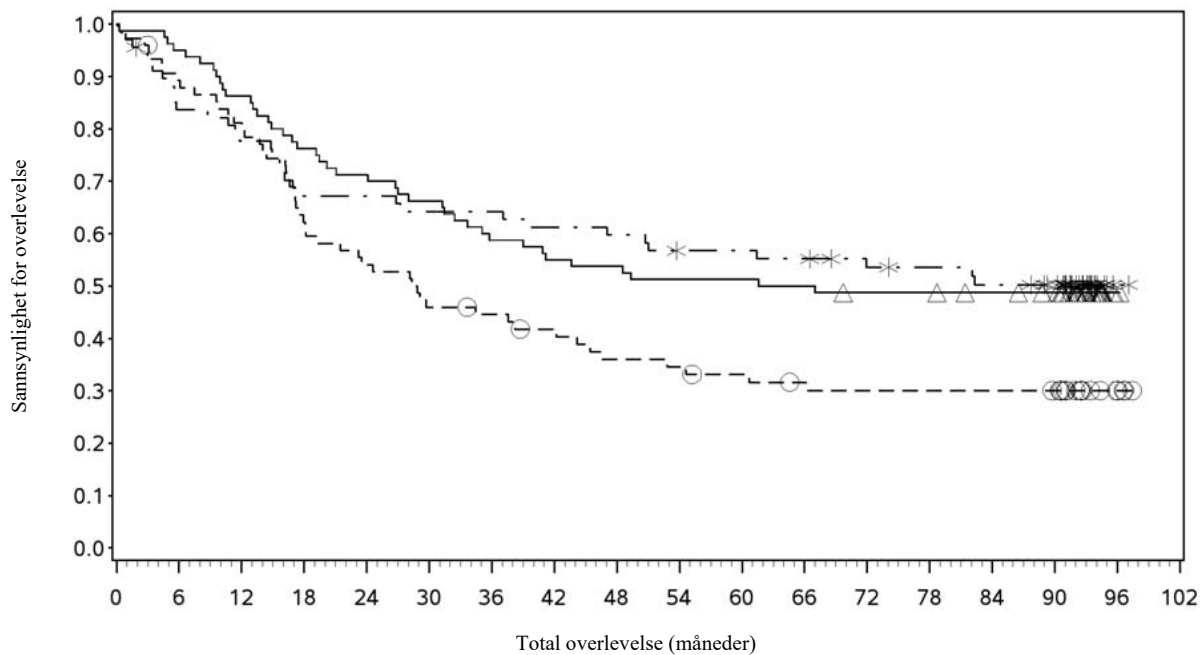
Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 109/210), median og 95 % KI: 65,94 (32,72, N.A.)
 —△— Nivolumab (hendelser: 121/208), median og 95 % KI: 35,94 måneder (23,06, 60,91)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 157/202), median og 95 % KI: 18,40 måneder (13,70, 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,51 (0,40, 0,66)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,62 (0,49, 0,79)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,83 (0,64, 1,07)

PD-L1-ekspressjon $\geq 5\%$



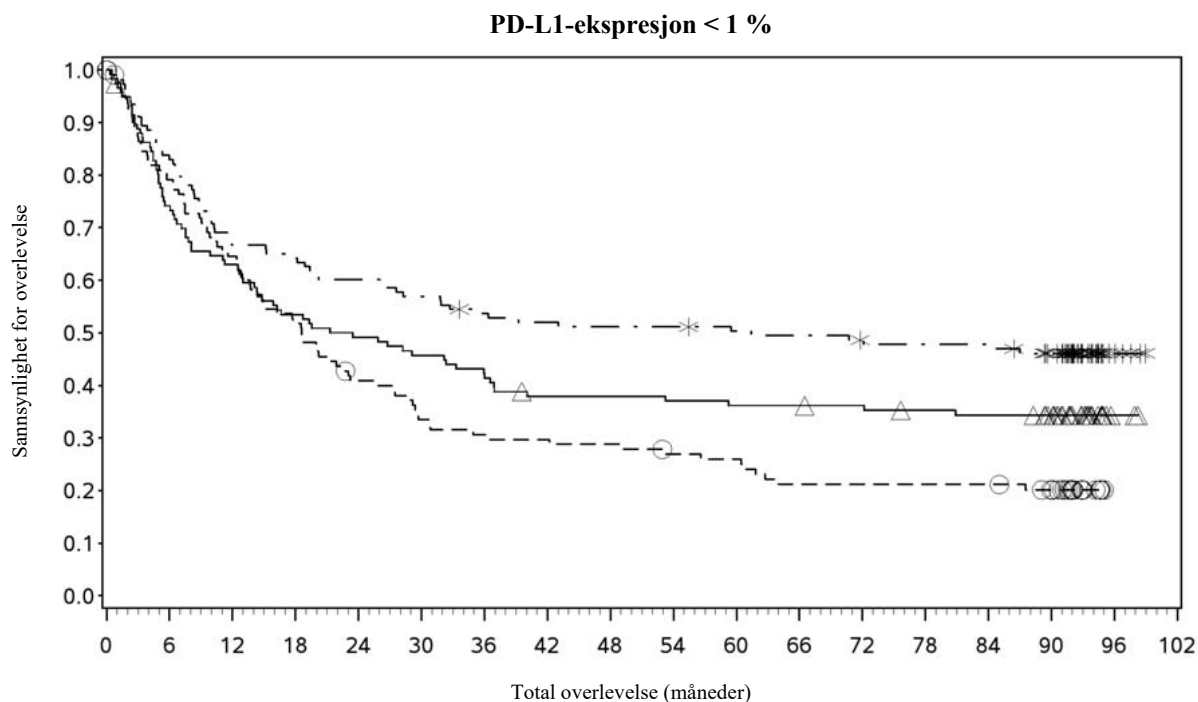
Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 33/68), median og 95 % KI: N.A. (39,06, N.A.)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 41/80), median og 95 % KI: 64,28 måneder (33,64, N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 51/75), median og 95 % KI: 28,88 måneder (18,10, 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,39, 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,61 (0,41, 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,99 (0,63, 1,57)

Figur 7: Total overlevelse ved PD-L1-ekspressjon: 1 % cut-off (CA209067) - Oppfølging på minimum 90 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumab

117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumab

113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---

Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 66/123), median og 95 % KI: 61,44 (26,45, N.A.)

—△—

Nivolumab (hendelser: 76/117), median og 95 % KI: 23,46 måneder (13,01, 36,53)

---○---

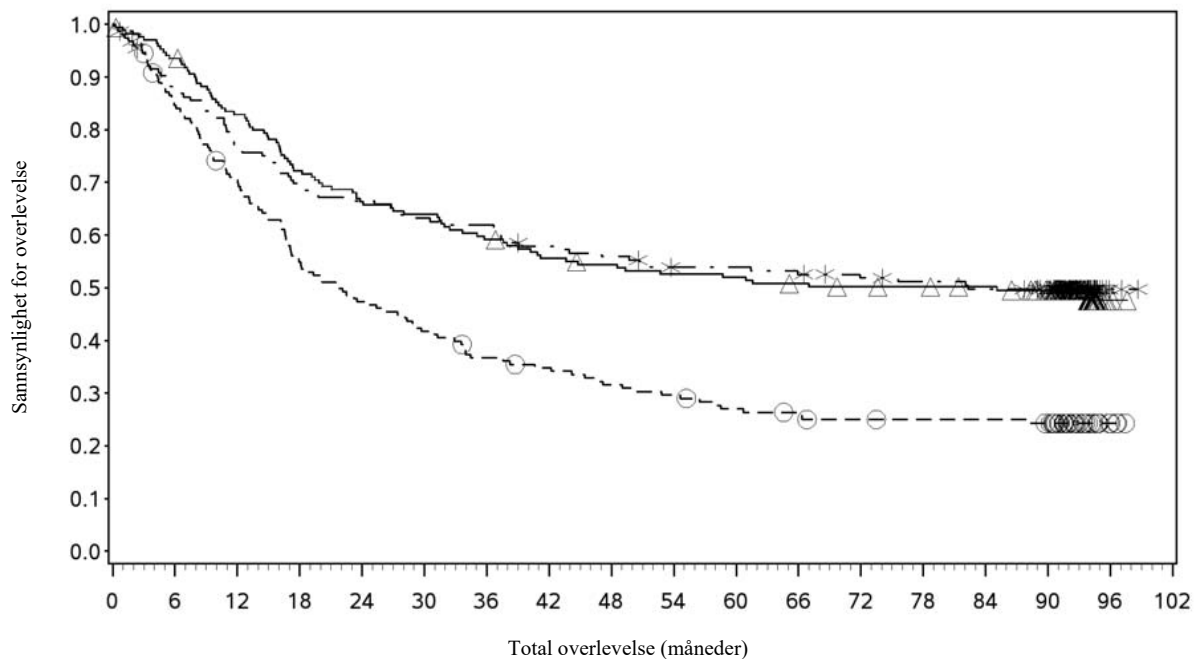
Ipilimumab (hendelser: 87/113), median og 95 % KI: 18,56 måneder (13,67, 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95 % KI): 0,55 (0,40, 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% KI): 0,77 (0,57, 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95 % KI): 0,71 (0,51, 0,99)

PD-L1-ekspressjon $\geq 1\%$



Antall pasienter med risiko

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (hendelser: 76/155), median og 95 % KI: 82,30 (39,06, N.A.)
 ---△--- Nivolumab (hendelser: 86/171), median og 95 % KI: 85,09 måneder (39,00, N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (hendelser: 121/164), median og 95 % KI: 21,49 måneder (16,85, 29,08)

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

Oppfølging for analysen av ORR var på minimum 90 måneder. Responser er oppsummert i tabell 12.

Tabell 12: Objektiv respons (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektiv respons	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % KI)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95 % KI)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Fullstendig respons (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Delvis respons (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabil sykdom (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Varighet av respons			
Median (variasjon), måneder	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Andel ≥ 12 måneders varighet	68 %	73 %	44 %
Andel ≥ 24 måneders varighet	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % KI) ved PD-L1-ekspresjon i tumor			
< 5 %	56 % (48,7, 62,5) n = 210	43 % (36, 49,8) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9, 82,3) n = 68	59 % (47,2, 69,6) n = 80	21 % (12,7, 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4, 62,7) n = 123	36 % (27,2, 45,3) n = 117	18 % (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4, 72) n = 155	55 % (47,2, 62,6) n = 171	20 % (13,7, 26,4) n = 164

Begge armene som inneholdt nivolumab viste en signifikant nytteeffekt på PFS og OS og større ORR sammenlignet med ipilimumab alene. Resultatene som ble observert for PFS ved 18 måneders oppfølging og resultatene for ORR og OS ved 28 måneders oppfølging var konsistente på tvers av undergrupper av pasienter, inkludert ECOG-funksjonsstatus, BRAF-status, M-stadium, alder, sykdomshistorie med hjernemetastaser og LDH-nivå ved baseline. Denne observasjonen var opprettholdt for OS-resultatene med en oppfølging på minimum 90 måneder.

Blant 131 pasienter som seponerte kombinasjonen på grunn av bivirkninger etter 28 måneders oppfølging var ORR 71 % (93/131) med 20 % (26/131) som oppnådde en fullstendig respons, og median OS var ikke oppnådd.

Begge armene som inneholdt nivolumab viste større objektiv responsrate enn ipilimumab uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå. ORR var høyere for kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab i forhold til nivolumab som monoterapi på tvers av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor (tabell 12) etter 90 måneders oppfølging, med en beste totalrespons av fullstendig respons som korrelerte med en forbedret overlevelsesrate.

Etter 90 måneders oppfølging var median varighet av respons hos pasienter med PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor ≥ 5 % 78,19 måneder (variasjon: 18,07- N.A.) i kombinasjonsarmen, 77,21 måneder (variasjon: 26,25-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 31,28 måneder (variasjon: 6,08-N.A.) i ipilimumab-armen. Ved PD-L1-ekspresjon i tumor < 5 % ble median varighet av respons ikke oppnådd (variasjon: 61,93-N.A.) i kombinasjonsarmen, den var 90,84 måneder (variasjon: 50,43-N.A.) i nivolumab monoterapiarmen, mens den var 19,25 måneder (variasjon: 5,32-47,44) i ipilimumab monoterapiarmen.

Ingen klar cut-off for PD-L1-ekspresjon kan på pålitelig vis etableres ved vurdering av de relevante endepunktene for tumorrespons, PFS og OS. Resultater fra en eksplorativ multivariat analyse

identifiserte pasient- og tumorkarakteristikker (ECOG-funksjonsstatus, M-stadium, LDH-nivå ved baseline, BRAF-mutasjonsstatus, PD-L1-status og kjønn) som kan bidra til overlevelsen.

Effekt ved BRAF-status:

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en median PFS på henholdsvis 16,76 måneder (95 % KI: 8,28, 32,0) og 11,7 måneder (95 % KI: 7,0, 19,32), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en median PFS på henholdsvis 5,62 måneder (95 % KI: 2,79, 9,46) og 8,18 måneder (95 % KI: 5,13, 19,55). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en median PFS på henholdsvis 3,09 måneder (95 % KI: 2,79, 5,19) og 2,83 måneder (95 % KI: 2,76, 3,06).

Etter 90 måneders oppfølging hadde BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab en ORR på 67,0 % (95 % KI: 57,0, 75,9, n = 103) og 54,0 % (95 % KI: 47,1, 60,9, n = 211), mens de i nivolumab monoterapiarmen hadde en ORR på henholdsvis 37,87 % (95 % KI: 28,2, 48,1, n = 98) og 48,2 % (95 % KI: 41,4, 55,0, n = 218). BRAF[V600]-mutasjonspositive- og BRAF-villtype-pasienter randomisert til ipilimumab monoterapi hadde en ORR på 23,0 % (95 % KI: 15,2, 32,5; n = 100) og 17,2 % (95 % KI: 12,4, 22,9; n = 215). Etter 90 måneders oppfølging av BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter var median OS ikke oppnådd i kombinasjonsarmen og 45,5 måneder for nivolumab monoterapiarmen. Median OS for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter i ipilimumab monoterapiarmen var på 24,6 måneder. Hos BRAF-villtype pasienter var median OS på 39,06 måneder i kombinasjonsarmen, 34,37 måneder i nivolumab monoterapiarmen og 18,5 måneder i ipilimumab monoterapiarmen. HR av OS for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. nivolumab som monoterapi var 0,66 (95 % KI: 0,44, 0,98) for BRAF[V600]-mutasjonspositive pasienter og 0,95 (95 % KI: 0,74, 1,22) for BRAF-villtype pasienter.

Randomisert fase 2-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og ipilimumab som monoterapi (CA209069)

Studie CA209069 var en randomisert, dobbeltblindet fase 2-studie som sammenlignet nivolumab i kombinasjon med ipilimumab med ipilimumab alene hos 142 pasienter med avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom med tilsvarende inklusjonskriterier som i studien CA209067 og primæranalyser hos pasienter med BRAF-villtype melanom (77 % av pasientene). ORR vurdert av utprøver var 61 % (95 % KI: 48,9, 72,4) i kombinasjonsarmen (n = 72) versus 11 % (95 % KI: 3,0, 25,4) i ipilimumab monoterapiarmen (n = 37). Estimerte OS-rater ved 2 og 3 år var henholdsvis 68 % (95 % KI: 56, 78) og 61 % (95 % KI: 49, 71) i kombinasjonsarmen (n = 73) og henholdsvis 53 % (95 % KI: 36, 68) og 44 % (95 % KI: 28, 60) for ipilimumab alene (n = 37).

Adjuvant behandling av melanom

Randomisert fase 3-studie av nivolumab vs. placebo (CA20976K)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 480 mg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektert melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie (CA20976K). Studien inkluderte pasienter som hadde ECOG funksjonsstatusscore på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIB eller stadium IIC American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8. utgave, som hadde blitt fullstendig kirurgisk resektert. Inklusjon krevde fullstendig reseksjon av primært melanom med negative marginer og en negativ biopsi av vaktpostlymfeknute innen 12 uker før randomisering. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Studien ekskluderte pasienter med okulært/uvealt eller mukosalt melanom, aktiv autoimmun sykdom, enhver tilstand som krever systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere har fått behandling for melanom med unntak av kirurgi.

Totalt 790 pasienter ble randomisert (2:1) til å få enten nivolumab 480 mg (n = 526) administrert intravenøst over 30 minutter hver 4. uke eller placebo (n = 264) i opptil 1 år eller frem til tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet. Randomisering ble stratifisert av AJCC, 8. utgave, av T-kategori (T3b vs. T4a vs. T4b). Tumorundersøkelser ble utført hver 26. uke i løpet av år 1–3 og hver 52. uke fra 3 år til 5 år. Det primære effektendepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS, vurdert av

utprøver, var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død, uavhengig av årsak. De sekundære endepunktene omfattet OS og fjermetastasefri overlevelse (DMFS).

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 19-92), 61 % var menn og 98 % var av europeisk opprinnelse. ECOG-funksjonsstatusscore ved baseline var 0 (94 %) eller 1 (6 %). Seksti prosent hadde stadium IIB og 40 % hadde stadium IIC.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 7,8 måneder) ble det utvist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med placebo med HR på 0,42 (95 % KI: 0,30, 0,59; $p < 0,0001$). Ved en oppdatert deskriptiv RFS analyse (med oppfølging i minimum 15,6 måneder) ble det fortsatt demonstrert en RFS forbedring med nivolumab med HR 0,53 (95 % KI: 0,40, 0,71). OS var ikke modent. Rapporterte resultater fra analysene med oppfølging i minimum 15,6 måneder er oppsummert i tabell 13 og figur 8.

Tabell 13: Effekresultater (CA20976K)

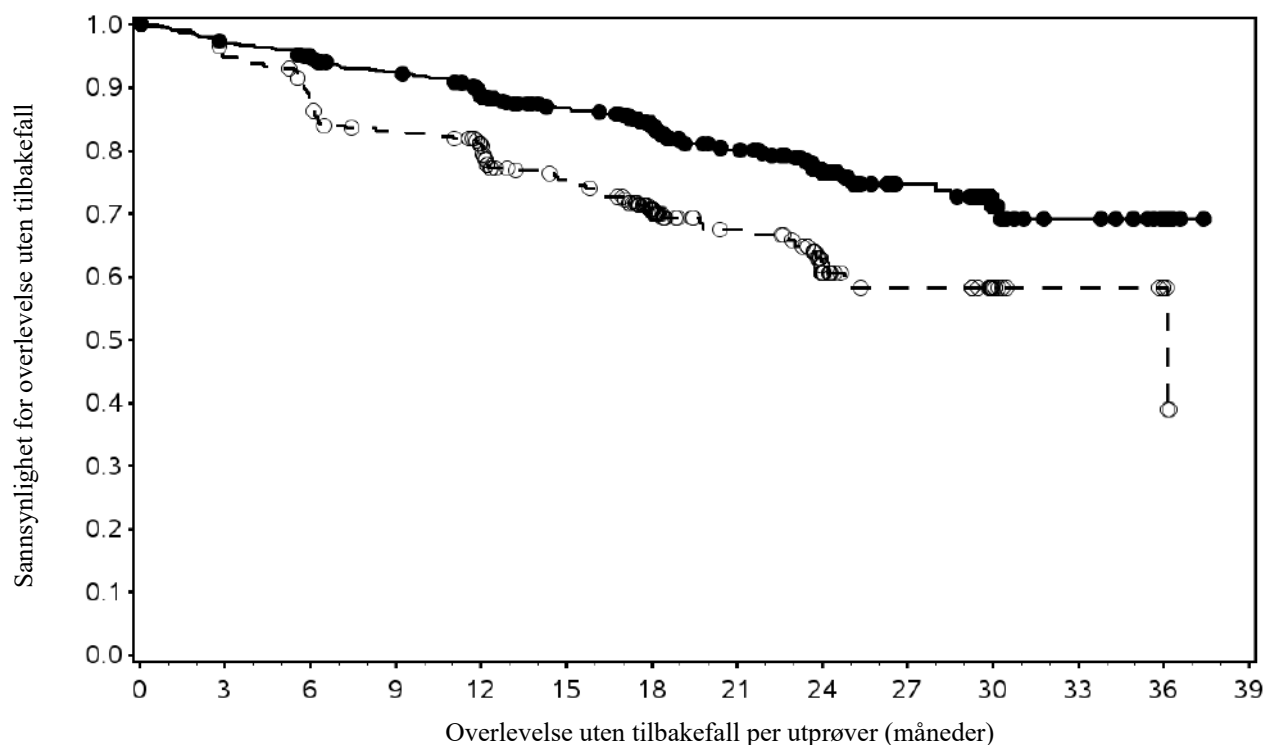
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 15,6 måneder		
Overlevelse uten tilbakefall		
Hendelser	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Hasard ratio ^a		0,53
95 % KI		(0,40, 0,71)
Median (95 % KI) måneder	NR	36,14 (24,77, NR)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^b	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder ^b	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

^a Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Basert på Kaplan-Meier-estimer.

Forbedring av RFS var konsistent på tvers av viktige undergrupper, inkludert sykdomsstadium, T-kategori og alder.

Figur 8: Overlevelse uten tilbakefall (CA20976K)



Antall personer med risiko

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (hendelser: 102/526), median og 95 % KI: NR
- Placebo (hendelser: 84/264), median og 95 % KI: 36,14 (24,77, NR)
- Nivolumab vs. placebo – HR (95 % KI): 0,53 (0,40, 0,71)

Basert på data cut-off: 21. februar 2023, minimum oppfølging på 15,6 måneder

Tumordata for PD-L1-ekspresjon var tilgjengelige for 302/790 (38,2 %) randomiserte pasienter (henholdsvis 36,3 % og 42,0 % i nivolumab- og placeboarmene), da PD-L1-ekspresjon ikke var en stratifikasjonsfaktor for randomisering. De eksploratoriske RFS-analysene av PD-L1-ekspresjon viste en HR for nivolumab vs. placebo på 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,84) hos pasienter (N = 167) med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %, 0,82 (95 % KI: 0,44, 1,54) hos pasienter (N = 135) med PD-L1-ekspresjon < 1 %, og 0,50 (95 % KI: 0,34, 0,73) hos pasienter (N = 488) med ubestemt/ikke rapportert/ikke evaluerbar PD-L1-ekspresjon.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab vs. ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med fullstendig resektert melanom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209238). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, med histologisk bekreftet melanom i stadium IIIB/C eller stadium IV American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7. utgave, som er fullstendig kirurgisk resektert. I henhold til AJCC 8. utgave tilsvarende disse pasienter med lymfeknuteinvolvering eller metastaser. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere autoimmun sykdom, og enhver tilstand som krevde systemisk behandling med enten kortikosteroider (≥ 10 mg prednison eller tilsvarende daglig) eller andre immunsuppressive legemidler, samt pasienter som tidligere hadde fått behandling mot melanom (med unntak av pasienter behandlet med kirurgi, adjuvant radioterapi etter nevrokirurgisk reseksjon av lesjoner i sentralnervesystemet og tidligere adjuvant interferon fullført ≥ 6 måneder før randomisering), tidligere behandling med anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff (inkludert ipilimumab eller noe annet antistoff eller legemiddel som retter seg spesifikt mot T-celle-kostimulering eller sjekkpunktsignalveier) ble ekskludert fra studien.

Totalt 906 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrert hver 2. uke eller ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrert hver 3. uke for 4 doser, og deretter hver 12. uke fra uke 24 i opptil 1 år. Randomiseringen ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjon i tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /ubestemmelig) og sykdomsstadium i henhold til AJCC-stadiuminndeling. Tumorvurderinger ble utført hver 12. uke de første 2 årene, og deretter hver 6. måned. Det primære endepunktet var overlevelse uten tilbakefall (RFS). RFS vurdert av utprøver var definert som tiden mellom dato for randomisering og dato for det som kom først av første tilbakefall (lokal, regional eller distal metastase), nytt primært melanom eller død av enhver årsak.

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 55 år (variasjon: 18-86), 58 % var menn og 95 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score ved baseline var 0 (90 %) eller 1 (10 %). Hovedandelen av pasientene hadde sykdom i AJCC-stadium III (81 %), 19 % hadde sykdom i stadium IV. 48 % av pasientene hadde makroskopiske lymfeknuter og 32 % hadde tumor med ulcerasjon. 42 % av pasientene var BRAF V600-mutasjonspositive mens 45 % hadde BRAF-villtype. For 13 % var BRAF-status ikke kjent. For PD-L1-ekspresjon i tumor hadde 34 % av pasientene PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$ og 62 % hadde $< 5\%$, som målt med klinisk studie-assay. Blant pasienter med kvantifiserbar ekspresjon av PD-L1 i tumor var fordelingen av pasientene balansert mellom behandlingsgruppene. PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt med PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-assayet.

Ved en primær, forhåndsspesifisert interimanalyse (oppfølging i minimum 18 måneder) ble det vist en statistisk signifikant forbedring i RFS med nivolumab sammenlignet med ipilimumab med HR 0,65 (97,56 % KI: 0,51, 0,83, stratifisert log-rank $p < 0,0001$). Ved en oppdatert, deskriptiv analyse av RFS med oppfølging på minimum 24 måneder, ble forbedring i RFS bekreftet med HR 0,66 (95 % KI: 0,54, 0,81; $p < 0,0001$) og OS var ikke modent. Effekteresultatene med oppfølging minimum 36 måneder (RFS forhåndsspesifisert endelig analyse) og 48 måneder (OS forhåndsspesifisert endelig analyse) er vist i tabell 14 og figur 9 og 10 (hele den randomiserte populasjonen).

Tabell 14: Effekteresultater (CA209238)

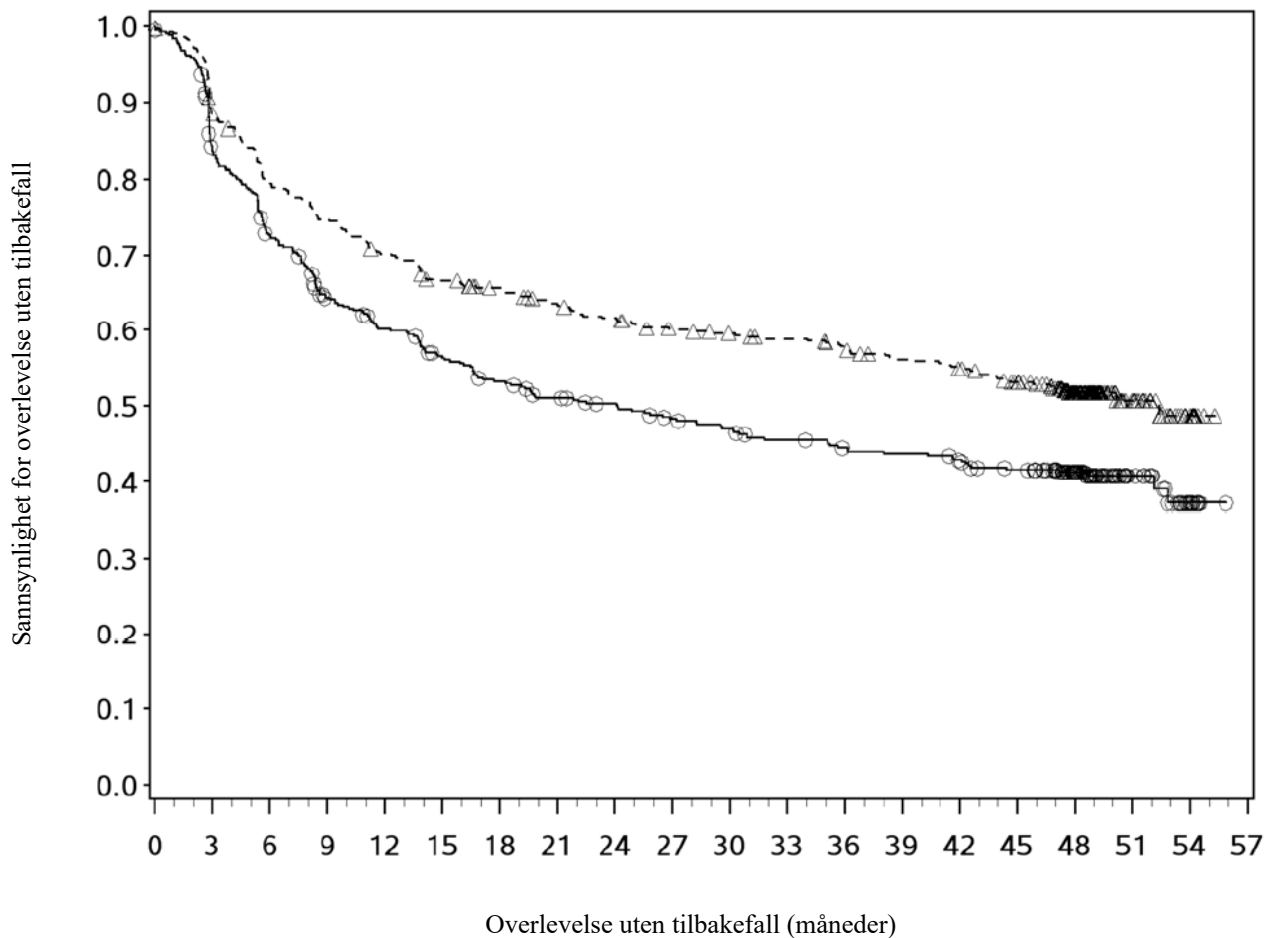
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Forhåndsspesifisert endelig analyse		
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 36 måneder		
Hendelser	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Hasard ratio ^a		0,68
95 % KI		(0,56, 0,82)
p-verdi		$p < 0,0001$
Median (95 % KI) måneder	NR (38,67, NR)	24,87 (16,62, 35,12)
Overlevelse uten tilbakefall med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Hasard ratio ^a		0,71
95 % KI		(0,60, 0,86)
Median (95 % KI) måneder	52,37 (42,51, NR)	24,08 (16,56, 35,09)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	70,4 (65,9, 74,4)	60,0 (55,2, 64,5)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	65,8 (61,2, 70,0)	53,0 (48,1, 57,6)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	62,6 (57,9, 67,0)	50,2 (45,3, 54,8)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	57,6 (52,8, 62,1)	44,4 (39,6, 49,1)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	51,7 (46,8, 56,3)	41,2 (36,4, 45,9)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Forhåndsspesifisert endelig analyse Total overlevelse med oppfølging i minimum 48 måneder		
Hendelser	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Hasard ratio ^a		0,87
95,03 % KI		(0,66, 1,14)
p-verdi		0,3148
Median (95 % KI) måneder	Ikke oppnådd	Ikke oppnådd
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	96,2 (93,9, 97,6)	95,3 (92,8, 96,9)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	91,9 (88,9, 94,1)	91,8 (88,8, 94,0)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	88,0 (84,6, 90,7)	87,8 (84,4, 90,6)
Rate (95 % KI) ved 36 måneder	81,7 (77,8, 85,1)	81,6 (77,6, 85,0)
Rate (95 % KI) ved 48 måneder	77,9 (73,7, 81,5)	76,6 (72,2, 80,3)

^a Derivert fra en stratifisert proporsjonal hazard modell.

Med oppfølging i minimum 36 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring av RFS hos pasienter randomisert til nivolumab-armen, sammenlignet med armen med ipilimumab 10 mg/kg. Forbedring av RFS var konsistent på tvers av undergrupper, inkludert PD-L1-ekspresjon i tumor, BRAF-status og sykdomsstadium. Med oppfølging i minimum 48 måneder, vist i figur 9, fortsatte studien å vise forbedring av RFS i nivolumab-armen, sammenlignet med ipilimumab-armen. Forbedring av RFS ble opprettholdt på tvers av alle undergruppene.

Figur 9: Overlevelse uten tilbakefall (CA209238)

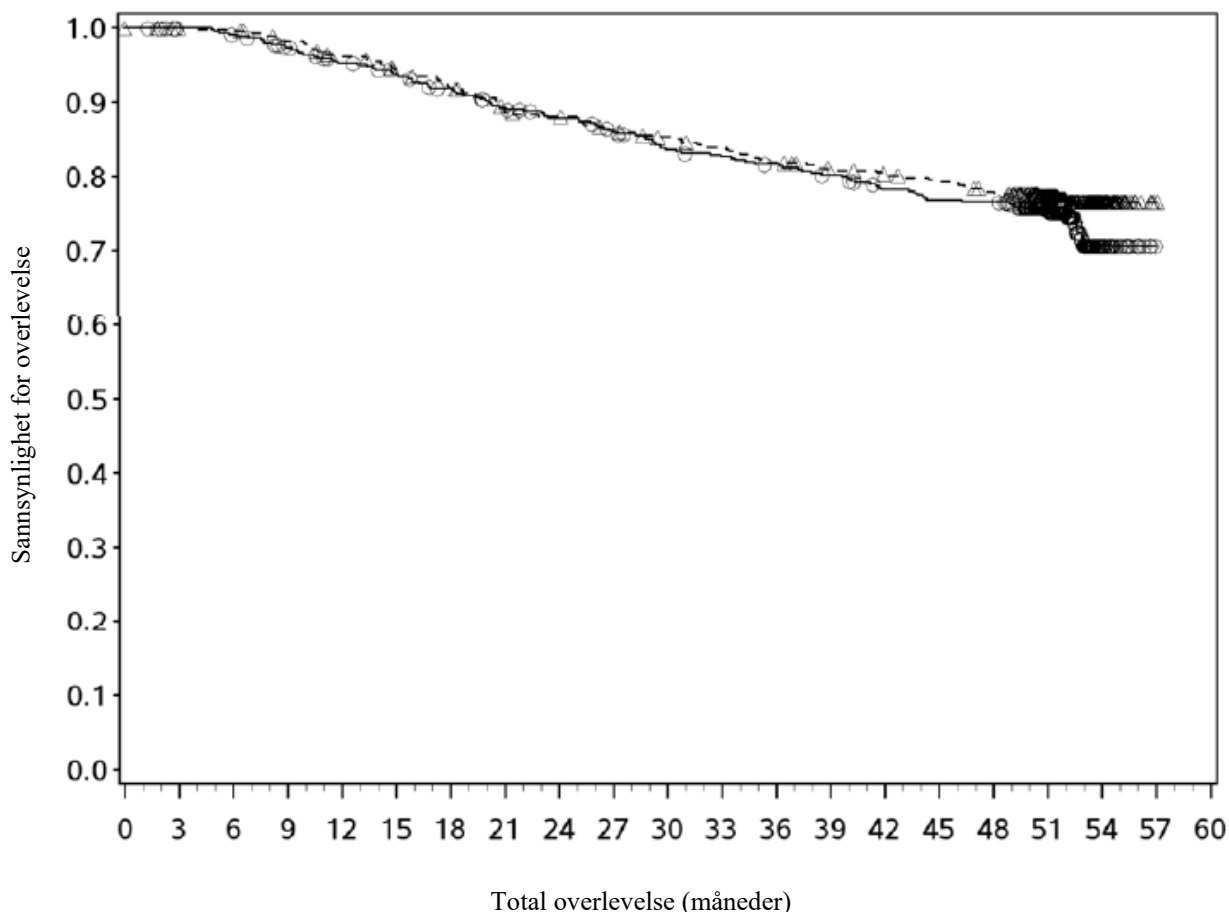


Antall pasienter med risiko

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figur 10: Total overlevelse (CA209238)



Antall pasienter med risiko

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Med en oppfølging på minimum 48 måneder, vist i figur 10, ble median OS ikke oppnådd i noen gruppe (HR = 0,87, 95,03 % KI: 0,66, 1,14; p-verdi: 0,3148). De samlede overlevedesdataene blir påvirket av effektive påfølgende kreftbehandlinger. Påfølgende systemisk behandling ble gitt til 33 % og 42 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armene. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-CTLA-4 eller annen immunterapi) ble gitt til 23 % og 34 % av pasientene i henholdsvis nivolumab- og ipilimumab-armene.

Livskvalitet (QoL) med nivolumab forble stabil og nær baselineverdier under behandlingen, i henhold til undersøkelser med valide og pålitelige skalaer som European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 og EQ-5D utility index og visuell analog skala (VAS).

Ikke-småcellet lungekreft

Neoadjuvant behandling av NSCLC

Randomisert, åpen fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi vs. platinabasert kjemoterapi (CA209816)

Sikkerhet og effekt av nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi i 3 sykluser ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209816). Studien inkluderte pasienter med ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1 og med målbar sykdom (iht. RECIST, versjon 1.1), med operable

tumorer og i histologisk bekreftet stadie IB (≥ 4 cm), II eller IIIA (iht. 7. utgave av stadieinndelingskriteriene fra AJCC / Union for International Cancer Control (UICC)).

Følgende utvelgelseskriterier definerer pasienter med høy risiko for tilbakefall, som er inkludert i den terapeutiske indikasjonen, og gjenspeiler en pasientpopulasjon med stadie II – IIIA-sykdom i henhold til 7. utgave av stadieinndelingskriteriene fra AJCC/UICC: alle pasienter med en tumorstørrelse ≥ 5 cm; alle pasienter med N1- eller N2-sykdom (uavhengig av primær tumorstørrelse); pasienter med multiple tumorknuter i enten samme lapp eller andre ipsilaterale lapper; pasienter med tumorer som invaderer torakale strukturer (som direkte invaderer visceral pleura, parietal pleura, brystvegg, diafragma, nervus phrenicus, mediastinal pleura, parietal perikard, mediastinum, hjerte, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, virvellegeme, carina); eller tumorer som involverer hovedbronkien; eller tumorer som er assosiert med atelektase eller obstruktiv pneumonitt som strekker seg til hilusområdet eller involverer hele lungen.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde N2-status med tumorer som også invaderte mediastinum, hjerte, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, virvellegeme, carina eller med separat(e) tumorknute(r) i en annen ipsilateral lapp.

Pasienter med inoperabel eller metastatisk NSCLC, kjente EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner (testing for EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner var ikke obligatorisk ved studieinkludering), perifer nevropati av grad 2 eller høyere, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor (≥ 1 % vs. < 1 % eller ikke-kvantifiserbar), sykdomstadie (IB/II vs. IIIA) og kjønn (mann vs. kvinne). Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Totalt 358 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi ($n = 179$) eller platinabasert kjemoterapi ($n = 179$). Pasienter i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen mottok nivolumab 360 mg administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi hver 3. uke i opptil 3 sykluser. Pasienter i kjemoterapi-armen mottok platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i opptil 3 sykluser. Platinabasert kjemoterapi besto av utprøverens valg av paklitaksel 175 mg/m² eller 200 mg/m² og karboplatin AUC 5 eller AUC 6 (uavhengig av histologi); pemetreksed 500 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (ikke-plateepitelhistologi); eller gemcitabin 1000 mg/m² eller 1250 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (plateepitelhistologi). I kjemoterapi-armen inkluderte to ytterligere behandlingsregimealternativer vinorelbin 25 mg/m² eller 30 mg/m² og cisplatin 75 mg/m²; eller docetaksel 60 mg/m² eller 75 mg/m² og cisplatin 75 mg/m² (uavhengig av histologi).

Tumurvurderinger ble utført ved baseline, innenfor 14 dager før kirurgi, hver 12. uke etter kirurgi i 2 år, deretter hver 6. måned i 3 år og hvert år i 5 år inntil tilbakefall eller progresjon av sykdom. De primære effektendepunktene var hendelsesfri overlevelse (EFS) basert på BICR-vurdering og patologisk komplett responsrate (pCR) ved blindet uavhengig gjennomgang av patologien (BIPR). OS var et sentralt sekundært effektendepunkt, og eksploratoriske endepunkter inkluderte kirurgisk gjennomførbarhet.

Karakteristika ved baseline hos ITT-populasjonen var generelt balansert på tvers av behandlingsgrupper. Median alder var 65 år (variasjon: 34-84) med 51 % av alle pasienter ≥ 65 år og 7 % av alle pasienter ≥ 75 år; 50 % av alle pasienter var av asiatisk opprinnelse, 47 % var av europeisk opprinnelse, og 71 % var menn. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (67 %) eller 1 (33 %); 50 % av alle pasienter med PD-L1 ≥ 1 % og 43 % med PD-L1 < 1 %, 5 % hadde stadie IB-, 17 % hadde stadie IIA-, 13 % hadde stadie IIB-, og 64 % hadde stadie IIIA-sykdom, 51 % hadde plateepitelhistologi, 49 % hadde ikke-plateepitelhistologi og 89 % var tidligere/nåværende røykere. Definitiv kirurgi ble utført på 83 % av pasientene i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og på 75 % av pasientene i kjemoterapi-armen. Adjuvant systemisk behandling ble mottatt av 14,8 % av alle pasienter i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og av 25 % av alle pasienter i kjemoterapi-armen.

I den endelige pCR-analysen og den forhåndsspesifiserte EFS-interimanalysen (oppfølging i minimum 21 måneder), hos alle randomiserte pasienter, ble statistisk signifikant forbedring vist ved pCR og EFS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene. pCR-responsraten var 24 % i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og 2,2 % i kjemoterapi-armen (forskjell i pCR 21,6, 99 % KI: 13,0, 30,3; odds ratio for pCR 13,9, 99 % KI: 3,49, 55,75; stratifisert p-verdi < 0,0001). Median EFS var 31,6 måneder i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi-armen og 20,8 måneder i kjemoterapi-armen (HR = 0,63, 97,38 % KI: 0,43, 0,91; stratifisert log-rank p-verdi 0,0052). HR for OS var 0,57 (99,67 % KI: 0,30, 1,07) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi.

Eksplorativ undergruppeanalyse av PDL1-ekspresjon i tumor og sykdomsstadie

De viktige effektresultatene for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom fra en eksplorativ analyse med en oppfølging på minimum 32,9 måneder er oppsummert i tabell 15.

Tabell 15: Effekresultater hos pasienter med PD-L1 i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom* (CA209816)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 81)	kjemoterapi (n = 86)
Hendelsesfri overlevelse etter BICR		
Tilfeller	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Hasard ratio ^a (95 % KI)		0,49 (0,29, 0,83)
Median (måneder) ^b (95 % KI)	NR (44,42, NR)	26,71 (13,40, NR)
Patologisk komplett respons etter BIPR		
Responser (95 % KI) ^c	26 (32,1 %) (22,2, 43,4)	2 (2,3 %) (0,3, 8,1)
Forskjell i pCR (95 % KI) ^d	29,8 % (19,0, 40,7)	

^a Basert på en ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Kaplan-Meier-estimat.

^c Basert på Clopper og Pearson-metoden.

^d Tosidig 95 % konfidensintervall for uveiet forskjell ble beregnet ved bruk av Newcombe-metoden.

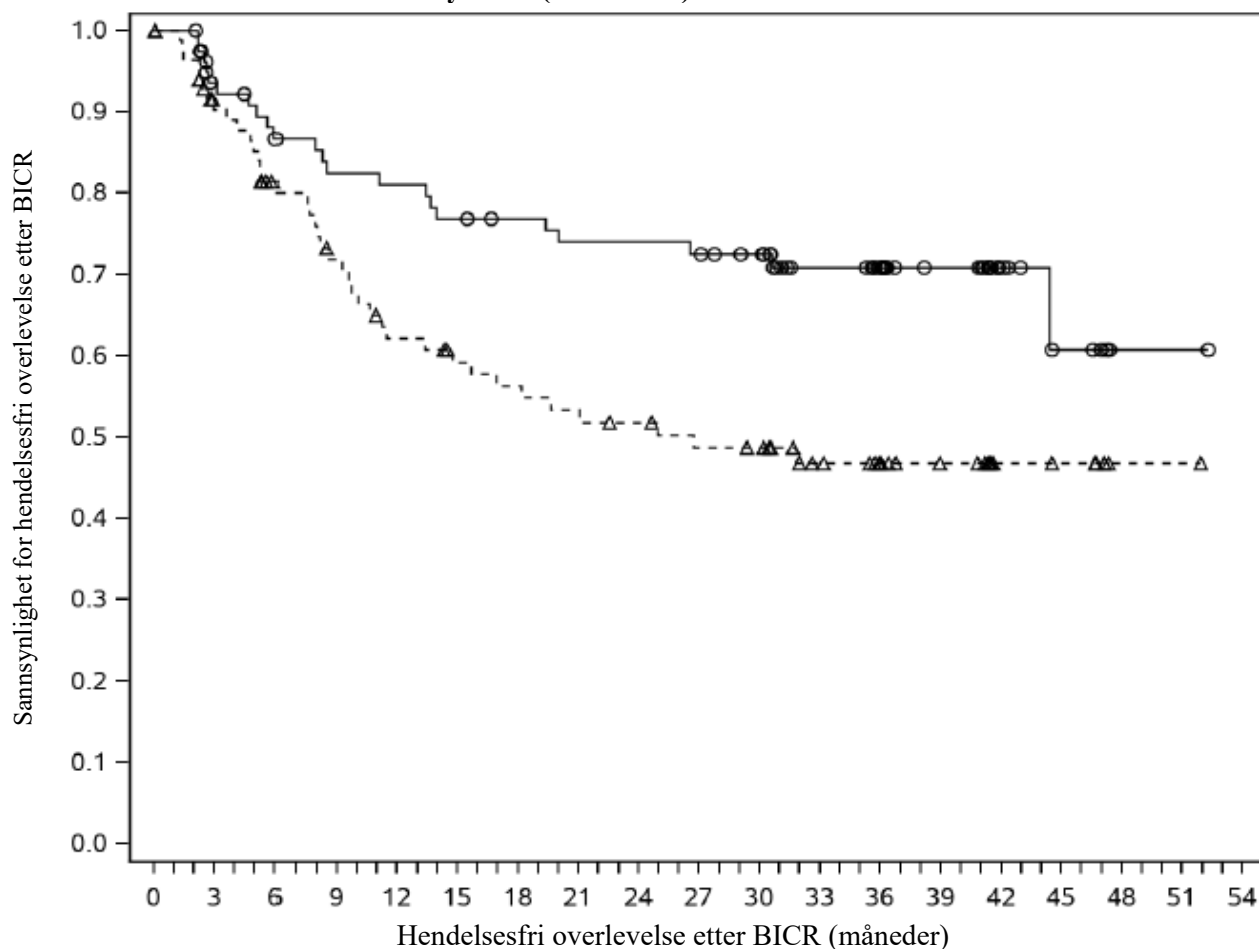
* 7. utgave AJCC/UICC-stadieinndelingskriterier.

Minimum oppfølging for EFS var 32,9 måneder, data cut-off: 06. september 2022

pCR-data cut-off: 28. juli 2020

Kaplan-Meier-kurvene for EFS for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % og stadie II-IIIa-sykdom, med en oppfølging på minimum 32,9 måneder, vises på figur 11.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurver for EFS hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa-sykdom (CA209816)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Kjemoterapi

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

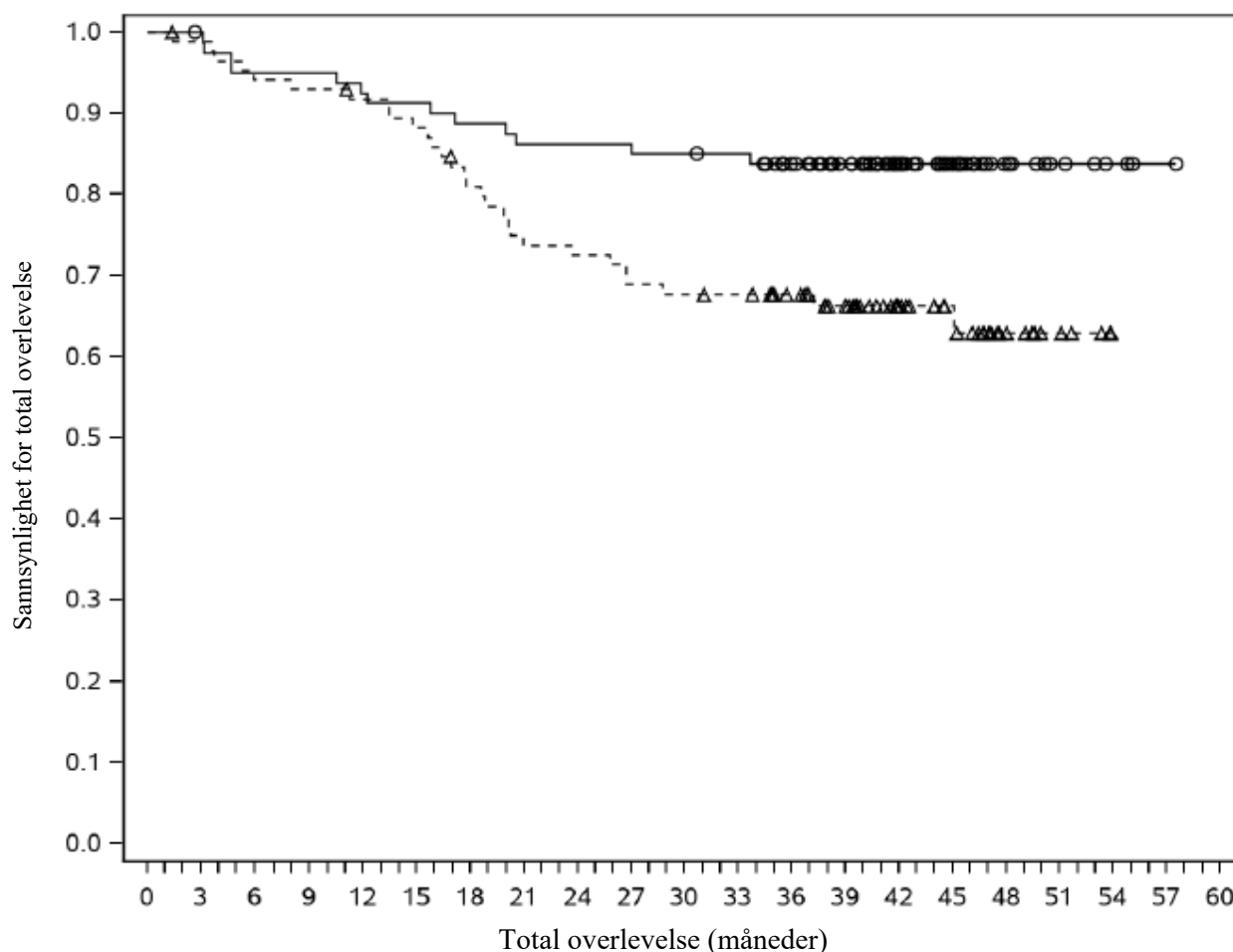
—○— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 22/81), median og 95 % KI: NR (44,42, NR)

---△--- Kjemoterapi (hendelser: 39/86), median og 95 % KI: 26,71 (13,40, NR)

Basert på data cut-off: 06. september 2022, oppfølging i minimum 32,9 måneder

Da den oppdaterte EFS-analysen forelå, ble det utført en interimanalyse for OS (oppfølging i minimum 32,9 måneder). Eksplorativ, beskrivende HR for OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa-sykdom var 0,43 (95 % KI: 0,22, 0,83) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi. Kaplan-Meier-kurvene for OS for undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa-sykdom, med en oppfølging på minimum 32,9 måneder, vises i figur 12.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurver av OS hos pasienter med PD-L1 i tumor $\geq 1\%$ og stadie II-IIIa-sykdom (CA209816)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Kjemoterapi

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

—○— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 13/81), median og 95 % KI: NR

---△--- Kjemoterapi (hendelser: 29/86), median og 95 % KI: NR

Basert på data cut-off: 06. september 2022, oppfølging i minimum 32,9 måneder

Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi vs. 4 sykluser med platinabasert kjemoterapi (CA2099LA)

Sikkerhet og effekt av 360 mg nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og 2 sykluser med platinabasert kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099LA). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet ikke-plateepitelkarsinom eller plateepitelkarsinom stadie IV eller tilbakevendende NSCLC (i henhold til den 7. International Association for the Study of Lung Cancer-klassifiseringen), ECOG-funksjonsstatus 0 eller 1, og ingen tidligere kreftbehandling (inkludert EGFR- og ALK-hemmere). Pasientene ble inkludert uavhengig av deres tumor PD-L1-status.

Pasienter med sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner, aktive (ubehandlede) hjernemetastaser, karsinomatøs meningitt, aktiv autoimmun sykdom eller sykdomstilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser ble kvalifisert hvis de nevrologisk gikk tilbake til baseline minst 2 uker før inkluderingen, og enten uten kortikosteroider eller på en stabil eller synkende dose på < 10 mg

prednisonequivallenter daglig. Randomiseringen ble stratifisert ved histologi (plateepitelkarsinom vs. ikke-plateepitelkarsinom), PD-L1-ekspressionsnivå i tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og kjønn (menn vs. kvinner).

Totalt 719 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi (n = 361) eller platinabasert kjemoterapi (n = 358). Pasienter i armen som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi fikk 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 6. uke og platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i 2 sykluser. Pasienter i kjemoterapiarmen fikk platinabasert kjemoterapi administrert hver 3. uke i 4 sykluser. Pasienter som ikke hadde plateepitelkarsinom kunne få valgfri pemetreksed som vedlikeholdsbehandling.

Platinabasert kjemoterapi besto av karboplatin (AUC 5 eller 6) og pemetreksed 500 mg/m²; eller cisplatin 75 mg/m² og pemetreksed 500 mg/m² ved NSCLC av typen ikke-plateepitelkarsinom; eller karboplatin (AUC 6) og paklitaksel 200 mg/m² ved NSCLC av typen plateepitelkarsinom.

Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Behandlingen kunne fortsette etter sykdomsprogresjon hvis pasienten var klinisk stabil og det ble vurdert av utprøver at behandling ville gi klinisk nytte. Pasienter som fikk seponert kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger tilskrevet ipilimumab, fikk fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke etter første dose av studiebehandlingen i de første 12 månedene, deretter hver 12. uke inntil sykdomsprogresjon eller seponering av studiebehandlingen.

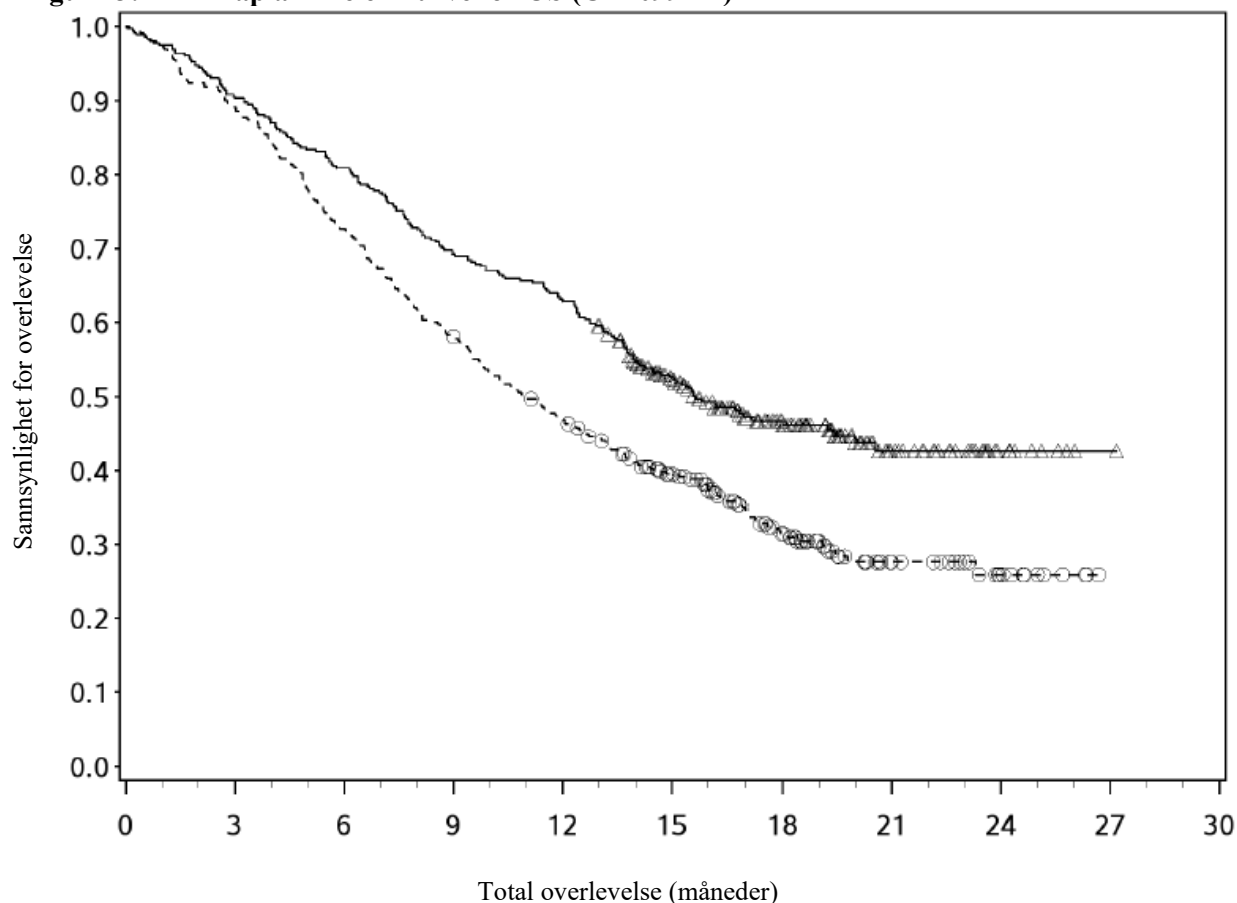
Baseline-karakteristikk for CA2099LA var jevnt fordelt på tvers av alle behandlingsgruppene. Median alder var 65 år (variasjon: 26-86), med 51 % ≥ 65 år og 10 % ≥ 75 år. De fleste av pasientene var kaukasiske (89 %) og menn (70 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (68 %), 57 % av pasientene med PD-L1 $\geq 1\%$ og 37 % med PD-L1 $< 1\%$, 31 % hadde histologi av typen plateepitelkarsinom og 69 % av typen ikke-plateepitelkarsinom, 17 % hadde hjernemetastaser og 86 % var tidligere/nåværende røykere. Ingen av pasientene hadde tidligere fått immunterapi.

Det primære effektendepunktet for CA2099LA var OS. Ytterligere effektendepunkter var PFS, ORR og varighet av respons, evaluert ved BICR.

Studien viser en statistisk signifikant nytteeffekt på OS, PFS og ORR for pasienter som ble randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og platinabasert kjemoterapi sammenlignet med platinabasert kjemoterapi alene i den forhåndsspesifiserte interimanalysen der 351 hendelser ble observert (87 % av det planlagte antallet hendelser for den endelige analysen). Oppfølging for OS var på minimum 8,1 måneder.

Effektresultatene er vist i figur 13 (oppdatert OS-analyse med en oppfølging på minimum 12,7 måneder) og tabell 16 (primæranalyse med en oppfølging på minimum 8,1 måneder). En oppdatert effektanalyse ble utført da alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 12,7 måneder (se figur 13). Ved tidspunktet for analysen var hasard ratio for OS 0,66 (95 % KI: 0,55, 0,80) og hasard ratio for PFS var 0,68 (95 % KI: 0,57, 0,82).

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for OS (CA2099LA)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Kjemoterapi

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (hendelser: 190/361), median og 95 % KI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 242/358), median og 95 % KI: 10,91 (9,46, 12,55)

Tabell 16: Effekresultater (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (n = 361)	kjemoterapi (n = 358)
Total overlevelse		
Hendelser	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Hasard ratio (96,71 % KI) ^a		0,69 (0,55, 0,87)
Stratifisert log-rank p-verdi ^b		0,0006
Median (måned)er (95 % KI)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi (n = 361)	kjemoterapi (n = 358)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Hasard ratio (97,48 % KI) ^a		0,70 (0,57, 0,86)
Stratifisert log-rank p-verdi ^c		0,0001
Median (måneder) ^d (95 % KI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
Samlet responsrate^e		
(95 % KI)	136 (37,7 %) (32,7, 42,9)	90 (25,1 %) (20,7, 30,0)
Stratifisert CMH-test p-verdi ^f		0,0003
Fullstendig respons (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Delvis respons (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Varighet av respons		
Median (måneder) (95 % KI) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% med varighet ≥ 6 måneder ^g	74	41

^a Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,0329 for denne interimanalysen.

^c p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,0252 for denne interimanalysen.

^d Kaplan-Meier-estimat.

^e Andel med fullstendig eller delvis respons; KI basert på Clopper og Pearson-metoden.

^f p-verdi er sammenlignet med den allokerte alfa på 0,025 for denne interimanalysen.

^g Basert på Kaplan-Meier-estimer på varighet av respons.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Påfølgende systemisk behandling ble gitt til 28,8 % og 41,1 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-PD-L1 og anti-CTLA-4) ble gitt til 3,9 % og 27,9 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen.

I studien CA2099LA viste en deskriptiv undergruppeanalyse vedrørende kjemoterapi nytteeffekt av behandling med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi på OS hos pasienter med histologi av typen plateepitelkarsinom (HR [95 % KI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) og hos pasienter med histologi av typen ikke-plateepitelkarsinom (HR [95 % KI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492).

Tabell 17 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR ved PD-L1-ekspresjon i tumor i forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser.

Tabell 17: Effektresultater ved PD-L1-ekspressjon i tumor (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterapi	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterap i	kjemo- terapi	nivolumab + ipilimumab + kjemoterap i	kjemo- terapi
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 ≥ 1 % til 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
OS Hasard ratio (95 % KI)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
PFS Hasard ratio (95 % KI)^a	0,77 (0,57, 1,03)		0,67 (0,53, 0,85)		0,71 (0,52, 0,97)		0,59 (0,40, 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hasard ratio basert på ikke-stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

Totalt 70 pasienter med NSCLC i alderen ≥ 75 år ble inkludert i studien CA2099LA (37 pasienter i armen som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og 33 pasienter i armen som fikk kjemoterapi). Innen denne undergruppen i studien ble en HR på 1,36 (95 % KI: 0,74, 2,52) for OS og en HR på 1,12 (95 % KI: 0,64, 1,96) for PFS observert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi vs. kjemoterapi. ORR var 27,0 % i armen som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi og 15,2 % i armen som fikk kjemoterapi. Behandlingen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi ble seponert hos 43 % av pasientene i alderen ≥ 75 år. Effekt- og sikkerhetsdata for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi er begrenset for denne pasientpopulasjonen.

I en undergruppeanalyse ble det sett en redusert nytteeffekt på overlevelse for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter som aldri hadde vært røykere. På grunn av det lave antallet pasienter kan det imidlertid ikke trekkes noen endelige konklusjoner fra disse dataene.

Behandling av NSCLC etter tidligere kjemoterapi

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom

Randomisert fase 3-studie versus docetaxel (CA209017)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209017). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime og en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres tumor PD-L1 status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var inkluderbare dersom de nevrologisk var tilbake til baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosteroider eller fikk en stabil eller synkende dose < 10 mg prednisonkvivalenter daglig.

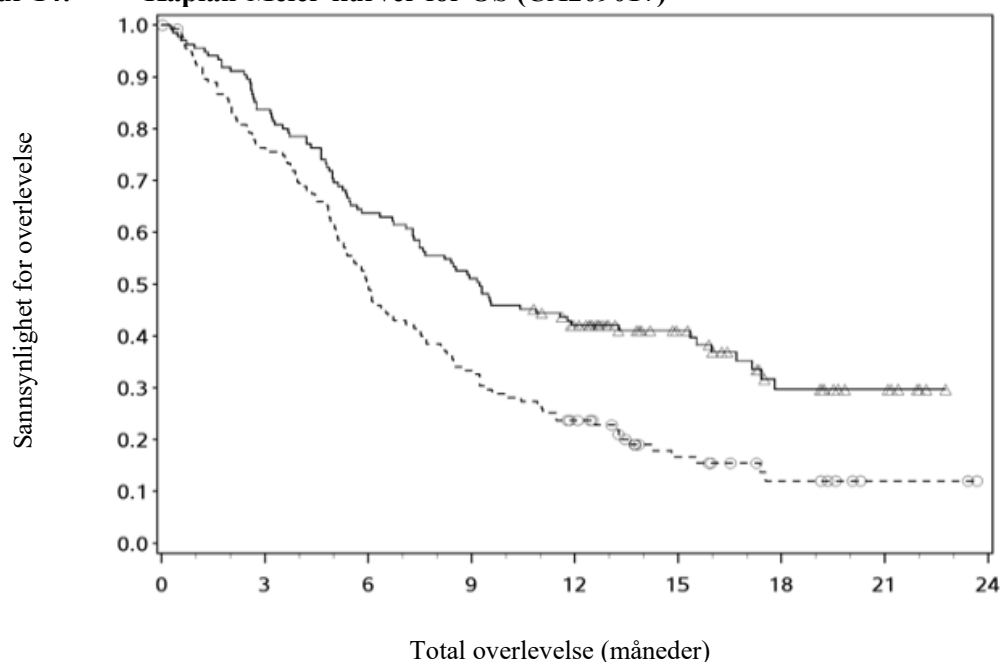
Totalt 272 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 135) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller docetaxel (n = 137) 75 mg/m² hver tredje uke. Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble gjennomført 9 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 6. uke. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. I tillegg ble symptombedring og

generell helsestatus evaluert ved hjelp av henholdsvis Lung cancer symptom score (LCSS) average burden index og EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS).

Karakteristikker ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 63 år (variasjon: 39-85), med 44 % ≥ 65 år og 11 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (93 %) og menn (76 %). Trettien prosent (31 %) hadde progressiv sykdom rapportert som beste respons på det siste foregående behandlingsregimet, og 45 % fikk nivolumab innen 3 måneder etter å ha fullført det siste foregående behandlingsregimet. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (24 %) eller 1 (76 %) ved baseline.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 14.

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209017)



Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 86/135), median og 95 % KI: 9,23 (7,33, 13,27).

---○--- Docetaxel (hendelser: 113/137), median og 95 % KI: 6,01 (5,13, 7,33)

Den observerte nytteeffekten på OS var konsistent på tvers av undergrupper av pasienter. Økt overlevelse ble observert uavhengig av om pasientene hadde tumorer som var betegnet som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (membranekspresjon cut-off på 1 %, 5 % eller 10 % i tumorceller). Betydningen av denne biomarkøren (PD-L1-ekspressjon i tumor) er imidlertid ikke fullstendig klarlagt. Med minimum 62,6 måneders oppfølging, forble nytteeffekten på OS konsistent på tvers av undergrupper.

CA209017-studien inkluderte et begrenset antall pasienter ≥ 75 år (11 i nivolumab-gruppen og 18 i docetaxel-gruppen). Nivolumab viste lavere numerisk effekt på OS (HR 1,85; 95 % KI: 0,76, 4,51), PFS (HR=1,76; 95 % KI: 0,77, 4,05) og ORR (9,1 % vs 16,7 %). På grunn av lite utvalg kan ingen bestemte konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Effektresultater er vist i tabell 18.

Tabell 18: Effektresultater (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 10,6 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Hasard ratio		0,59
96,85 % KI		(0,43, 0,81)
p-verdi		0,0002
Median (95 % KI) måneder	9,23 (7,33, 13,27)	6,01 (5,13, 7,33)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	42,1 (33,7, 50,3)	23,7 (16,9, 31,1)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	27 (20,0 %) (13,6, 27,7)	12 (8,8 %) (4,6, 14,8)
Odds ratio (95 % KI)		2,64 (1,27, 5,49)
p-verdi		0,0083
Fullstendig respons (CR)	1 (0,7 %)	0
Delvis respons (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabil sykdom (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	Ikke oppnådd (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,47, 0,81)
p-verdi		< 0,0004
Median (95 % KI) (måneder)	3,48 (2,14, 4,86)	2,83 (2,10, 3,52)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	20,8 (14,0, 28,4)	6,4 (2,9, 11,8)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,47, 0,80)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	22,9 (16,2, 30,3)	8 (4,3, 13,3)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	15,6 (9,7, 22,7)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)
Oppdatert analyse Oppfølging: minimum 62,6 måneder		
Total overlevelse^a		
Hendelser	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Hasard ratio		0,62
95 % KI		(0,48, 0,79)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
Bekreftet objektiv respons		
(95 % KI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	25,2 (2,9, 70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ , 18,0 ⁺)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	9,4 (4,8, 15,8)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)
^a	6 pasienter (4 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.	
“+”	Betegner en korrigert observasjon.	

Raten for sykdomsrelatert symptombedring, målt ved LCSS, var lik mellom nivolumab-gruppen (18,5 %) og docetaxel-gruppen (21,2 %). Gjennomsnittlig EQ-VAS økte over tid i begge behandlingsgruppene, noe som indikerer bedre generell helsestatus for pasientene som ble værende på behandling.

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209063)

CA209063-studien var en enkeltarmet, åpen studie utført med 117 pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLS) av typen plateepitelkarsinom, etter to eller flere linjer med behandling. Ellers ble det brukt lignende inklusjonskriterier som i CA209017-studien. Nivolumab 3 mg/kg viste en ORR på 14,5 % (95 % KI: 8,7-22,2 %), en median OS på 8,21 måneder (95 % KI: 6,05-10,9 måneder) og en median PFS på 1,87 måneder (95 % KI 1,77-3,15 måneder). Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble målt ved RECIST versjon 1.1. Den estimerte overlevelsesraten etter 1 år var 41 %.

Enkeltarmet fase 2-studie (CA209171)

Studie CA209172 var en enkeltarmet, åpen studie med nivolumab som monoterapi hos pasienter med tidligere behandlet avansert eller metastatisk NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Sikkerhet var det primære endepunktet, og effekt var et sekundært endepunkt. Av de 811 pasientene som ble behandlet hadde 103 (13 %) en ECOG-funksjonsstatus på 2, 686 (85 %) var < 75 år og 125 (15 %) var ≥ 75 år. Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert hos noen av pasientene som ble behandlet, og den samlede sikkerhetsprofilen til nivolumab var ens på tvers av undergruppene. Effekterresultater basert på ORR vurdert av utprøver er presentert i tabell 19.

Tabell 19: ORR basert på pasienter evaluerbare for respons, totalt og etter undergruppe (CA209171)

Resultat	Totalt	ECOG PS 2	< 75 år	≥ 75 år
N respondere/ N evaluerbare ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % KI ^b	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

^a inkluderer bekreftede og ubekreftede responser, scanning var obligatorisk bare ved uke 8/9 og uke 52.

^b CR+PR, konfidensintervall basert på Clopper-Pearson-metoden

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom

Randomisert fase 3-studie vs. docetaxel (CA209057)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen ikke-plateepitelkarsinom ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209057). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter et tidligere platinabasert dublett kjemoterapiregime som kan ha inkludert vedlikeholdsbehandling, og som hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. En ekstra behandlingslinje med TKI var tillatt for pasienter med kjent EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon. Pasienter ble inkludert uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, symptomatisk interstitiell lungesykdom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var inkluderbare dersom de nevrologisk var tilbake ved baseline minst 2 uker før inklusjon, og dersom de enten ikke brukte kortikosterioder eller fikk en stabil eller avtagende dose på < 10 mg prednisonequivivalenter daglig.

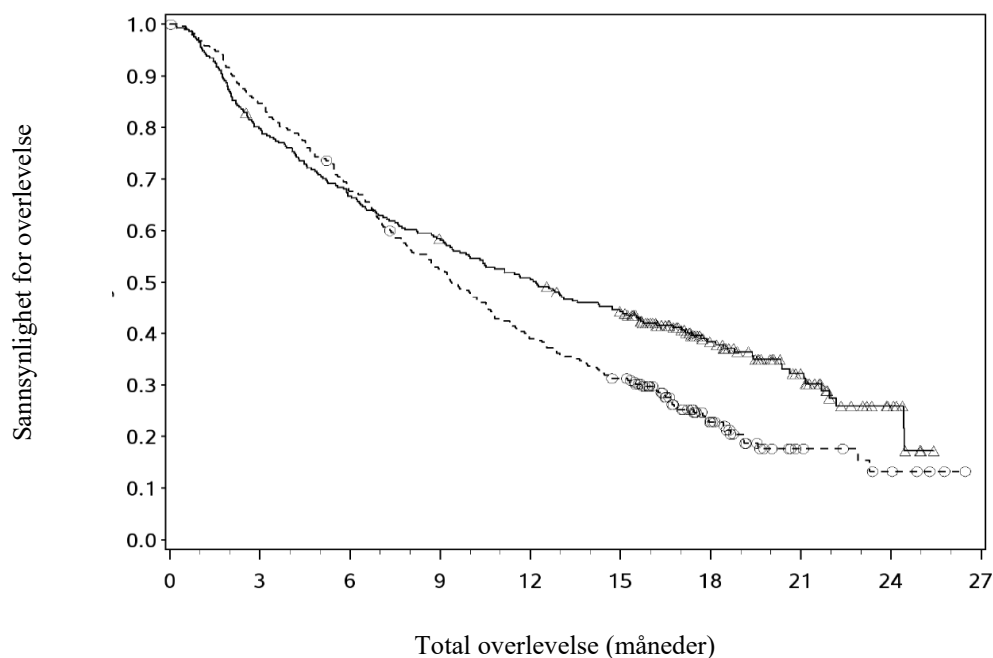
Totalt 582 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke (n = 292) eller docetaxel 75 mg/m² hver tredje uke (n = 290). Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. Tumorevaluering ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverevaluert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekt på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %. Evaluering i henhold til diskret PD-L1-ekspresjonsintervaller var ikke inkludert i de prespesifiserte analysene på grunn av et lite utvalg i intervallene.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Median alder var 62 år (variasjon: 21 til 85) med 34 % ≥ 65 år og 7 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %) og menn (55 %). ECOG-funksjonsstatus var 0 (31 %) eller 1 (69 %) ved baseline. Syttini prosent (79 %) av pasientene var tidligere/nåværende røykere.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 15.

Figur 15: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209057)



Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 190/292), median og 95 % KI: 12,19 (9,66, 14,98)
 ---○--- Docetaxsel (hendelser: 223/290), median og 95 % KI: 9,36 (8,05, 10,68)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med docetaxsel i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 413 hendelser ble observert (93 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse). Effekterresultater er vist i tabell 20.

Tabell 20: Effekterresultater (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxsel (n = 290)
Forhåndsdefinerte interimanalyser Oppfølging: minimum 13,2 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Hasard ratio ^a (95,92 % KI)		0,73 (0,59, 0,89)
p-verdi ^b		0,0015
Median (95 % KI) måneder	12,19 (9,66, 14,98)	9,36 (8,05, 10,68)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	50,5 (44,6, 56,1)	39,0 (33,3, 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Bekreftet objektiv respons	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Odds ratio (95 % KI)		1,68 (1,07, 2,64)
p-verdi		0,0246
Fullstendig respons (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Delvis respons (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabil sykdom (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Hasard ratio		0,92
95 % KI		(0,77, 1,11)
p-verdi		0,3932
Median (95 % KI) (måneder)	2,33 (2,17, 3,32)	4,21 (3,45, 4,86)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	18,5 (14,1, 23,4)	8,1 (5,1, 12,0)
Oppdatert analyse		
Oppfølging: minimum 24,2 måneder		
Total overlevelse^c		
Hendelser	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Hasard ratio ^a		0,75
(95 % KI)		(0,63, 0,91)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	28,7 (23,6, 34,0)	15,8 (11,9, 20,3)
Bekreftet objektiv respons	19,2 %	12,4 %
(95 % KI)	(14,8, 24,2)	(8,8, 16,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	11,9 (8,3, 16,2)	1,0 (0,2, 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Oppdatert analyse Oppfølging: minimum 62,7 måneder		
Total overlevelse^d		
Hendelser	250 (85,6 %)	279 (96,2)
Hasard ratio ^a (95 % KI)		0,70 (0,58, 0,83)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
Bekreftet objektiv respons (95 % KI)	19,5 % (15,1, 24,5)	12,4 % (8,8, 16,8)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	17,2 (1,8, 70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ , 33,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	7,5 (4,5, 11,4)	Samtlige pasienter hadde enten fått progresjon, blitt korrigert eller kunne ikke følges opp («lost to follow-up»)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hazard modell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere vedlikeholdsbehandling og behandlingslinje. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multipl testprosedyre er 0,0408.

^c 16 pasienter (6 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

^d 17 pasienter (6 %) randomisert til docetaxel gikk over til nivolumab på ulike tidspunkt under behandling.

⁺ Betegner en korrigert observasjon.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 79 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 77 % av pasientene i docetaxel-gruppen. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. docetaxel) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (53 % vs. 55 %), ≥ 5 % (41 % vs. 38 %) eller ≥ 10 % (37 % vs. 35 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med docetaxel, mens overlevelsen var tilsvarende docetaxel hos pasienter med liten eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor. Med hensyn til ORR ble økende PD-L1-ekspresjon forbundet med høyere ORR. Sammenlignet med den totale populasjonen var median varighet av respons økt for nivolumab vs. docetaxel for pasienter uten PD-L1-ekspresjon (18,3 måneder vs. 5,6 måneder) og for pasienter med PD-L1-ekspresjon (16,0 måneder vs. 5,6 måneder).

Tabell 21 oppsummerer resultater for ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor.

Tabell 21: ORR og OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209057)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	docetaxsel	
ORR etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
			Odds ratio (95 % KI)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % KI: 4,5, 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % KI: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % KI: 22,9, 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % KI: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
≥ 1 % til < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % KI: 6,2, 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % KI: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
≥ 10 % til < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95 % KI: 8,7, 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % KI: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95 % KI: 29,0, 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % KI: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Oppfølging: minimum 13,2 måneder			
	Antall hendelser (antall pasienter)		Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
≥ 1 % til < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
≥ 10 % til < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 24,2 måneder			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Oppdatert analyse			
Oppfølging: minimum 62,7 måneder			
< 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 analyser: resultatene bør tolkes med forsiktighet siden utvalget i undergruppene er lite, og ved analysetidspunktet var PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analysen ikke analytisk validert for ekspresjonsnivåene på 10 % og 50 %.

En høyere andel av pasientene i nivolumab-armen (59/292, 20,2 %) døde i løpet av de første 3 månedene sammenlignet med docetaxsel-armen (44/290, 15,2 %). Resultater fra en post-hoc eksplorativ multivariatanalyse indikerte at nivolumab-behandlede pasienter med dårlige prognoser og/eller aggressiv sykdom, kombinert med lavere (f.eks. < 50 %) eller ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan ha høyere risiko for å dø i løpet av de 3 første månedene.

I undergruppeanalyser ble det ikke vist økt overlevelse sammenlignet med docetaxsel for pasienter som aldri hadde røkt eller som hadde tumorer med EGFR-aktiverende mutasjoner. På grunn av det begrensede antallet pasienter kan det imidlertid ikke trekkes noen bestemte konklusjoner fra disse dataene.

Malignt pleuralt mesoteliom

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi (CA209743)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg annenhver uke i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hver 6. uke ble evaluert i en åpen, randomisert fase 3-studie (CA209743). Studien inkluderte pasienter (18 år og eldre) som hadde histologisk bekreftet og tidligere ubehandlet malignt pleuralt mesoteliom med histologi av typen epiteloid eller ikke-epiteloid, ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 og ingen palliativ

stråleterapi innen 14 dager fra første studiebehandling. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-tumorstatus.

Pasienter med primitivt peritoneal, perikardial, testikulær eller tunica vaginalis-mesoteliom, interstitiell lungesykdom, aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon og hjernemetastase (med mindre kirurgisk resektert eller behandlet med stereotaktisk stråleterapi og ingen utvikling de siste 3 månedene før inklusjon i studien) ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter histologi (epiteloid vs. sarkomatoid eller blandete histologiske subtyper) og kjønn (mann vs. kvinne).

Totalt 605 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 303) eller kjemoterapi (n = 302). Pasientene i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab fikk 3 mg/kg nivolumab i løpet av 30 minutter ved intravenøs infusjon hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab i løpet av 30 minutter ved intravenøs infusjon hver 6. uke i opptil 2 år. Pasientene i kjemoterapiarmen fikk kjemoterapi i opptil 6 sykluser (hver syklus varte 21 dager). Kjemoterapi bestod av cisplatin 75 mg/m² og pemetreksed 500 mg/m² eller karboplatin 5 AUC og pemetreksed 500 mg/m².

Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder. Behandlingen kunne fortsette til tross for sykdomsprogresjon dersom pasienten var klinisk stabil og det ble vurdert av utprøver at behandlingen ga klinisk nytte. Pasientene som seponerte kombinasjonsbehandlingen på grunn av bivirkninger relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Tumorvurdering ble utført hver 6. uke etter første dose av studiebehandlingen de første 12 månedene, og deretter hver 12. uke inntil sykdomsprogresjon eller seponering av studiebehandlingen.

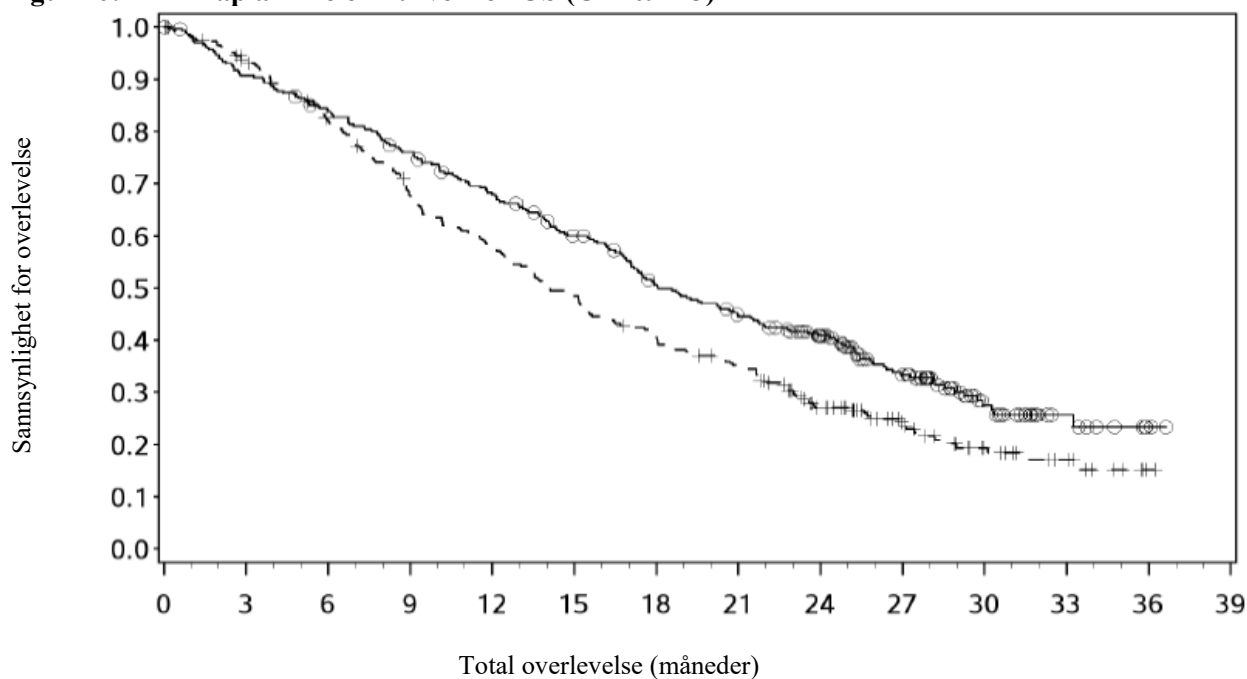
Baseline-karakteristikker i CA209743-studien var generelt balanserte på tvers av alle behandlingsgrupper. Median alder var 69 år (variasjon: 25-89) med 72 % ≥ 65 år og 26 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (85 %) og menn (77 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (40 %) eller 1 (60 %). 80 % av pasientene med PD-L1 ≥ 1 % og 20 % med PD-L1 < 1 %. 75 % hadde epiteloid og 25 % hadde ikke-epiteloid histologi.

Det primære effektendepunktet i CA209743 var OS. Viktige sekundære effektendepunkter var PFS, ORR og varighet av respons, som ble vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) ved å bruke modifiserte RECIST-kriterier for pleuralt mesoteliom. Beskrivende analyser for disse sekundære endepunktene er presentert i tabell 22.

Studien demonstrerte en statistisk signifikant bedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med ipilimumab sammenlignet med kjemoterapi i de forhåndsdefinerte interimanalysene etter at 419 hendelser var observert (89 % av planlagte antall hendelser for endelig analyse). Oppfølging av OS var på minimum 22 måneder.

Effektresultatene er vist i figur 16 og tabell 22.

Figur 16: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209743)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

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

Kjemoterapi

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 200/303), median og 95 % KI: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 219/302), median og 95 % KI: 14,09 (12,45, 16,23)

Tabell 22: Effektrresultater (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kjemoterapi (n = 302)
Total overlevelse		
Hendelser	200 (66 %)	219 (73 %)
Hasard ratio (96,6 % KI) ^a		0,74 (0,60, 0,91)
Stratifisert log-rank p-verdi ^b		0,002
Median (måneder) ^c (95 % KI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder ^c	41 % (35,1, 46,5)	27 % (21,9, 32,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	218 (72 %)	209 (69 %)
Hasard ratio (95 % KI) ^a		1,0 (0,82, 1,21)
Median (måneder) ^c (95 % KI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kjemoterapi (n = 302)
Samlet responsrate	40 %	43 %
(95 % KI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Fullstendig respons (CR)	1,7 %	0
Delvis respons (PR)	38 %	43 %
Varighet av respons		
Median (måneders) ^c	11,0	6,7
(95 % KI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

^a Stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b p-verdi er sammenlignet med allokert alfa på 0,0345 for denne interimanalysen.

^c Kaplan-Meier-estimat.

Henholdsvis 44,2 % og 40,7 % av pasientene fikk påfølgende systemisk behandling i kombinasjons- og kjemoterapiarmen. Påfølgende immunterapi (inkludert anti-PD-1, anti-PD-L1 og anti-CTLA-4) ble gitt til 3,3 % og 20,2 % av pasientene i henholdsvis kombinasjonsarmen og kjemoterapiarmen.

Tabell 23 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR etter histologi i forhåndsdefinerte undergruppeanalyser.

Tabell 23: Effektresultater etter histologi (CA209743)

	Epitelioid (n = 471)		Ikke-epitelioid (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kjemoterapi (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kjemoterapi (n = 67)
Total overlevelse				
Hendelser	157	164	43	55
Hasard ratio (95 % KI) ^a		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Median (måneders) (95 % KI)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Rate (95% KI) etter 24 måneder	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Progresjonsfri overlevelse				
Hasard ratio (95 % KI) ^a		1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)
Median (måneders) (95 % KI)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
Samlet responsrate (95 % KI) ^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)
Varighet av respons				
Median (måneders) (95 % KI) ^c	8,44 (7,16, 14,59)	6,83 (5,59, 7,13)	24,02 (8,31, N.A.)	4,21 (2,79, 7,03)

^a Hasard ratio basert på ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Konfidensintervall basert på Clopper og Pearson-metoden

^c Median beregnet ved bruk av Kaplan-Meier metode

Tabell 24 oppsummerer effektresultatene for OS, PFS og ORR etter baseline PD-L1-ekspresjon i tumor i forhåndsdefinerte undergruppeanalyser.

Tabell 24: Effektresultater etter PD-L1-ekspressjon i tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kjemoterapi (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kjemoterapi (n = 219)
Total overlevelse				
Hendelser	40	58	150	157
Hasard ratio (95 % KI) ^a	0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)	
Median (måned) (95 % KI) ^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)
Rate (95 % KI) etter 24 måneder	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
Progresjonsfri overlevelse				
Hasard ratio (95 % KI) ^a	1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)	
Median (måned) (95 % KI) ^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)
Samlet responsrate (95 % KI) ^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 Hasard ratio basert på ustratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^b Median beregnet ved bruk av Kaplan-Meier-metode.

^c Konfidensintervall basert på Clopper og Pearson-metoden.

Totalt 157 pasienter med MPM i alderen ≥ 75 år ble inkludert i studien CA209743 (78 i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og 79 i kjemoterapiarmen). En HR på 1,02 (95 % KI: 0,70, 1,48) for OS ble observert for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab versus kjemoterapi i denne studieundergruppen. Det ble vist en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre, sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (se pkt. 4.8). Grunnet denne undergruppeanalysens eksplorative karakter, kan det imidlertid ikke trekkes noen definitive konklusjoner.

Nyrecellekarsinom

Randomisert fase 3-studie med nivolumab som monoterapi vs. everolimus (CA209025)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av avansert klarcellet nyrecellekarsinom (RCC) ble undersøkt i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209025). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde fått sykdomsprogresjon i løpet av eller etter 1 eller 2 tidligere antiangiogene behandlingsregimer, og ikke mer enn totalt 3 tidligere systemiske behandlingsregimer. Pasientene måtte ha en Karnofsky Performance Score (KPS) på ≥ 70 %. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status i tumor. Pasienter med tidligere eller samtidige hjernemetastaser, tidligere behandling med mTor-hemmer (hemmer av "mammalian target of rapamycin"), aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

Totalt 821 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 410) administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke eller everolimus (n = 411) 10 mg daglig administrert oralt. Behandlingen ble opprettholdt så lenge klinisk nytteeffekt ble observert eller til behandling ikke lenger ble tolerert. De første tumorevalueringene ble utført 8 uker etter randomisering og fortsatte deretter hver 8. uke det første året, og så hver 12. uke inntil enten progresjon eller seponering av behandlingen, avhengig av hva som fant sted sist av disse. Tumorevalueringer fortsatte etter seponering av

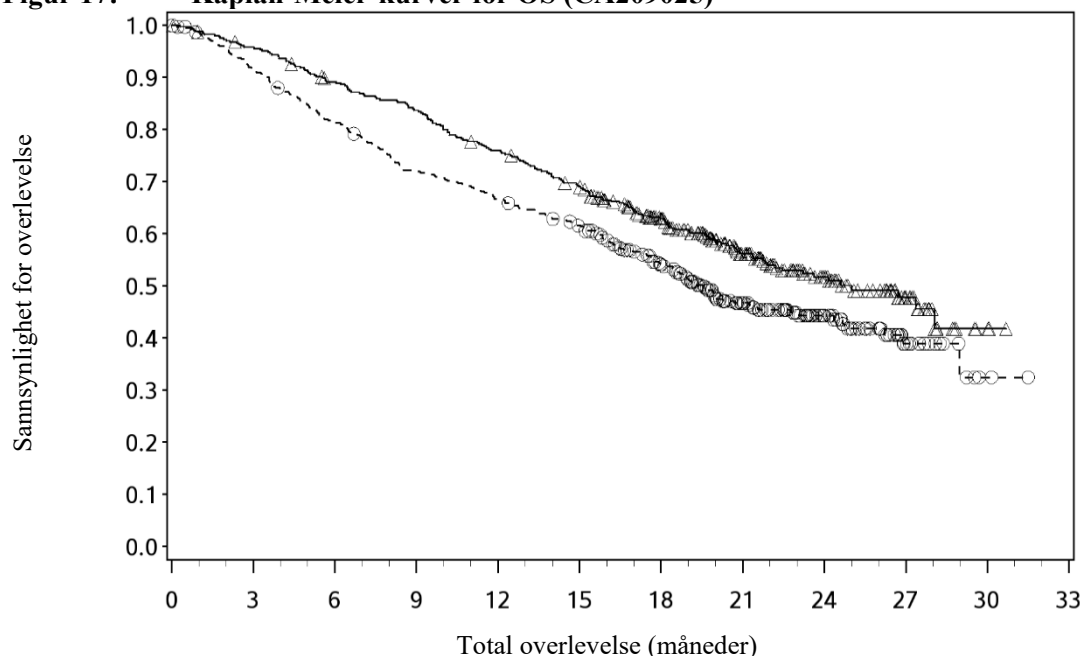
behandlingen hos pasienter som seponerte behandlingen av andre årsaker enn progresjon. Behandling utover innledende utprøverevaluert progresjon i henhold til RECIST versjon 1.1 ble gjennomført dersom pasienten hadde en klinisk nytteeffekt og tolererte studielegemidlet, som fastslått av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sekundære effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR og PFS.

Karakteristikk ved baseline var jevnt fordelt mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 18-88) med 40 % \geq 65 år og 9 % \geq 75 år. De fleste pasientene var menn (75 %) og hvite (88 %), alle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-risikogrupper var representert, og 34 % og 66 % av pasientene hadde en KPS på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. De fleste pasientene (72 %) var behandlet med 1 tidligere antiangiogen regime. Median tid fra innledende diagnose til randomisering var 2,6 år i både nivolumab- og everolimus-gruppen. Median behandlingsvarighet var 5,5 måneder (variasjon: 0-29,6+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og 3,7 måneder (variasjon: 6 dager-25,7+ måneder) hos pasienter behandlet med everolimus.

Nivolumab ble opprettholdt utover progresjon hos 44 % av pasientene.

Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 17.

Figur 17: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209025)



Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 183/410), median og 95 % KI: 25,00 (21,75, N.A.)
 ---○--- Everolimus 10 mg (hendelser: 215/411), median og 95 % KI: 19,55 (17,64, 23,06)

Studien viste en statistisk signifikant forbedring i OS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med everolimus i den forhåndsdefinerte interimanalysen når 398 hendelser ble observert (70 % av det planlagte antallet hendelser for sluttanalyse) (tabell 25 og figur 17).

Nytteeffekten på OS ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Effektresultater er vist i tabell 25.

Tabell 25: Effektresultater (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Total overlevelse		
Hendelser	183 (45 %)	215 (52 %)
Hasard ratio		0,73
98,52 % KI		(0,57, 0,93)
p-verdi		0,0018
Median (95 % KI)	25,0 (21,7, NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,2 (85,7, 91,8)	81,2 (77,0, 84,7)
Ved 12 måneder	76,0 (71,5, 79,9)	66,7 (61,8, 71,0)
Objektiv respons		
	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95 % KI)	(21,0, 29,6)	(3,4, 8,0)
Odds ratio (95 % KI)		5,98 (3,68, 9,72)
p-verdi		< 0,0001
Fullstendig respons (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Delvis respons (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabil sykdom (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Hasard ratio		0,88
95 % KI		(0,75, 1,03)
p-verdi		0,1135
Median (95 % KI)	4,6 (3,71, 5,39)	4,4 (3,71, 5,52)

^{“+”} betegner en korrigert observasjon.

NE = ikke estimerbar

Median tid til første objektive respons var 3,5 måneder (variasjon: 1,4-24,8 måneder) etter oppstart av behandlingen med nivolumab. Førstini (47,6 %) respondere hadde pågående respons med en varighet på 0,0-27,6⁺ måneder.

Total overlevelse kunne bli fulgt av en bedring over tid av sykdomsrelaterte symptomer og QoL som ikke er sykdomsspesifikk, som vurderes ved hjelp av valide og pålitelige skalaer i "Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms" (FKSI-DRS) og EuroQoL EQ-5D. Tilsynelatende relevant symptombedring (MID = 2 poengs endring i FKSI-DRS score, $p < 0,001$) og tid til bedring (HR = 1,66 (1,33, 2,08), $p < 0,001$) var signifikant bedre for pasienter i nivolumab-armen. Selv om begge armene i studien fikk aktiv behandling, bør dataene for livskvalitet (QoL) tolkes i en kontekst av åpen studiedesign, og derfor håndteres med forsiktighet.

Fase 3b/4 sikkerhetsstudie (CA209374)

Ytterligere sikkerhetsdata og deskriptive effektdata er tilgjengelige fra studien CA209374, en åpen fase 3b/4 sikkerhetsstudie med nivolumab som monoterapi (behandlet med 240 mg hver 2. uke) til

behandling av pasienter med avansert eller metastatisk RCC (n = 142), inkludert 44 pasienter med ikke-klarcellet histologi.

Hos pasienter med ikke-klarcellet histologi var ORR og median varighet av respons henholdsvis 13,6 % og 10,2 måneder ved oppfølging på minimum omtrent 16,7 måneder. Klinisk aktivitet ble observert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsstatus i tumor.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)
Sikkerhet og effekt av 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab til behandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209214). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, avansert eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom. Den primære effektpopulasjonen inkluderte pasienter med intermediær/høy risiko med minst 1 eller flere av 6 prognostiske risikofaktorer i henhold til International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-kriteriene (mindre enn ett år fra innledende diagnosetidspunkt for nyrecellekarsinom, Karnofsky funksjonsstatus < 80 %, hemoglobin under nedre normalgrense, korrigert kalsium høyere enn 10 mg/dl, platenivå høyere enn øvre normalgrense og absolutt nøytrofittall høyere enn øvre normalgrense). Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av deres tumor PD-L1-status. Pasienter med Karnofsky funksjonsstatus < 70 % og pasienter med tidligere eller nåværende hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller sykdomstilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble stratifisert etter IMDC prognostisk score og region.

Totalt 1096 pasienter ble randomisert i studien, hvorav 847 pasienter hadde RCC med intermediær/høy risiko, og fikk enten 3 mg/kg nivolumab (n = 425) administrert intravenøst over 60 minutter i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke for 4 doser, fulgt av 3 mg/kg nivolumab som monoterapi hver 2. uke, eller sunitinib (n = 422) 50 mg daglig, administrert peroralt i 4 uker fulgt av 2 uker uten, for hver syklus. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 12 uker etter randomisering og fortsatte hver 6. uke deretter det første året, og deretter hver 12. uke inntil det som skjedde sist av progresjon eller seponering av behandlingen. Behandling utover første utprøvervurderte RECIST, versjon 1.1-definert progresjon, var tillatt dersom pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet etter utprøvers vurdering. De primære effektendepunktene var OS, ORR og PFS som vurdert ved BICR hos pasienter med intermediær/høy risiko.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 61 år (variasjon: 21-85), hvorav 38 % \geq 65 år og 8 % \geq 75 år. De fleste pasientene var menn (73 %) og hvite (87 %), og henholdsvis 31 % og 69 % av pasientene hadde baseline KPS på 70 til 80 % og 90 til 100 %. Median varighet av tid fra innledende diagnose til randomisering var 0,4 år i både gruppen som fikk 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab og sunitinib-gruppen. Median behandlingsvarighet var 7,9 måneder (variasjon: 1 dag-21,4+ måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab og ipilimumab, og 7,8 måneder (variasjon: 1 dag-20,2+ måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib. Nivolumab med ipilimumab ble fortsatt utover progresjon hos 29 % av pasientene.

Effektresultater for pasienter med intermediær/høy risiko er vist i tabell 26 (primæranalyse med oppfølging på minimum 17,5 måneder og med oppfølging på minimum 60 måneder) og i figur 18 (oppfølging på minimum 60 måneder).

OS-resultater ved en ytterligere deskriptiv analyse utført med oppfølging på minimum 60 måneder viser resultater forenlige med den opprinnelige primæranalysen.

Tabell 26: Effektresultater hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primæranalyse		
Oppfølging: minimum 17,5 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	140 (33 %)	188 (45 %)
Hasard ratio ^a		0,63
99,8 % KI		(0,44, 0,89)
p-verdi ^{b, c}		< 0,0001
Median (95 % KI)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Ved 12 måneder	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Hasard ratio ^a		0,82
99,1 % KI		(0,64, 1,05)
p-verdi ^{b,h}		0,0331
Median (95 % KI)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Bekreftet objektiv respons (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % KI)	(36,9, 46,5)	(22,4, 31,0)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^d		16,0 (9,8, 22,2)
p-verdi ^{e,f}		< 0,0001
Fullstendig respons (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Delvis respons (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabil sykdom (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Oppdatert analyse*		
Oppfølging: minimum 60 måneder		
Total overlevelse		
Hendelser	242 (57 %)	282 (67 %)
Hasard ratio ^a		0,68
95 % KI		(0,58, 0,81)
Median (95 % KI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Rate (95 % KI)		
Ved 24 måneder	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Ved 36 måneder	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Ved 48 måneder	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Ved 60 måneder	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Hasard ratio ^a		0,73
95 % KI		(0,61, 0,87)
Median (95 % KI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
Bekreftet objektiv respons (BICR)		
(95 % KI)	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^{d,e}		16,2 (10,0, 22,5)
Fullstendig respons (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Delvis respons (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabil sykdom (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Median varighet av respons^g		
Måneder (variasjon)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Basert på en stratifisert proporsjonal hazard modell.

^b Basert på en stratifisert log-rank test.

^c p-verdien er sammenlignet med alfa 0,002 for å oppnå statistisk signifikans.

^d Strata-justert forskjell.

^e Basert på stratifisert DerSimonian-Laird-test.

^f p-verdien er sammenlignet med alfa 0,001 for å oppnå statistisk signifikans.

^g Beregnet med Kaplan-Meier-metoden.

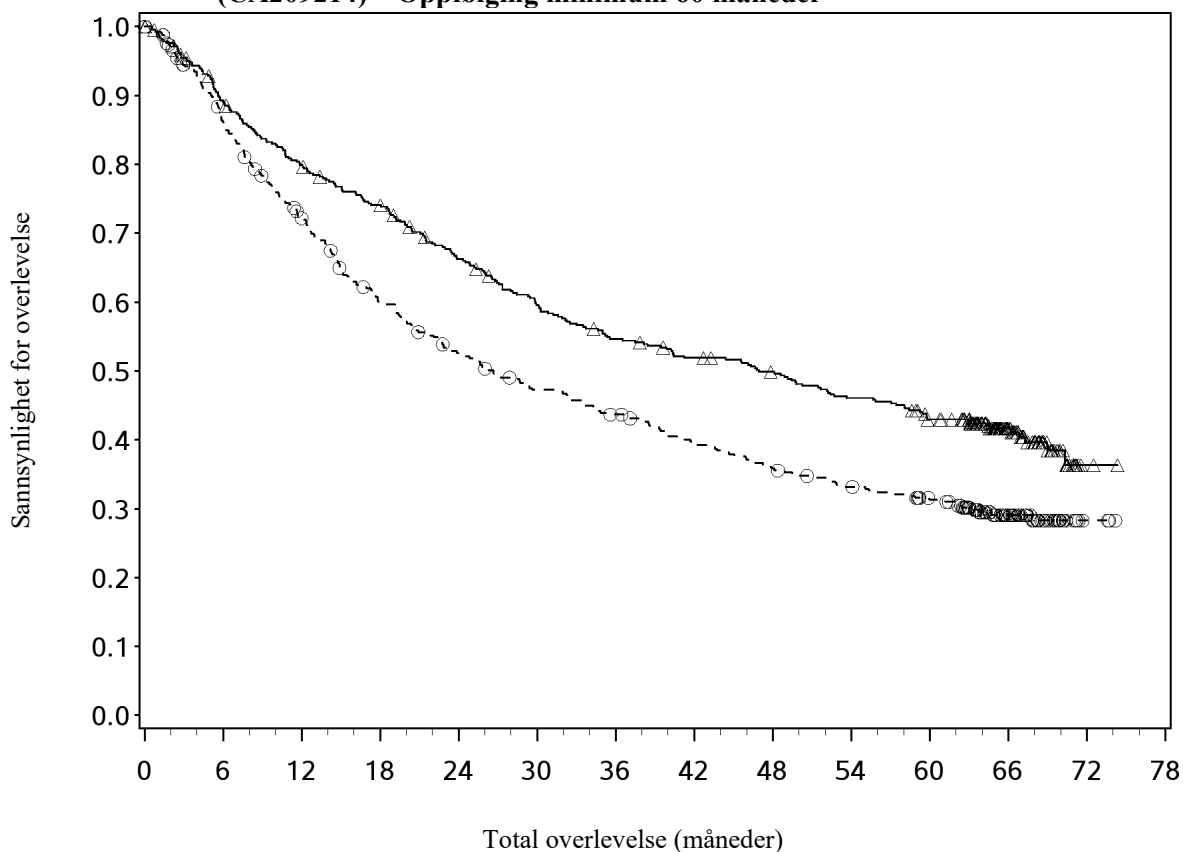
^h p-verdien er sammenlignet med alfa 0,009 for å oppnå statistisk signifikans.

^{+,+} betegner en sensurert observasjon.

NE = ikke estimerbart

* Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 26-feb-2021.

Figur 18: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med intermediær/høy risiko (CA209214) – Oppfølging minimum 60 måneder



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 242/425), median og 95,0 % KI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinib (hendelser: 282/422), median og 95,0 % KI: 26,64 (22,08, 33,54)

En oppdatert deskriptiv OS-analyse ble utført da alle pasientene hadde hatt en oppfølging på minimum 24 måneder. Ved tidspunktet for denne analysen var hasard ratio 0,66 (99,8 % KI 0,48-0,91), med 166/425 hendelser i kombinasjonsarmen og 209/422 hendelser i sunitinib-armen. Hos pasientene med intermediær/høy risiko ble nytteeffekt på OS observert i armen med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. sunitinib, uavhengig av PD-L1-ekspressjonsnivå i tumor. Median OS for PD-L1-ekspressjonsnivå i tumor $\geq 1\%$ ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og var 19,61 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,52; 95 % KI: 0,34, 0,78). For PD-L1-ekspressjonsnivå i tumor $< 1\%$ var median OS 34,7 måneder for nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, og 32,2 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,70; 95 % KI: 0,54, 0,92).

CA209214 randomiserte også 249 pasienter med lav risiko i henhold til IMDC-kriteriene til nivolumab pluss ipilimumab (n = 125) eller til sunitinib (n = 124). Disse pasientene ble ikke evaluert som del av den primære effektpopulasjonen. Ved oppfølging på minimum 24 måneder hadde OS hos pasienter med lav risiko som fikk nivolumab pluss ipilimumab sammenlignet med sunitinib en hasard ratio på 1,13 (95 % KI: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Med oppfølging på minimum 60 måneder var HR for OS 0,94 (95 % KI: 0,65, 1,37).

Det er ingen data vedrørende bruk av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pasienter med kun ikke-klarcellet histologi ved førstelinje RCC.

Pasienter ≥ 75 år utgjorde 8 % av alle pasienter med intermediaer/høy risiko i CA209214, og kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab viste numerisk mindre effekt på OS (HR 0,97, 95 % KI: 0,48, 1,95) i denne undergruppen sammenlignet med den samlede populasjonen, med oppfølging på minimum 17,5 måneder. På grunn av den lille størrelsen på undergruppen, kan ingen definitive konklusjoner trekkes fra disse dataene.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib (CA2099ER)

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab i kombinasjon med 40 mg kabozantinib ved førstelinjebehandling av avansert/metastatisk RCC ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA2099ER). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med avansert eller metastatisk RCC med en klarcellekomponent, Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 % og målbar sykdom ifølge RECIST v1.1 uavhengig av PD-L1-status eller IMDC-risikogruppe. Studien ekskluderte pasienter med autoimmun sykdom eller andre medisinske tilstander som krevde systemisk immunosuppresjon, pasienter som tidligere var behandlet med et anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- eller anti-CTLA-4-antistoff, dårlig kontrollert hypertensjon tross antihypertensiv behandling, aktive hjernemetastaser og ukontrollert binyreinsuffisiens. Pasientene ble stratifisert etter IMDC-prognostisk skår, PD-L1 tumorekspresjon og region.

Totalt 651 pasienter ble randomisert til å få enten 240 mg nivolumab (n = 323) administrert intravenøst hver 2. uke i kombinasjon med 40 mg kabozantinib oralt én gang daglig eller 50 mg sunitinib daglig (n = 328), administrert oralt i 4 uker etterfulgt av 2 uker uten. Behandlingen fortsatte til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet med administrering av nivolumab i opptil 24 måneder. Behandling utover initial utprøverevaluert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt i henhold til utprøvers vurdering, dersom pasienten hadde en klinisk nytte og tolererte studielegemidlet. Første tumorevaluering etter baseline ble foretatt i 12 uker (± 7 dager) etter randomisering. Påfølgende tumorevalueringer skjedde hver 6. uke (± 7 dager) fram til uke 60, så hver 12. uke (± 14 dager) til radiologisk progresjon bekreftet ved BICR. Det primære effektendepunktet var PFS, som bestemt ved BICR. Ytterligere effektpunkter inkluderte OS og ORR som sekundære nøkkelpunkter.

Karakteristika ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Medianalderen var 61 år (variasjon: 28-90) med 38,4 % ≥ 65 år og 9,5 % ≥ 75 år. De fleste pasientene var menn (73,9 %) og hvite (81,9 %). Åtte prosent av pasientene var asiater, 23,2 % og 76,5 % av pasientene hadde en KPS ved baseline på henholdsvis 70 til 80 % og 90 til 100 %. Pasientfordelingen etter IMDC risikokategorier var 22,6 % lav risiko, 57,6 % intermediaer og 19,7 % høy. For tumor PD-L1-ekspresjon hadde 72,5 % av pasientene PD-L1-ekspresjon på < 1 % eller ubestemt, og 24,9 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon på ≥ 1 %. 11,5 % av pasientene hadde tumorer med sarkomatoide egenskaper. Median behandlingsvarighet var 14,26 måneder (variasjon: 0,2-27,3 måneder) hos pasienter behandlet med nivolumab med kabozantinib og 9,23 måneder (variasjon: 0,8-27,6 måneder) hos pasienter behandlet med sunitinib.

Studien viste en statistisk signifikant fordel i PFS, OS og ORR hos pasienter randomisert til nivolumab i kombinasjon med kabozantinib sammenlignet med sunitinib. Effekresultater fra primæranalysen (minimum oppfølging 10,6 måneder, median oppfølging 18,1 måneder) er vist i tabell 27.

Tabell 27: Effekresultater (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hasard ratio ^a	0,51	
95 % KI	(0,41, 0,64)	
p-verdi ^{b, c}	$< 0,0001$	
Median (95 % KI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Total overlevelse		
Hendelser	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hasard ratio ^a	0,60	
98,89 % KI	(0,40, 0,89)	
p-verdi ^{b,c,e}	0,0010	
Median (95 % KI)	NE	NE (22,6, NE)
Rate (95 % KI)		
Ved 6 måneder	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Bekreftet objektiv respons (BICR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % KI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Forskjell i ORR (95 % KI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-verdi ^h	< 0,0001	
Fullstendig respons (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delvis respons (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabil sykdom (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Median varighet av respons^d		
Måneder (variasjon)	20,17 (17,31, NE)	11,47 (8,31, 18,43)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasard modell. Hasard ratio er nivolumab og kabozantinib over sunitinib.

^b Log-rank test stratifisert ved IMDC-prognostisk risikokår (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tumorekspresjon (≥ 1 % versus < 1 % eller ubestemt) og region (USA/Canada/Vest-Europa/Nord-Europa, Resten av verden) som angitt i IRT.

^c 2-sidige p-verdier fra stratifisert regulær log-rank test.

^d Basert på Kaplan-Meier estimater.

^e Grense for statistisk signifikans p-verdi $< 0,0111$.

^f KI basert på Clopper and Pearson-metoden.

^g Stratajustert forskjell i objektiv responsrate (nivolumab + kabozantinib - sunitinib) basert på DerSimonian and Laird.

^h 2-sidig p-verdi fra CMH-test.

NE = ikke estimerbart

Primæranalysen for PFS inkluderte sensurering for ny behandling mot kreft (tabell 26). Resultater for PFS med eller uten sensurering for ny behandling mot kreft var konsistente.

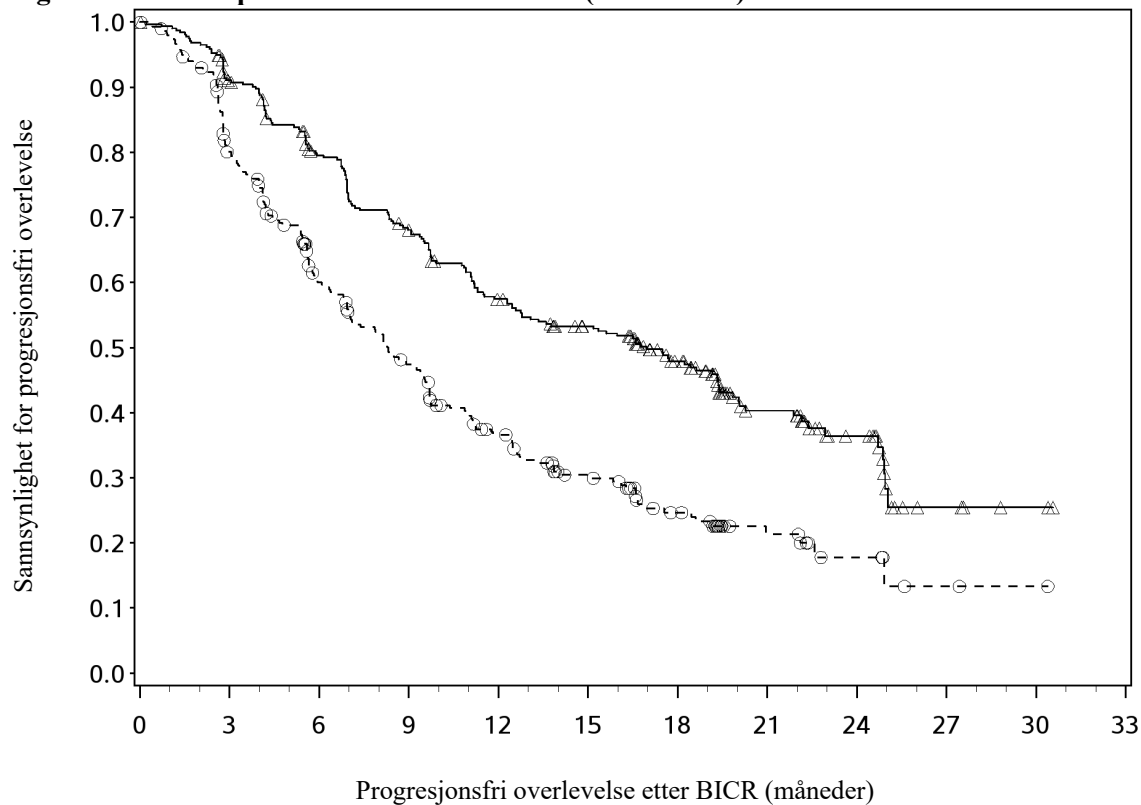
Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av IMDC risikokategori. Median PFS for gruppen med lav risiko ble ikke nådd for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og var 12,81 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,37, 0,98). Median PFS for den intermediære risikogruppen var 17,71 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 8,38 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,54; 95 % KI: 0,41, 0,73). Median PFS for gruppen med høy risiko var 12,29 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 4,21 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,36; 95 % KI: 0,23, 0,58).

Fordel for PFS ble observert i armen for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib vs. sunitinib uavhengig av PD-L1-ekspresjon i tumor. Median PFS for PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 % var 13,08 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib, og 4,67 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,45; 95 % KI: 0,29, 0,68). For PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 % var median PFS 19,84 måneder for nivolumab i kombinasjon med kabozantinib og 9,26 måneder i sunitinib-armen (HR = 0,50; 95 % KI: 0,38, 0,65).

En oppdatert PFS og OS-analyse ble foretatt da alle pasientene hadde en minimum oppfølging på 16,0 måneder og en median oppfølging på 23,5 måneder (se figur 19 og 20). Hasard ratio for PFS var

0,52 (95 % KI: 0,43, 0,64). Hasard ratio for OS var 0,66 (95 % KI: 0,50, 0,87). Oppdaterte effektdata (PFS og OS) i undergruppene for IMDC risikokategorier og PD-L1-ekspressionsnivåer bekreftet originalresultatene. Med de oppdaterte resultatene er median PFS nådd for gruppen med lav risiko.

Figur 19: Kaplan-Meier-kurver for PFS (CA2099ER)

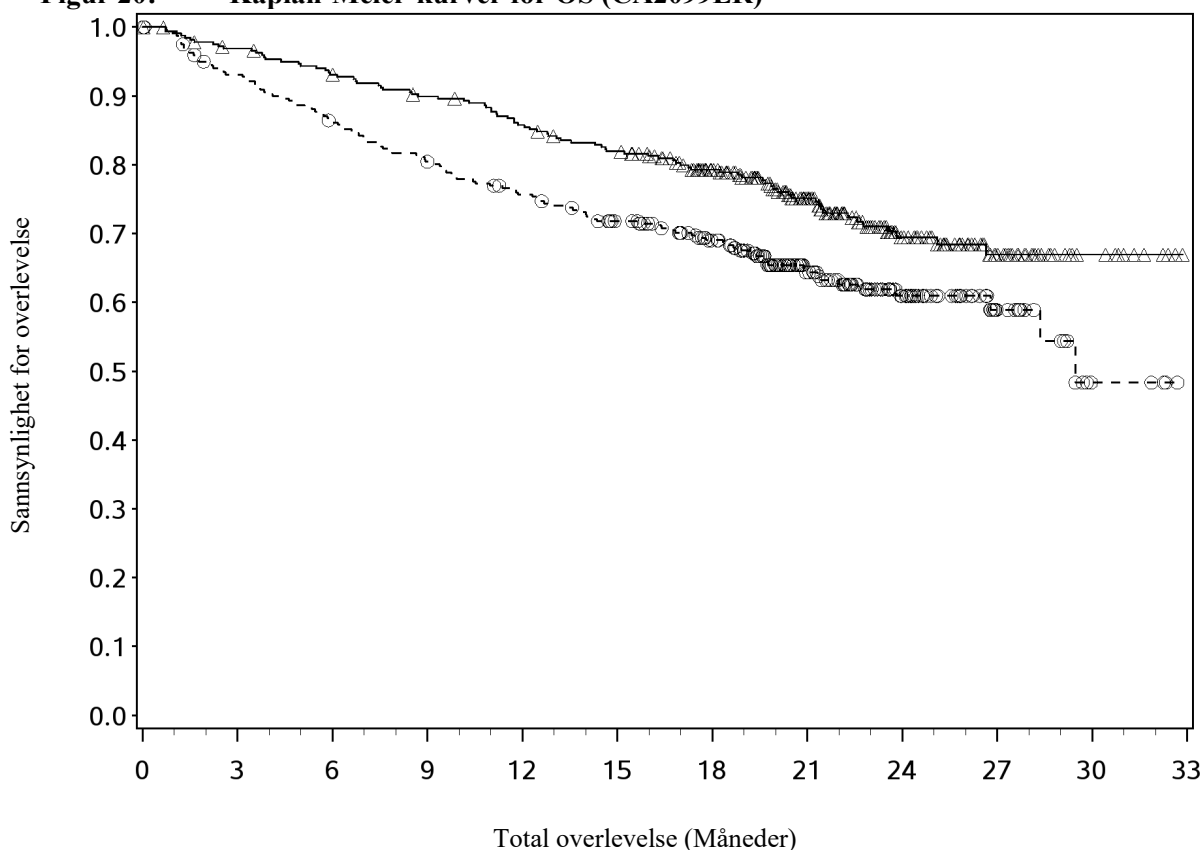


Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 175/323), median og 95,0 % KI: 16,95 (12,58, 19,38)
 ---○--- Sunitinib (hendelser: 206/328), median og 95,0 % KI:8,31 (6,93, 9,69)

Figur 20: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA2099ER)



Antall pasienter med risiko

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (hendelser: 86/323), median og 95 % KI: NE
 ---○--- Sunitinib (hendelser: 116/328), median og 95 % KI: 29.47 (28,35, NE)

Klassisk Hodgkins lymfom

Sikkerheten og effekten av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av residiverende eller refraktær klassisk HL etter ASCT ble evaluert i to åpne, enkeltarmede multisenter-studier (CA209205 og CA209039).

CA209205 er en fase 2, åpen, kohort, enkeltarmet studie med nivolumab ved klassisk HL. Den inkluderer 243 pasienter som hadde fått ASCT. Kohort A inkluderte 63 (26 %) pasienter som var naive overfor brentuksimabvedotin, kohort B inkluderte 80 (33 %) pasienter som hadde fått brentuksimabvedotin etter ASCT-svikt, og kohort C inkluderte 100 (41 %) pasienter som hadde fått brentuksimabvedotin før og/eller etter ASCT, hvorav 33 (14 %) pasienter kun fikk brentuksimabvedotin før ASCT. Alle pasienter fikk nivolumab 3 mg/kg som monoterapi intravenøst over 60 minutter hver 2. uke. De første tumorevalueringene ble gjennomført 9 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling. Det primære effektendepunktet var ORR som ble bestemt av en uavhengig radiologisk undersøkelseskomité (IRRC). Ytterligere effektendepunkter inkluderte varighet av respons, PFS og OS.

CA209039 er en fase 1b, åpen, multisenter, doseeskalerings- og multidosestudie med nivolumab ved residiverende/refraktær hematologisk kreftsykdom, som inkluderte 23 pasienter med klassisk HL som ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg. Blant disse hadde 15 pasienter tidligere fått behandling med brentuksimabvedotin som tilleggsterapi etter ASCT, lik kohort B i CA209205. De første

tumorevalueringene ble gjennomført 4 uker etter behandlingsstart og fortsatte deretter inntil sykdomsprogresjon eller seponering av behandling. Effektevalueringer inkluderte utprøverevaluert ORR, retrospektivt evaluert av en IRRC, og varighet av respons.

Data fra de 80 pasientene fra CA209205 kohort B og 15 pasientene fra CA209039 som tidligere fikk behandling med brentuksimabvedotin etter ASCT ble integrert. Ytterligere data fra 100 pasienter fra CA209205 kohort C som fikk brentuksimab før og/eller etter ASCT presenteres også. Karakteristikk ved baseline var lik på tvers av de to studiene og kohortene (se tabell 28 under).

Tabell 28: Karakteristikk ved baseline for pasienter i CA209205 kohort B, kohort C og CA209039

	CA209205 kohort B og CA209039 (n = 95)	CA209205 kohort B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 kohort C ^b (n = 100)
Median alder, år (variasjon)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Kjønn	61 (64 %) M 34 (36 %) F	51 (64 %) M 29 (36 %) F	10 (67 %) M 5 (33 %) F	56 (56 %) M 44 (44 %) F
ECOG status				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 tidligere linjer med systemisk terapi	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Tidligere strålebehandling	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Tidligere ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Antall år fra seneste transplantasjon til første dose med studieterapi, median (min-maks)	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 18/80 (22,5 %) av pasientene i CA209205 kohort B hadde B-symptomer ved baseline.

^b 25/100 (25 %) av pasientene i CA209205 kohort C hadde B-symptomer ved baseline.

Effekt i begge studiene ble evaluert av den samme IRRC. Resultatene er vist i tabell 29.

Tabell 29: Effektsresultater hos pasienter med residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom

	CA209205 kohort B ^a og CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 kohort B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)			
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	63 (66 %); (56, 76)	54 (68 %); (56, 78)	9 (60 %); (32, 84)
Fullstendig remisjon (CR), n (%); (95 % KI)	6 (6 %); (2, 13)	6 (8 %); (3, 16)	0 (0 %); (0, 22)
Delvis remisjon (PR), n (%); (95 % KI)	57 (60 %); (49, 70)	48 (60 %); (48, 71)	9 (60 %); (32, 84)
Stabil sykdom, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Varighet av respons (måneder)^b			
Median (95 % KI)	13,1 (9,5, NE)	13,1 (8,7, NE)	12,0 (1,8, NE)
Variasjon	0,0 ⁺ -23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺
Median tid til respons			
Måneder (variasjon)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)

	CA209205 kohort B ^a og CA209039	CA209205 kohort B ^a	CA209039
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Median varighet av oppfølging			
Måneder (variasjon)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Progresjonsfri overlevelse			
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	57(45, 68)	55(41, 66)	69(37, 88)

^{“+”} betegner en korrigert observasjon.

^a Oppfølging var pågående ved tidspunktet for presentasjon av data.

^b Usikre data på grunn av begrenset varighet av respons for kohort B som følge av korrigerings.

NE = ikke estimerbar

Oppdaterte effektresultater med data fra lengre oppfølging av kohort B (minimum 68,7 måneder) og kohort C (minimum 61,9 måneder) fra CA209205 er presentert i tabell 30 nedenfor.

Tabell 30: Oppdaterte effektresultater hos pasienter med residiverende/refraktær klassisk Hodgkins lymfom fra den lengre oppfølgingsstudien CA209205

	CA209205 kohort B	CA209205 kohort C
Antall (n) / oppfølging minimum (måneder)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Objektiv respons, n (%); (95 % KI)	57 (71 %); (60, 81)	75 (75 %); (65, 83)
Fullstendig remisjon (CR), n (%); (95 % KI)	11 (14 %); (7, 23)	21 (21 %); (14, 30)
Delvis remisjon (PR), n (%); (95 % KI)	46 (58 %); (46, 69)	54 (54 %); (44, 64)
Stabil sykdom, n (%)	14 (18 %)	12 (12 %)
Varighet av respons hos alle respondere (måneder)^b		
Median (95 % KI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Variasjon	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	(0,0 ⁺ , 59,8 ⁺)
Varighet av respons ved CR (måneder)		
Median (95 % KI)	30,3 (2,4, NE)	26,4 (7,1, NE)
Variasjon	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	(0,0 ⁺ , 55,7 ⁺)
Varighet av respons ved PR (måneder)		
Median (95 % KI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Variasjon	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	(0,0 ⁺ , 55,9 ⁺)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
Median varighet av oppfølging		
Måneder (variasjon)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4, 70,4)
Progresjonsfri overlevelse		
Median (95 % KI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Total overlevelse		
Median	Ikke nådd	Ikke nådd
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Rate (95 % KI) ved 60 måneder	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^{“+”} betegner en korrigert observasjon.

^a Pasienter i kohort C (n = 33) som hadde fått brentuksimabvedotin kun før ASCT hadde en ORR på 73 % (95 % KI: 55, 87), CR på 21 % (95 % KI: 9, 39), PR på 52 % (95 % KI: 34, 69). Median varighet av behandling var 13,5 måneder (95 % KI: 9,4, 30,9).

^b Bestemt for deltagere med CR eller PR.

NE = ikke estimerbar

B-symptomer var til stede hos 22 % (53/243) av pasientene i CA209205 ved baseline. Behandling med nivolumab førte til hurtig opphør av B-symptomene hos 88,7 % (47/53) av pasientene, med en median tid til bedring på 1,9 måneder.

I en post-hoc analyse av de 80 pasientene i CA209205 kohort B hadde 37 pasienter ingen respons på tidligere behandling med brentuksimabvedotin. Blant disse 37 pasientene resulterte behandling med nivolumab i en ORR på 62,2 % (23/37). Median varighet av respons er 25,6 måneder (10,6, 56,5) for de 23 responderne på nivolumab som ikke responderte på tidligere behandling med brentuksimabvedotin.

Plateepitelkreft i hode og hals

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av metastatisk eller tilbakevendende SCCHN ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209141). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med histologisk bekreftet tilbakevendende eller metastatisk SCCHN (munnhule, farynks, larynks) i stadium III/IV, hvor det ikke var grunnlag for kurativt rettet lokalbehandling (kirurgi eller stråleterapi med eller uten kjemoterapi), og som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller innen 6 måneder etter et platinabasert behandlingsregime, med ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1. Tidligere platinabasert behandling ble gitt i enten adjuvant, neo-adjuvant, primær, tilbakevendende eller metastatisk setting. Pasienter ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status i tumor eller humant papillomavirus (HPV)-status. Pasienter med aktiv autoimmun sykdom, medisinske tilstander som krevde immunsuppresjon, tilbakevendende eller metastatisk karsinom i nasofarynks, plateepitelkarsinom av ukjent primær, spyttkjertel eller ikke-plateepitelhistologi (f.eks. mukosalt melanom) eller aktive hjerne- eller leptomeningeale metastaser ble ekskludert fra studien. Pasienter med behandlede hjernemetastaser var kvalifiserte hvis de hadde returnert nevrologisk til baseline minst 2 uker før inklusjon, og enten ikke brukte kortikosteroider eller var på en stabil dose eller nedtrappingsdose på < 10 mg prednisonequivivalenter daglig.

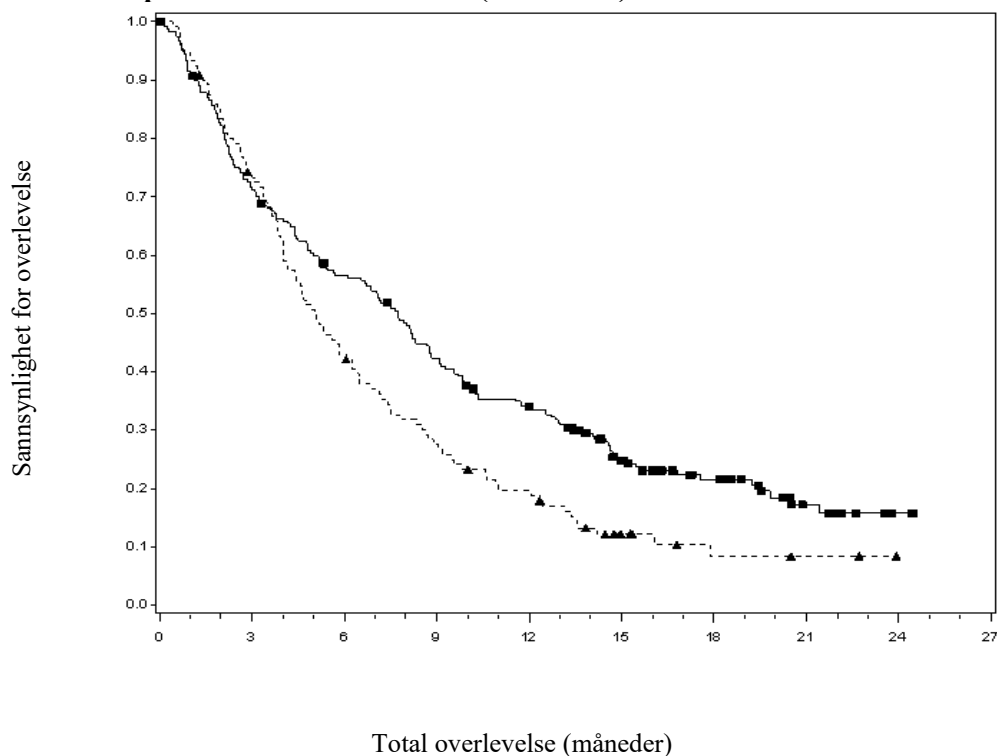
Totalt 361 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 240) gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, eller utprøvers valg av enten cetuksimab (n = 15) 400 mg/m² bolus dose etterfulgt av 250 mg/m² ukentlig, eller metotreksat (n = 52) 40 til 60 mg/m² ukentlig, eller docetaxel (n = 54) 30 til 40 mg/m² ukentlig. Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere behandling med cetuksimab. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. Tumorvurdering i henhold til RECIST versjon 1.1 ble utført 9 uker etter randomisering og fortsatt hver 6. uke deretter. Behandling utover initielt utprøvervurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab hvis pasienten hadde klinisk nytte og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøvervurdert PFS og ORR. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å evaluere effekten på PD-L1-ekspresjon i tumor ved forhåndsdefinerte nivåer på 1 %, 5 % og 10 %.

Prestudie tumorvevsprøver ble systematisk innsamlet før randomisering for å kunne utføre forhåndsplanlagte analyser av effekt i henhold til PD-L1-ekspresjon i tumor. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved hjelp av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analyse.

Egenskaper ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 60 år (variasjon: 28-83) med 31 % ≥ 65 år og 5 % ≥ 75 år, 83 % var menn og 83 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus score var 0 (20 %) eller 1 (78 %) ved baseline. 77 % var tidligere/nåværende røykere, 90 % hadde sykdom i stadium IV, 66 % hadde to eller flere lesjoner, 45 %, 34 % og 20 % hadde fått henholdsvis 1, 2 eller 3 eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer, og 25 % hadde positiv HPV-16-status.

Med en minimums oppfølgingsperiode på 11,4 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Kaplan-Meier-kurvene for OS er vist i figur 21. Effekteresultater er vist i tabell 31.

Figur 21: Kaplan-Meier-kurver for OS (CA209141)



Antall pasienter med risiko

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

- Nivolumab 3 mg/kg (hendelser: 184/240), median og 95 % KI: 7,72 (5,68, 8,77)
- ▲--- Utprøvers valg (hendelser: 105/121), median og 95 % KI: 5,06 (4,04, 6,24)

Tabell 31: Effekteresultater (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Total overlevelse		
Hendelser	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Hasard ratio ^a		0,71
(95 % KI)		(0,55, 0,90)
p-verdi ^b		0,0048
Median (95 % KI) (måneders)	7,72 (5,68, 8,77)	5,06 (4,04, 6,24)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	56,5 (49,9, 62,5)	43,0 (34,0, 51,7)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (28,0, 40,1)	19,7 (13,0, 27,3)
Rate (95 % KI) ved 18 måneder	21,5 (16,2, 27,4)	8,3 (3,6, 15,7)
Progresjonsfri overlevelse		
Hendelser	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Hasard ratio		0,87
95 % KI		(0,69, 1,11)
p-verdi		0,2597
Median (95 % KI) (måneders)	2,04 (1,91, 2,14)	2,33 (1,97, 3,12)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	21,0 (15,9, 26,6)	11,1 (5,9, 18,3)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	9,5 (6,0, 13,9)	2,5 (0,5, 7,8)

	nivolumab (n = 240)	utprøvers valg (n = 121)
Bekreftet objektiv respons^c	32 (13,3 %)	7 (5,8 %)
(95 % KI)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Odds ratio (95 % KI)	2,49 (1,07, 5,82)	
Fullstendig respons (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Delvis respons (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabil sykdom (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Median tid til respons		
Måneder (variasjon)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Median varighet av respons		
Måneder (variasjon)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Avledet fra en stratifisert proporsjonal hazard modell.

^b P-verdi er avledet fra en log-rank test stratifisert etter tidligere cetuksimab. Det tilsvarende signifikansnivået for effektgrensen til O'Brien-Flemings multippel testprosedyre er 0,0227.

^c I nivolumab-gruppen hadde to pasienter med CR og syv pasienter med PR PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %.

Kvantifiserbar PD-L1-ekspresjon i tumor ble målt hos 67 % av pasientene i nivolumab-gruppen og hos 82 % av pasientene i gruppen med utprøvers valg. PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor var jevnt fordelt mellom de to behandlingsgruppene (nivolumab vs. utprøvers valg) ved hvert av de forhåndsdefinerte PD-L1-ekspresjonsnivåene i tumor på ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %) eller ≥ 10 % (27 % vs. 34 %).

Pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumor ved alle forhåndsdefinerte ekspresjonsnivåer i nivolumab-gruppen viste større sannsynlighet for bedre overlevelse sammenlignet med utprøvers valg. Størrelsen av nytteeffekten på OS var konsistent for PD-L1-ekspresjonsnivåer på ≥ 1 %, ≥ 5 % eller ≥ 10 % (se tabell 32).

Tabell 32: OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor (CA209141)

PD-L1-ekspresjon	nivolumab	utprøvers valg	
OS etter PD-L1-ekspresjon i tumor			
Antall hendelser (antall pasienter)			Ustratifisert hasard ratio (95 % KI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

I en post-hoc eksplorativ analyse med et ikke-validert assay, ble PD-L1-ekspresjon i både tumorceller og tumorassosierte immunceller (TAIC) analysert i sammenheng med størrelsen av behandlingseffekten av nivolumab sammenlignet med utprøvers valg. Denne analysen viste at ikke bare PD-L1-ekspresjon i tumorceller, men også PD-L1-ekspresjon i TAIC, så ut til å være assosiert med nytteeffekt fra nivolumab relativt til utprøvers valg (se tabell 33). Grunnet det lave antallet pasienter i undergruppene og analysens eksplorative karakter, kan det ikke trekkes noen definitive konklusjoner fra dataene.

Tabell 33: Effekt etter PD-L1-ekspressjon i tumorceller og TAIC (CA209141)

	Median OS ^a (måneder)		Median PFS ^a (måneder)		ORR (%)	
	HR ^b (95 % KI)		HR ^b (95 % KI)		(95 % KI) ^c	
	nivolumab	utprøvers valg	Nivolumab	utprøvers valg	nivolumab	utprøvers valg
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (61 nivolumab, 47 utprøvers valg)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	(0, 7,5)
PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 14 utprøvers valg)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	(0,2, 33,9)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC rikelig^d (43 nivolumab, 25 utprøvers valg)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	(2,5, 31,2)
PD-L1 < 1 %, PD-L1+ TAIC begrenset^d (27 nivolumab, 10 utprøvers valg)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	(0,3, 44,5)

^a OS og PFS ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

^b Hasard ratio i hver undergruppe avledet fra en Cox proporsjonal hasard modell med behandling som eneste kovariat.

^c Konfidensintervall for ORR beregnet ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

^d PD-L1+ TAIC i tumorens mikromiljø ble kvalitativt vurdert, og karakterisert som «tallrikt», «intermediært» og «begrenset» basert på patologens vurdering. Gruppene «tallrikt» og «intermediært» ble slått sammen til å definere gruppen «rikelig».

Pasienter med utprøverbestemt primærsted for orofarynkskreft ble testet for HPV (bestemt ved p16 immunhistokjemi [IHC]). Nytteeffekt OS ble sett uavhengig av HPV-status (HPV-positiv: HR = 0,63; 95 % KI: 0,38, 1,04, HPV-negativ: HR = 0,64; 95 % KI: 0,40, 1,03 og ikke kjent HPV: HR = 0,78; 95 % KI: 0,55, 1,10).

Pasientrapporterte utfall (PRO) ble vurdert ved bruk av EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 og 3-nivå EQ-5D. I løpet av 15 uker med oppfølging, utviste pasienter behandlet med nivolumab stabile PRO, mens de som fikk behandling med utprøvers valg utviste signifikant nedgang i funksjon (f.eks. fysisk, rolle, sosial) og helsestatus, samt økning i symptomatologi (f.eks. fatigue, dyspné, tap av appetitt, smerter, sensoriske vansker, vansker med sosial kontakt). PRO-data bør tolkes med forsiktighet i konteksten av det åpne studiedesignet.

Urotelialt karsinom

Behandling av avansert urotelialt karsinom

Åpen fase 2-studie (CA209275)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209275).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som hadde opplevd sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi mot avansert eller metastatisk sykdom, eller som hadde opplevd sykdomsprogresjon innen 12 måneder etter neoadjuvant eller adjuvant behandling med platinabasert

kjemoterapi. Pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1, og ble inkludert uten hensyn til PD-L1-status. Pasienter med aktive hjernemetastaser eller leptomeningeale metastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasienter som tidligere hadde fått mer enn to linjer med kjemoterapi med levermetastaser ble ekskludert.

Totalt 270 pasienter som fikk nivolumab 3 mg/kg gitt intravenøst over 60 minutter hver 2. uke med en oppfølging på minimum 8,3 måneder ble evaluert for effekt. Behandlingen fortsatte så lenge klinisk nytte ble observert eller inntil behandlingen ikke lenger ble tolerert. De første tumorvurderingene ble utført 8 uker etter oppstart av behandling og fortsatte hver 8. uke frem til uke 48, og deretter hver 12. uke inntil det som inntraff senest av sykdomsprogresjon eller behandlingsavslutning. Tumorvurderinger fortsatte etter behandlingsavslutning hos pasienter som avsluttet behandlingen av andre grunner enn progresjon. Behandling utover innledende utprøvervurdert RECIST versjon 1.1-definert progresjon var tillatt hvis pasienten hadde klinisk nytte, ikke hadde hurtig sykdomsprogresjon og tolererte studielegemidlet, som vurdert av utprøver. Det primære effektendepunktet var ORR, som vurdert av BICR. Ytterligere effektmål inkluderte responsvarighet, PFS og OS.

Median alder var 66 år (varierte fra 38 til 90), hvorav 55 % var ≥ 65 år og 14 % ≥ 75 år. Flertallet av pasientene var hvite (86 %) og menn (78 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (54 %) eller 1 (46 %).

Tabell 34: Effektrresultater (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Bekreftet objektiv respons	54 (20,0 %)
(95 % KI)	(15,4, 25,3)
Fullstendig respons (CR)	8 (3,0 %)
Delvis respons (PR)	46 (17,0 %)
Stabil sykdom (SD)	60 (22,2 %)
Median varighet av respons^b	
Måneder (variasjon)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Median tid til respons	
Måneder (variasjon)	1,9 (1,6, 7,2)
Progresjonsfri overlevelse	
Hendelser (%)	216 (80)
Median (95 % KI) måneder	2,0 (1,9, 2,6)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	26,1 (20,9, 31,5)
Total overlevelse^c	
Hendelser (%)	154 (57)
Median (95 % KI) måneder	8,6 (6,05, 11,27)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	41,0 (34,8, 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor	
	< 1 %	≥ 1 %
Bekreftet objektiv respons (95 % KI)	16 % (10,3, 22,7) n=146	25 % (17,7, 33,6) n=124
Median varighet av respons Måneder (variasjon)	10,4 (3,7, 12,0 ^a)	Ikke nådd (1,9 ^a , 12,0 ^a)
Progresjonsfri overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Total overlevelse		
Median (95 % KI) måneder	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NE)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

“+” betegner en korrigert observasjon.

^a Median oppfølging 11,5 måneder.

^b Usikre data på grunn av begrenset varighet av respons.

^c Inkluderte 4 legemiddelrelaterte dødsfall: 1 pneumonitt, 1 akutt respirasjonssvikt, 1 respirasjonssvikt og 1 kardiovaskulær svikt.

NE: ikke estimerbart

Resultater fra post-hoc eksplorative analyser indikerer at hos pasienter med lav (f.eks. < 1 %) til ingen PD-L1-ekspresjon i tumor, kan andre pasientkarakteristika (f.eks. levermetastaser, viscerale metastaser, hemoglobin ved baseline < 10 g/dl og ECOG-funksjonsstatus = 1) bidra til det kliniske utfallet.

Åpen fase 1/2-studie (CA209032)

CA209032 var en åpen multikohort fase 1/2-studie som inkluderte en kohort med 78 pasienter (inkludert 18 deltagere som fikk planlagt cross-over-behandling med nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg) med tilsvarende inklusjonskriterier som studie CA209275, som fikk nivolumab som monoterapi 3 mg/kg mot urotelialt karsinom. Ved oppfølging ved minimum 9 måneder var utprøvervurdert bekreftet ORR 24,4 % (95 % KI: 15,3, 35,4). Median varighet av respons ble ikke nådd (varierte fra 4,4 til 16,6^a måneder). Median OS var 9,7 måneder (95 % KI: 7,26, 16,16), og estimerte OS-rater var 69,2 % (KI: 57,7, 78,2) ved 6 måneder og 45,6 % (KI: 34,2, 56,3) ved 12 måneder.

Adjuvant behandling av urotelialt karsinom

Randomisert fase 3-studie av adjuvant nivolumab vs. placebo (CA209274)

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av urotelialt karsinom ble evaluert i en multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase 3-studie (CA209274). Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) som har gjennomgått radikal reseksjon av muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med opprinnelse i blæren eller øvre urinveier (nyrebekken eller urinleder) og med høy risiko for tilbakefall. Patologiske kriterier for MIUC-stadium som definerer høyrisikopasienter var ypT2-ypT4a eller ypN⁺ for voksne pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin, og pT3-pT4a eller pN⁺ for voksne pasienter som ikke fikk neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin og som ikke var kvalifisert for eller som fikk avslått adjuvant kjemoterapi med cisplatin. Studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1-status, som hadde en ECOG-funksjonsscore på 0 eller 1 (en ECOG PS på 2 var tillatt for pasienter som ikke var kvalifisert for neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin). PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-testen. Studien ekskluderte pasienter med aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom, pasienter som hadde blitt behandlet med kjemoterapi, strålebehandling, biologiske legemidler mot kreft, intravesikal terapi eller legemiddelbehandling i klinisk studie innen 28 dager etter første administrering av studiebehandlingen.

Totalt 709 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab 240 mg (n = 353) hver 2. uke eller placebo (n = 356) hver 2. uke inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet under behandlingen, i høyst 1 år. Av disse hadde 282 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, 140 i nivolumab-armen og 142 i placebo-armen. Randomisering ble stratifisert etter patologisk nodalstatus (N+ vs. N0/x med < 10 knuter fjernet vs. N0 med ≥ 10 knuter fjernet), PD-L1-ekspresjon i tumorceller ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ /ikke bestemt), og bruk av neoadjuvant kjemoterapi med cisplatin. Vurdering av tumorbilder skulle utføres hver 12. uke fra datoen for første dose til uke 96, så hver 16. uke fra uke 96 til uke 160, deretter hver 24. uke inntil tilbakefall utenfor uroteliakanalen eller inntil behandling ble avbrutt (det som inntreffer senest) etter høyst 5 år. De primære effektendepunktene var sykdomsfri overlevelse (DFS) hos alle randomiserte pasienter og DFS hos randomiserte pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. DFS ble definert som tidsrommet mellom dato for randomisering og dato for første dokumenterte tilbakefall vurdert av utprøveren (lokal uroteliakanal, lokal utenfor uroteliakanal eller distal), eller død (uavhengig av årsak), avhengig av hva som inntraff først. Sekundære effektendepunkter inkluderte total overlevelse (OS).

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert på tvers av behandlingsgruppene. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, var median alder 66 år (variasjon: 34 – 92 år), 76 % var menn og 76 % var hvite. Åttito prosent hadde muskelinvasiv blærekreft (MIBC), 18 % hadde urotelialt karsinom i øvre urinveier (UTUC) (nyrebekken og urinleder), 42 % av pasientene fikk tidligere cisplatin i neoadjuvant setting, 45 % av pasientene var N+ ved radikal reseksjon. Pasientene hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 (61 %), 1 (37 %) eller 2 (2 %), og 7 % av pasientene hadde hemoglobin < 10 g/dl.

Ved den primære forhåndsspesifiserte interimanalysen hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (minimumsoppfølging i 6,3 måneder og median oppfølging i 22,1 måneder for nivolumab-armen), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som bestemt av utprøver ble ikke nådd (95 % KI: 21,19, NR) for nivolumab vs. 8,41 måneder (95 % KI: 5,59, 21,19) for placebo, HR 0,55 (98,72 % KI: 0,35, 0,85), p-verdi = 0,0005. Primæranalysen av DFS inkluderte sensurering for ny behandling mot kreft. Resultatene for DFS med og uten sensur for ny behandling mot kreft var konsistente.

I en oppdatert deskriptiv DFS-analyse hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (minimumsoppfølging i 11,4 måneder og median oppfølging i 25,5 måneder for nivolumab-armen), ble DFS-forbedring bekreftet.

Effektresultater fra denne deskriptive oppdaterte analysen er vist i tabell 35 og figur 22.

Tabell 35: Effektresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209274)

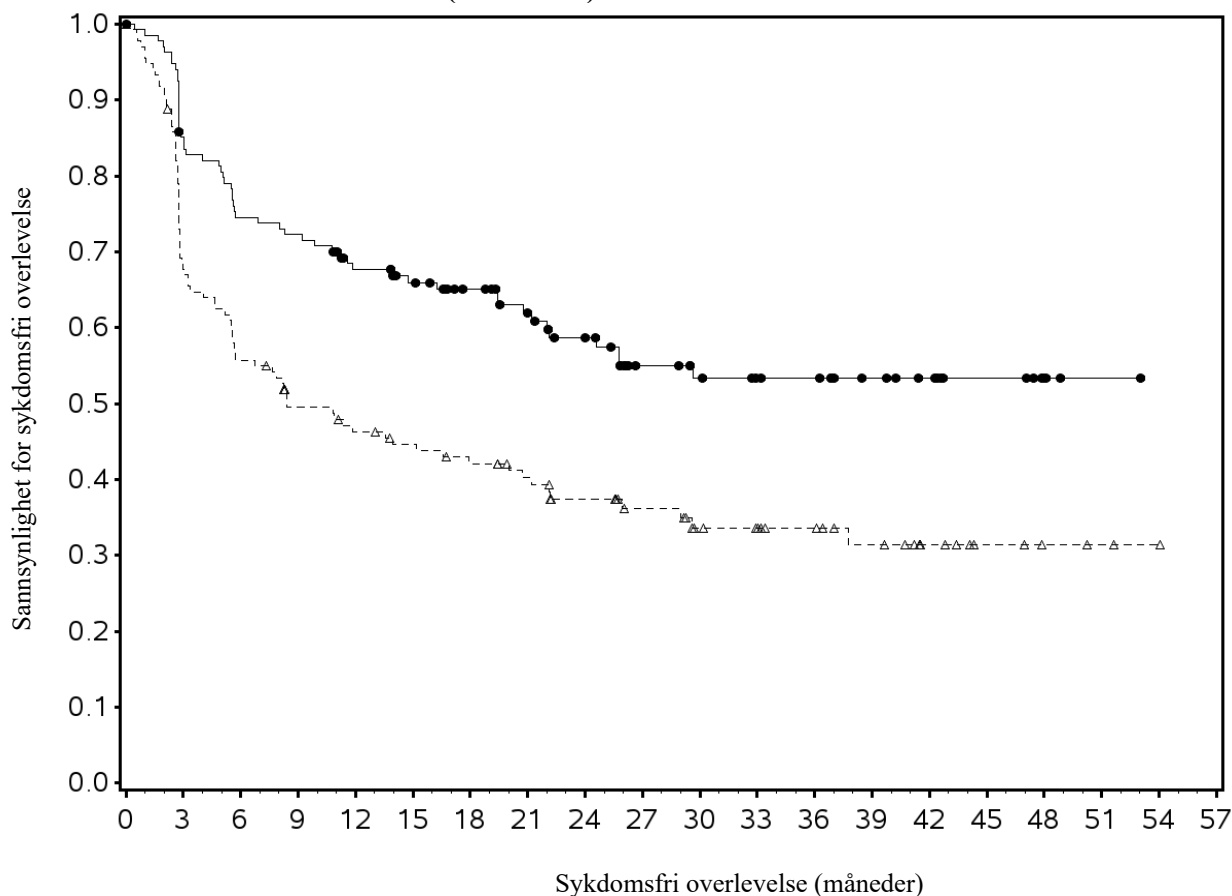
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Sykdomsfri overlevelse	Minimum oppfølging 11,4 måneder	
Hendelser (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hasard ratio (95 % KI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Median (95 % KI) (måneder) ^b	NR (22,11, NE)	8,41 (5,59, 20,04)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NR: ikke nådd, NE: ikke estimerbart.

^a Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hasard Ratio er nivolumab over placebo.

^b Basert på Kaplan-Meier estimer.

Figur 22: Kaplan-Meier-kurver for DFS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209274)



Antall personer med risiko

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (hendelser: 85/142), median og 95 % KI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumab (hendelser: 56/140), median og 95 % KI: N.A. (22,11, N.A.)

Minimum oppfølging 11,4 måneder

Eksplorative forhåndsdefinerte, deskriptive undergruppeanalyser ble utført hos pasienter basert på tidligere neoadjuvant behandling med cisplatin.

I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$ som tidligere hadde fått cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling ($n = 118$), var HR for DFS 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64) med median DFS henholdsvis ikke nådd og 8,41 måneder i nivolumab- og placebo-armene. I undergruppen av pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$ som ikke tidligere fikk cisplatin i forbindelse med neoadjuvant behandling ($n = 164$), var HR for DFS 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08) med median DFS på henholdsvis 29,67 og 11,37 måneder for nivolumab- og placebo-armene.

dMMR eller MSI-H kolorektal kreft

Sikkerhet og effekt av nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg til behandling av dMMR eller MSI-H metastatisk CRC ble evaluert i en åpen, multisenter, enkeltarmet fase 2-studie (CA209142).

Studien inkluderte pasienter (18 år eller eldre) med dMMR- eller MSI-H-status som var fastsatt lokalt, som hadde sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med fluoropyrimidin og oksaliplatin eller irinotekan, eller var intolerante overfor disse behandlingene. Pasienter som hadde sin siste foregående behandling i adjuvant setting skulle ha hatt progresjon ved eller innen 6 måneder etter

fullført adjuvant kjemoterapi. Pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus score på 0 eller 1 og ble inkludert uavhengig av tumor PD-L1-status. Pasienter med aktive hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien.

Totalt 119 pasienter ble behandlet med nivolumab 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 90 minutter hver 3. uke for 4 doser etterfulgt av nivolumab monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke. Behandlingen fortsatte så lenge det ble observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger ble tolerert. Vurderinger av tumor ble utført i henhold til RECIST versjon 1.1 hver sjette uke de første 24 ukene og deretter hver 12. uke. Det primære effektendepunktet var utprøvervurdert ORR. Sekundære effektendepunkter var BICR-vurdert ORR og sykdomskontrollrate. Analyse av ORR inkluderte varighet av og tid til respons. Eksplorative effektendepunkter inkluderte PFS og OS.

Median alder var 58 år (varierte fra 21 til 88) med 32 % \geq 65 år og 9 % \geq 75 år, 59 % var menn og 92 % var hvite. Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (45 %) eller 1 (55 %), 25 % av pasientene hadde BRAF-mutasjoner, 37 % hadde KRAS-mutasjoner og 12 % hadde ukjent mutasjonsstatus. Av de 119 behandlede pasientene hadde 109 fått tidligere fluorpyrimidinbasert kjemoterapi i metastatisk setting og 9 i adjuvant setting. Før inklusjon i studien hadde 118 (99 %) av de 119 behandlede pasientene fått fluorouracil, 111 (93 %) hadde fått oksaliplatin og 87 (73 %) hadde fått irinotekan som en del av tidligere behandlinger; 82 (69 %) hadde fått tidligere behandling med fluorpyrimidin, oksaliplatin og irinotekan. Tjuetre prosent (23 %), 36 %, 24 % og 16 % hadde fått henholdsvis 1, 2, 3 eller 4 eller flere tidligere behandlinger, og 29 % av pasientene hadde fått en EGFR-hemmer.

Effektresultater (minimum oppfølging 46,9 måneder; median oppfølging 51,1 måneder) er vist i tabell 36.

Tabell 36: Effektresultater (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Bekreftet objektiv respons, n (%)	77 (64,7)
(95 % KI)	(55,4, 73,2)
Fullstendig respons (CR), n (%)	15 (12,6)
Delvis respons (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	25 (21,0)
Median varighet av respons	
Måneder (variasjon)	NR (1,4, 58,0+)
Median tid til respons	
Måneder (variasjon)	2,8 (1,1, 37,1)

* ved utprøvervurdering

“+” betegner en korrigert observasjon.

NR = ikke nådd

BICR-vurdert ORR var 61,3 % (95 % KI: 52,0, 70,1), inkludert CR-rate på 20,2 % (95 % KI: 13,4, 28,5), PR-rate på 41,2 % (95 % KI: 32,2, 50,6) og stabil sykdom rapportert hos 22,7 %.

BICR-vurderinger var generelt i samsvar med utprøvervurderingen. Bekreftede responser ble observert uavhengig av BRAF- eller KRAS-mutationsstatus og PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Av 119 pasienter var 11 (9,2 %) pasienter \geq 75 år. Utprøvervurdert ORR hos pasienter \geq 75 år var 45,5 % (95 % KI: 16,7, 76,6).

Plateepitelkarsinom i øsofagus

Randomisert fase 3-studie av nivolumab monoterapi hos tidligere behandlede pasienter (ONO-4538-24/ CA209473)

Sikkerhet og effekt av nivolumab 240 mg som monoterapi til behandling av inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) ble evaluert i en randomisert,

kontrollert, åpen fase 3-studie (ONO-4538-24/CA209473). Studien inkluderte voksne pasienter (20 år eller eldre) som var refraktære eller intolerante mot minst et fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonsregime. Pasienter ble inkludert uavhengig av tumor PD-L1-ekspresjonsnivå. Pasienter som var refraktære eller intolerante mot taksanbehandling, hadde hjernemetastaser som var symptomatiske, eller som krevde behandling, hadde autoimmune sykdommer, medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon og pasienter med tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende til øsofagus (aorta eller luftveier), ble ekskludert fra studien.

Totalt 419 pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten nivolumab 240 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 2. uke (n = 210), eller utprøvers valg av taksan kjemoterapi: enten docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenøst hver 3. uke, eller paklitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenøst én gang i uken i 6 uker etterfulgt av en uke uten behandling. Randomiseringen ble stratifisert basert på lokasjon (Japan vs. resten av verden), antall organer med metastase (≤ 1 vs. ≥ 2) og PD-L1-ekspresjon i tumor (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemmelig). Behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, vurdert av utprøver per RECIST versjon 1.1, eller uakseptabel toksisitet. Vurdering av tumor ble gjennomført hver 6. uke i 1 år, og hver 12. uke deretter. Behandling utover innledende utprøverbudert progresjon var tillatt hos pasienter som fikk nivolumab uten rask progresjon, utprøverbudert nytte, toleranse for behandling, stabil ytelsesstatus, og der behandling etter progresjon ikke ville forsinke en umiddelbar intervensjon for å forhindre alvorlige komplikasjoner assosiert med sykdomsprogresjon (f.eks. hjernemetastase). Det primære effektendepunktet var OS. Sentrale sekundære effektendepunkter var utprøverbudert ORR og PFS. Ytterligere prespesifiserte undergruppeanalyser ble utført for å vurdere effekten ved PD-L1-ekspresjon i tumor ved et forhåndsdefinert nivå på 1 %. PD-L1-ekspresjon i tumor ble bestemt ved bruk av PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay.

Karakteristikk ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alderen var 65 år (variasjon: 33-87), 53 % var ≥ 65 år, 10 % var ≥ 75 år, 87 % var menn, 96 % var asiatiske og 4 % hvite. ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (50 %) eller 1 (50 %).

Med en minimum oppfølging på 17,6 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. Effekteresultater er vist i tabell 37 og figur 23.

En høyere andel pasienter opplevde død innen de første 2,5 månedene i nivolumab-armen (32/210, 15,2 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen (15/209, 7,2 %). Ingen spesifikk(e) faktor(er) assosiert med tidlig død kunne identifiseres.

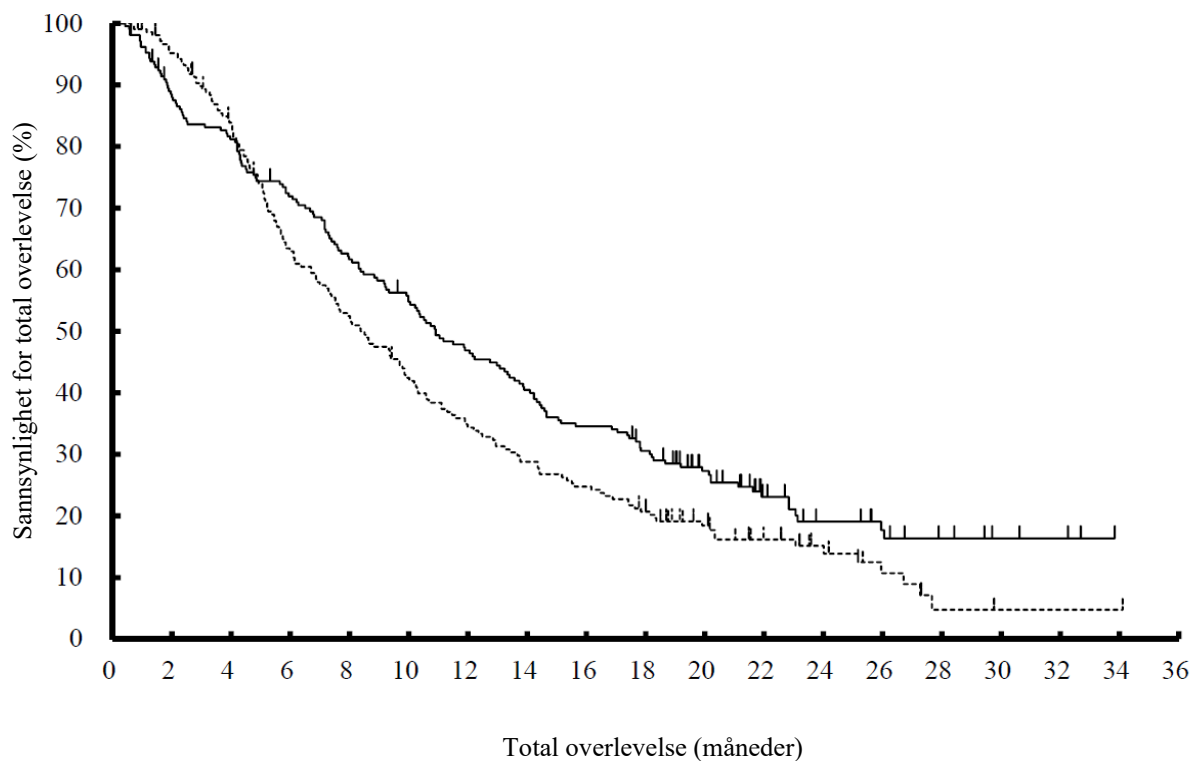
Tabell 37: Effekteresultater (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	utprøvers valg (n = 209)
Total overlevelse^a		
Hendelser	160 (76 %)	173 (83 %)
Hasard ratio (95 % KI) ^b	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi ^c	0,0189	
Median (95% KI) (måneder)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Objektiv responsrate^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5 %)
(95 % KI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Fullstendig respons	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Delvis respons	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabil sykdom	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Median varighet og respons (95 % KI) (måneder)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Progresjonsfri overlevelse^a		
Hendelser	187 (89 %)	176 (84 %)
Median (95 % KI) (måneder)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Hasard ratio (95 % KI) ^b	1,1 (0,9, 1,3)	

^a Basert på ITT analyse

- ^b Basert på en stratifisert proporsjonal hasard modell
- ^c Baser på en stratifisert log-rank test
- ^d Basert på Response Evaluable Set (RES) analyse, n=171 i nivolumab-gruppen og n=158 i gruppen med utprøvers valg.
- ^e Ikke signifikant, p-verdi 0,6323

Figur 23: Kaplan-Meier-kurver for OS (ONO-4538-24/CA209473)



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

———— Nivolumab - - - - - Utprøvers valg

Av de 419 pasientene, hadde 48 % PD-L1-ekspresjon i tumor ≥ 1 %. De gjenværende 52 % av pasientene hadde PD-L1-ekspresjon i tumor < 1 %. I den tumor PD-L1-positive undergruppen var hasard ratioen (HR) for OS 0,69 (95 % KI: 0,51, 0,94) med median overlevelse på 10,9 og 8,1 måneder for henholdsvis nivolumab-armen og armen med utprøvers valg av taksan kjemoterapi. I den tumor PD-L1-negative ESCC undergruppen var HR for OS 0,84 (95 % KI: 0,62, 1,14) med median overlevelse på 10,9 og 9,3 måneder for henholdsvis nivolumab- og kjemoterapi-armene.

Randomisert fase 3-studie med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi, og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi som førstelinjebehandling (CA209648). Sikkerhet of effekt av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ble evaluert i en randomisert, kontrollert, åpen studie (CA209648). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år eller eldre) med tidligere ubehandlet, inoperabel, avansert tilbakevendende eller metastatisk ESCC. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-tumorstatus, og PD-L1-ekspresjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pasientene måtte ha plateepitelkarsinom eller adenokvæmøst cellekarsinom i øsofagus som ikke var mottagelig for kjestrålebehandling og/eller kirurgi. Tidligere adjuvant behandling, neoadjuvant behandling, definitiv kjemoterapi, strålebehandling eller kjestrålebehandling ble tillatt dersom dette ble gitt som del av kurativt rettet behandling før studiestart. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som hadde symptomatiske hjernemetastaser, aktiv autoimmun sykdom, brukte systemiske

kortikosteroider eller immunsuppressiva eller pasienter med stor risiko for blødning eller fistel på grunn av tydelig tumorinvasjon i organer nærliggende tumoren i øsofagus ble ekskludert fra studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-tumorcellestatus ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt), region (Øst-Asia vs. resten av Asia vs. resten av verden), ECOG funksjonsstatus (0 vs. 1), antall organer med metastaser (≤ 1 vs. ≥ 2).

Et totalt antall på 970 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (n = 325), nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (n = 321) eller kjemoterapi (n = 324). Av disse hadde 473 pasienter PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$, 158 i nivolumab pluss ipilimumab-armen, 158 i nivolumab pluss kjemoterapi-armen og 157 i kjemoterapi-armen. Pasientene i nivolumab pluss ipilimumab-armen fikk 3 mg/kg nivolumab hver 2. uke i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen fikk 240 mg nivolumab hver 2. uke på dag 1 og 15, 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Pasienter i kjemoterapi-armen fikk 800 mg/m²/dag fluorouracil intravenøst på dag 1 til 5 (i 5 dager), og 80 mg/m² cisplatin intravenøst på dag 1 (i en 4-ukers syklus). Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Pasienter i nivolumab pluss ipilimumab-armen som avsluttet behandlingen på grunn av bivirkning relatert til ipilimumab fikk lov til å fortsette med nivolumab som monoterapi. Pasienter i nivolumab pluss kjemoterapi-armen der enten fluorouracil og/eller cisplatin ble avsluttet, fikk lov til å fortsette behandlingen med de andre komponentene i behandlingsregimet.

Karakterstikker ved baseline var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $> 1\%$, var median alder 63 år (variasjon: 26-85), 8,2 % var ≥ 75 år, 81,8 % var menn, 73,1 % var av asiatick opprinnelse og 23,3 % var hvite. Pasientene hadde histologisk bekreftet plateepitelkarsinom (98,9 %) eller adenoskvamøst cellekarsinom i øsofagus (1,1 %). ECOG funksjonsstatus var 0 (45,2 %) eller 1 (54,8 %) ved baseline.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab vs. kjemoterapi

De primære effektendepunktene var PFS (ved BICR) og OS, som ble evaluert hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing inkluderte OS, PFS (ved BICR) og ORR (ved BICR) hos alle randomiserte pasienter. Vurdering av tumorene ble utført i henhold til RECIST hver 6. uke opptil og inkludert uke 48, deretter hver 12. uke.

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 13,1 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$. Effekteresultater er vist i tabell 38.

Tabell 38: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (98,6 % KI) ^b		0,64 (0,46, 0,90)
p-verdi ^c		0,0010
Median (95 % KI) (måneder) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b		1,02 (0,73, 1,43)
p-verdi ^c		0,8958
Median (95 % KI) (måneder) ^d	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Samlet responsrate, n (%)^c	56 (35,4)	31 (19,7)
(95 % KI)	(28,0, 43,4)	(13,8, 26,8)
Fullstendig respons	28 (17,7)	8 (5,1)
Delvis respons	28 (17,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.

^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.

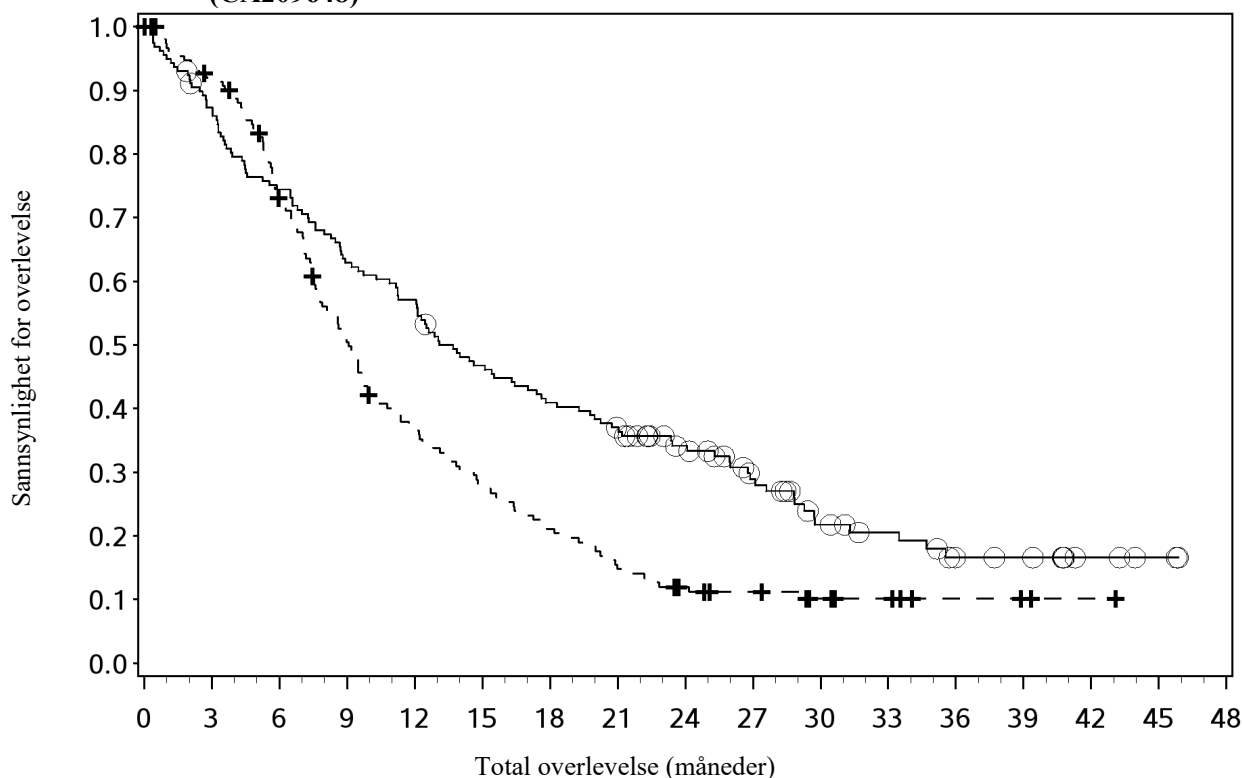
^d Basert på Kaplan-Meier estimater.

^e vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Median OS var 13,70 måneder (95 % KI: 11,24, 17,41) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 9,07 måneder (95 % KI: 7,69, 10,02) for kjemoterapi (HR = 0,63; 95 % KI: 0,49, 0,82). Median PFS var 4,04 måneder (95 % KI: 2,40, 4,93) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 4,44 måneder (95 % KI: 2,89, 5,82) for kjemoterapi (HR = 1,02; 95 % KI: 0,77, 1,34). ORR var 35,4 % (95 % KI: 28,0, 43,4) for nivolumab pluss ipilimumab vs. 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) for kjemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvene for OS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i figur 24.

Figur 24: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + ipilimumab

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

Kjemoterapi

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (hendelser: 119/158), median og 95 % KI: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. kjemoterapi

Primæreffektendepunktene var PFS (ved BICR) og OS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing inkluderte OS, PFS (ved BICR) og ORR (ved BICR) hos alle randomiserte pasienter. Vurdering av tumorene i henhold til RECIST v1.1 ble utført hver 6. uke opptil og inkludert uke 48, deretter hver 12. uke.

I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,9 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$. Effekteresultater er vist i tabell 39.

Tabell 39: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi ^a (n = 157)
Total overlevelse		
Hendelser	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Hasard ratio (99,5 % KI) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
p-verdi ^c		< 0,0001
Median (95 % KI) (måneder) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 158)	kjemoterapi^a (n = 157)
Progresjonsfri overlevelse^e		
Hendelser	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Hasard ratio (98,5 % KI) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
p-verdi ^c		0,0023
Median (95 % KI) (måneder) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Samlet responsrate, n (%)^e		
(95 % KI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Fullstendig respons	26 (16,5)	8 (5,1)
Delvis respons	58 (36,7)	23 (14,6)
Varighet av respons^e		
Median (95 % KI) (måneder) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Variasjon	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil og cisplatin.

^b Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Basert på stratifisert 2-sidet log-rank test.

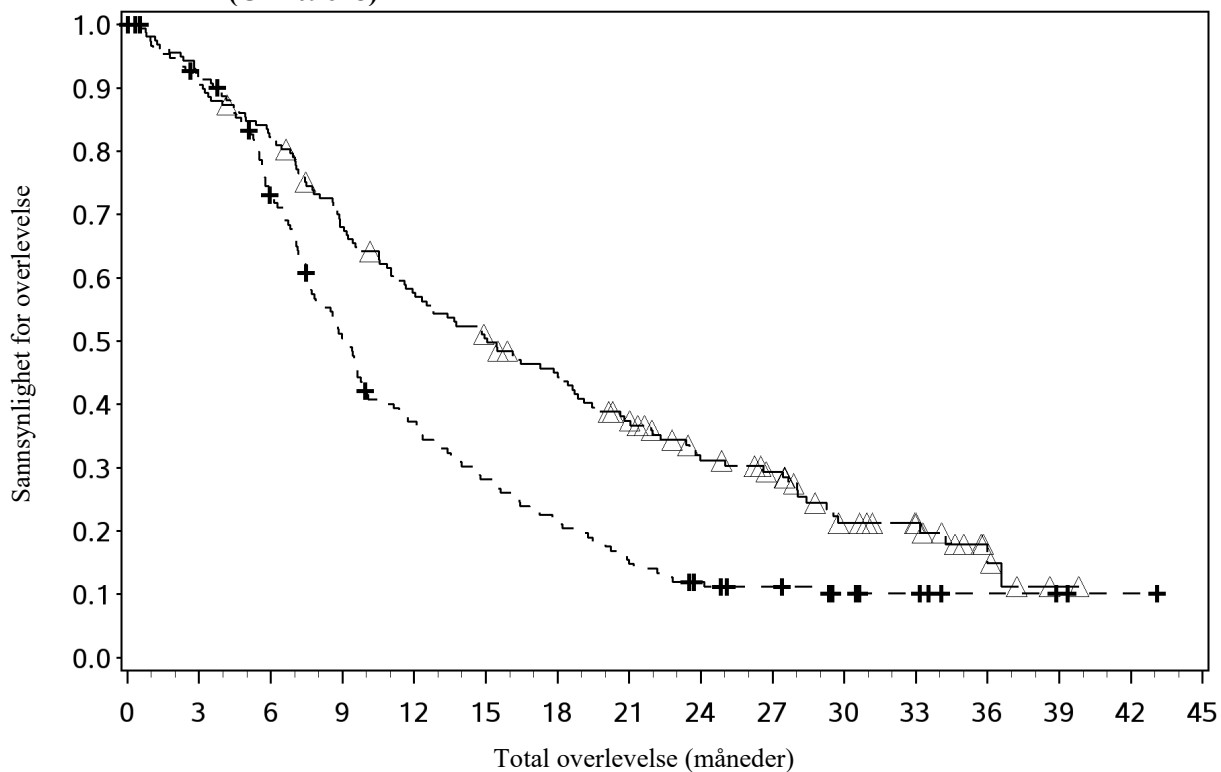
^d Basert på Kaplan-Meier estimater.

^e vurdert ved BICR.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Median OS var 15,05 måneder (95 % KI: 11,93, 18,63) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 9,07 måneder (95 % KI: 7,69, 10,02) for kjemoterapi (HR = 0,59; 95 % KI: 0,46, 0,76). Median PFS var 6,93 måneder (95 % KI: 5,68, 8,35) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 4,44 måneder (95 % KI: 2,89, 5,82) for kjemoterapi (HR = 0,66; 95 % KI: 0,50, 0,87). ORR var 53,2 % (95 % KI: 45,1, 61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi vs. 19,7 % (95 % KI: 13,8, 26,8) for kjemoterapi.

Kaplan-Meier-kurvene for OS og PFS med minimum oppfølging på 20 måneder er vist i figur 25 og 26.

Figur 25: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Kjemoterapi

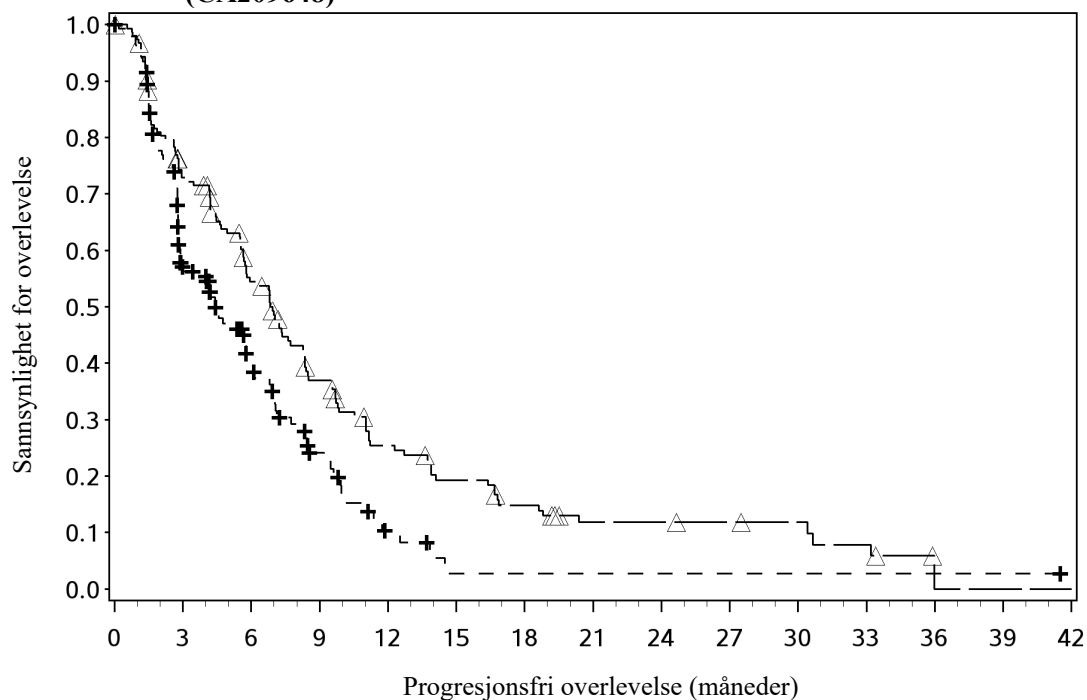
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 118/158), median og 95 % KI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 130/157), median og 95 % KI: 9,07 (7,69, 10,02)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Figur 26: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 i tumorceller $\geq 1\%$ (CA209648)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Kjemoterapi

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

---△--- Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 123/158), median og 95 % KI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Kjemoterapi (hendelser: 101/157), median og 95 % KI: 4,44 (2,89, 5,82)

Basert på data cut-off: 23-aug-2021, minimum oppfølging på 20 måneder

Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen

Sikkerhet og effekt av nivolumab som monoterapi til adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen ble evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet placebokontrollert fase 3-studie (CA209577). Studien inkluderte voksne pasienter som hadde fått CRT etterfulgt av fullstendig reseksjon av karsinom innenfor 16 uker forut for randomisering, og som hadde residual patologisk sykdom med minimum ypN1 eller ypT1, bekreftet av utprøver. Pasienter med funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, som ikke hadde fått samtidig CRT forut for kirurgi, med operabel sykdom i stadium IV, aktiv autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krever systemisk immunsuppresjon ble ekskludert fra studien. Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-ekspresjonsnivå i tumor.

Totalt 794 pasienter ble randomisert 2:1 til å få enten nivolumab 240 mg ($n = 532$) eller placebo ($n = 262$). Pasientene fikk administrert nivolumab intravenøst over 30 minutter hver 2. uke i 16 uker etterfulgt av infusjon av 480 mg over 30 minutter hver 4. uke med start i uke 17. Pasientene fikk administrert placebo over 30 minutter med samme doseregime som for nivolumab. Randomiseringen ble stratifisert ved PD-L1-tumorstatus ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ eller ubestemt eller ikke evaluerbar), patologisk lymfeknutestatus (positiv \geq ypN1 vs. negativ ypN0) og histologi (plateepitel vs. adenokarsinom). Behandling fortsatte frem til tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller opp til 1 års total varighet. Det primære effektendepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS), som vurdert av utprøver, definert som tiden mellom randomisering og datoen for det som kom først av første tilbakefall (lokalt, regionalt eller distalt fra det primære resekterte området) eller død av enhver årsak. Pasienter på behandling gjennomgikk bildediagnostikk for tumortilbakefall hver 12. uke i 2 år, og minst én scanning hver 6. til 12. måned fra år 3 til 5.

Karakteristikker ved baseline var generelt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 62 år (variasjon: 26-86) med 36 % \geq 65 år og 5 % \geq 75 år. Majoriteten av pasientene var hvite (82 %) og menn (85 %). ECOG-funksjonsstatus ved baseline var 0 (58 %) eller 1 (42 %).

Ved den primære, forhåndsspesifiserte interimanalysen (oppfølging i minimum 6,2 måneder og en median oppfølging på 24,4 måneder), viste studien en statistisk signifikant forbedring i DFS for pasienter randomisert til nivolumab sammenlignet med placebo. Median DFS som vurdert av utprøver var 22,41 måneder (95 % KI: 16,62, 34,00) for nivolumab, sammenlignet med 11,04 måneder (95 % KI: 8,34, 14,32) for placebo, HR 0,69 (96,4 % KI: 0,56, 0,86), p-verdi $<$ 0,0003.

Primæranalysen for DFS inkluderte sensurering for ny kreftbehandling. Resultater for DFS med og uten sensurering for ny kreftbehandling var konsistente. Forbedring i DFS ble bekreftet i en oppdatert deskriptiv DFS-analyse med en oppfølgingstid på minimum 14 måneder og en median oppfølging på 32,2 måneder. Effekteresultatene fra denne deskriptive sekundære analysen er vist i tabell 40 and figur 27.

Tabell 40: Effekteresultater (CA209577)

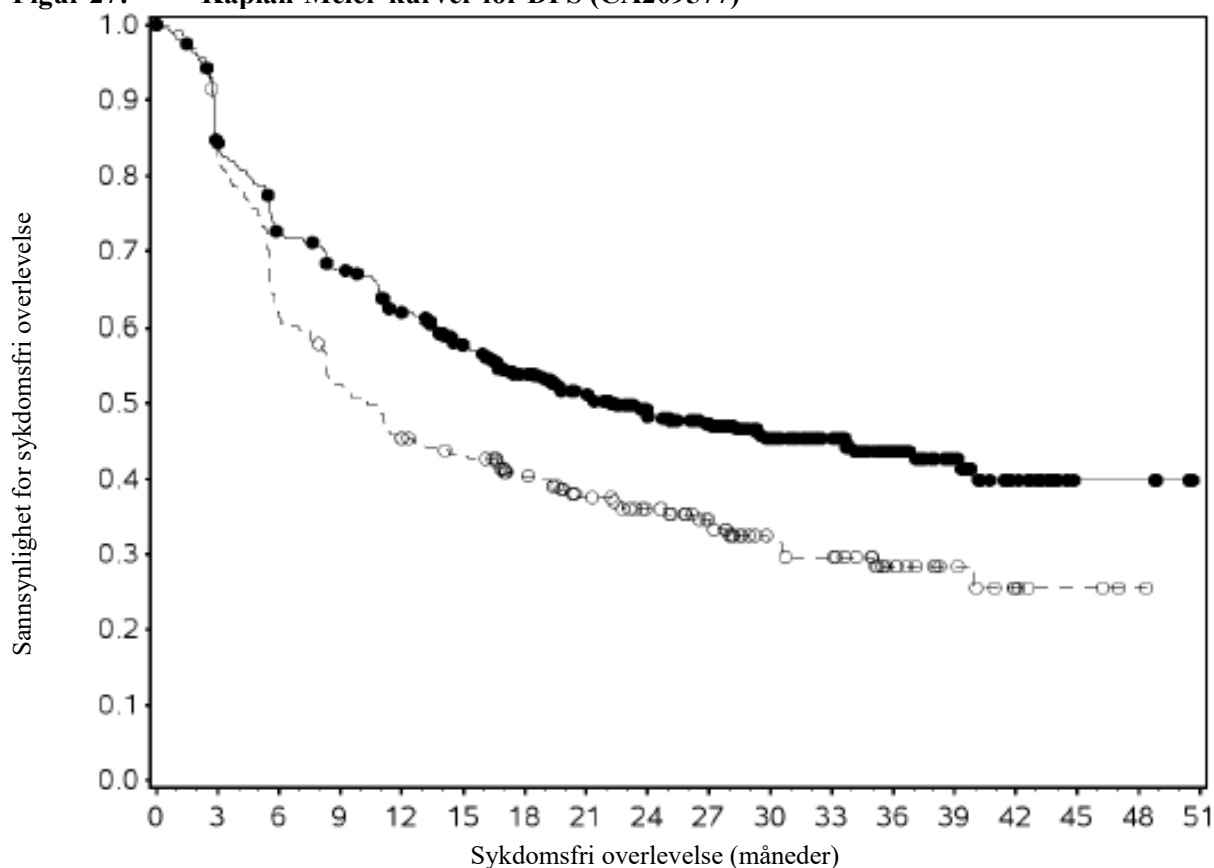
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sykdomsfri overlevelse^a med oppfølging på minimum 14 måneder^c		
Hendelser (%)	268 (50)	171 (65)
Hasard ratio (95 % KI) ^b	0,67 (0,55, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Rate (95 % KI) ved 6 måneder	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Rate (95 % KI) ved 12 måneder	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Rate (95 % KI) ved 24 måneder	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

^a Basert på alle randomiserte pasienter.

^b Basert på en stratifisert cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 18-feb-2021.

Figur 27: Kaplan-Meier-kurver for DFS (CA209577)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab

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

Placebo

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

—■— Nivolumab (hendelser: 268/532), median og 95 % KI: 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebo (hendelser: 171/262), median og 95 % KI: 10,35 (8,31, 13,93)

Basert på data cut-off: 18-feb-2021, oppfølging på minimum 14 måneder

DFS-fordel ble observert uavhengig av histologi og PD-L1-ekspressjon.

Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Sikkerhet og effekt av 240 mg nivolumab hver 2. uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi (valgt dose og regime av nivolumab avhenger av kjemoterapiregimet som brukes, se nedenfor) ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CA209649). Studien inkluderte voksne pasienter (18 år og eldre) med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, uten tidligere systemisk behandling (inkludert HER2-hemmere) og ECOG-funksjonsstatusscore 0 eller 1. Pasienter ble inkludert uavhengig av deres PD-L1-tumorstatus, og PD-L1-ekspressjon i tumorceller ble fastslått ved å bruke analysen PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En retrospektiv omscoring av en pasients PD-L1-tumorstatus ved bruk av CPS ble utført ved bruk av de PD-L1-fargede tumorprøvene brukt til randomisering. Pasienter med kjent HER2-positiv tumor som hadde ECOG-funksjonsscore ≥ 2 ved baseline, ubehandlet metastase i sentralnervesystemet, eller som hadde aktiv, kjent eller mistenkt autoimmun sykdom eller medisinske tilstander som krevde systemisk immunsuppresjon, ble ekskludert fra studien. Totalt 643 pasienter med ubestemt HER2-status (40,3 % av studiepopulasjonen) ble inkludert i studien. Randomisering ble stratifisert etter PD-L1-tumorcellestus (≥ 1 % vs. < 1 % eller ubestemt), region (Asia vs. USA vs. resten av verden),

ECOG-funksjonsstatus (0 vs. 1) og kjemoterapiregime. Kjemoterapi bestod av FOLFOX (fluorouracil, leukovorin og oksaliplatin) eller CapeOX (kapecitabin og oksaliplatin).

Totalt 1581 pasienter ble randomisert til å få enten nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi, eller kjemoterapi. Av disse hadde 955 pasienter PD-L1 CPS \geq 5 i armen med nivolumab pluss kjemoterapi, og 482 i armen med kjemoterapi. Pasienter i armen med nivolumab pluss kjemoterapi fikk enten 240 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med FOLFOX (85 mg/m² oksaliplatin, 400 mg/m² leukovorin og 400 mg/m² fluorouracil intravenøst på dag 1, og 1200 mg/m² fluorouracil intravenøst via kontinuerlig infusjon over 24 timer daglig eller i henhold til lokal standard på dag 1 og 2) hver 2. uke, eller 360 mg nivolumab via intravenøs infusjon over 30 minutter i kombinasjon med CapeOX (130 mg/m² oksaliplatin intravenøst på dag 1 og 1000 mg/m² kapecitabin oralt to ganger daglig på dag 1-14) hver 3. uke. Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder for kun nivolumab. Pasienter som fikk nivolumab pluss kjemoterapi, hvor kjemoterapi ble seponert, fikk lov til å få nivolumab som monoterapi med dose 240 mg hver 2. uke, 360 mg hver 3. uke eller 480 mg hver 4. uke i opptil 24 måneder etter behandlingsstart. Tumorevaluering ble utført hver 6. uke til og med uke 48, og deretter hver 12. uke.

Baseline karakterstikker var generelt balanserte på tvers av behandlingsgrupper. Hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 5 var median alder 62 år (variasjon: 18-90); 11 % var \geq 75 år, 71 % var menn, 25 % var asiater og 69 % var hvite. ECOG-funksjonsstatus var 0 (42 %) eller 1 (58 %) ved baseline. Tumorlokalisering var distribuert i ventrikkel (70 %), GEJ (18 %) og øsofagus (12 %).

Primære effektendepunkter var PFS (ved BICR) og OS, som ble evaluert hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 5 basert på PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundære endepunkter i henhold til forhåndsdefinert hierarkisk testing var OS hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 1, og hos alle randomiserte pasienter. Ytterligere endepunkter inkluderte ORR (BICR) ved PD-L1 CPS \geq 5 og alle randomiserte pasienter. I den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 12,1 måneder, viste studien en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 5. Median OS var 14,4 måneder (95 % KI: 13,1, 16,2) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 11,1 måneder (95 % KI: 10,0, 12,1) for kjemoterapi (HR = 0,71; 98,4 % KI: 0,59, 0,86; p-verdi < 0,0001). Median PFS var 7,69 måneder (95 % KI: 5,55, 6,90) for kjemoterapi (HR = 0,68; 98 % KI: 0,56, 0,81; p-verdi < 0,0001). ORR var 60 % (95 % KI: 55, 65) for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 45 % (95 % KI: 40, 50) for kjemoterapi.

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 19,4 måneder var forbedringer i OS konsistente med den primære analysen. Effekteresultater er vist i tabell 41 og figur 28 og 29.

Tabell 41: Effekteresultater hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Minimum oppfølging 19.4 måneder ^a		
Total overlevelse		
Hendelser	344 (73 %)	397 (82 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,69 (0,60, 0,81)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Rate (95 % KI) etter 12 måneder	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Progresjonsfri overlevelse^d		
Hendelser	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Hasardratio (95 % KI) ^b	0,68 (0,59, 0,79)	
Median (95 % KI) (måneder) ^c	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Rate (95% KI) etter 12 måneder	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)

	nivolumab + kjemoterapi (n = 473)	kjemoterapi (n = 482)
Objektiv responsrate, n^{d,e}	227/378 (60 %)	176/390 (45 %)
(95 % KI)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Fullstendig respons	12,2 %	6,7 %
Delvis respons	47,9 %	38,5 %
Varighet av respons^{d,e}		
Median (95 % KI) (måneder) ^c	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

^a Deskriptiv analyse basert på data cut-off: 04-jan-2021.

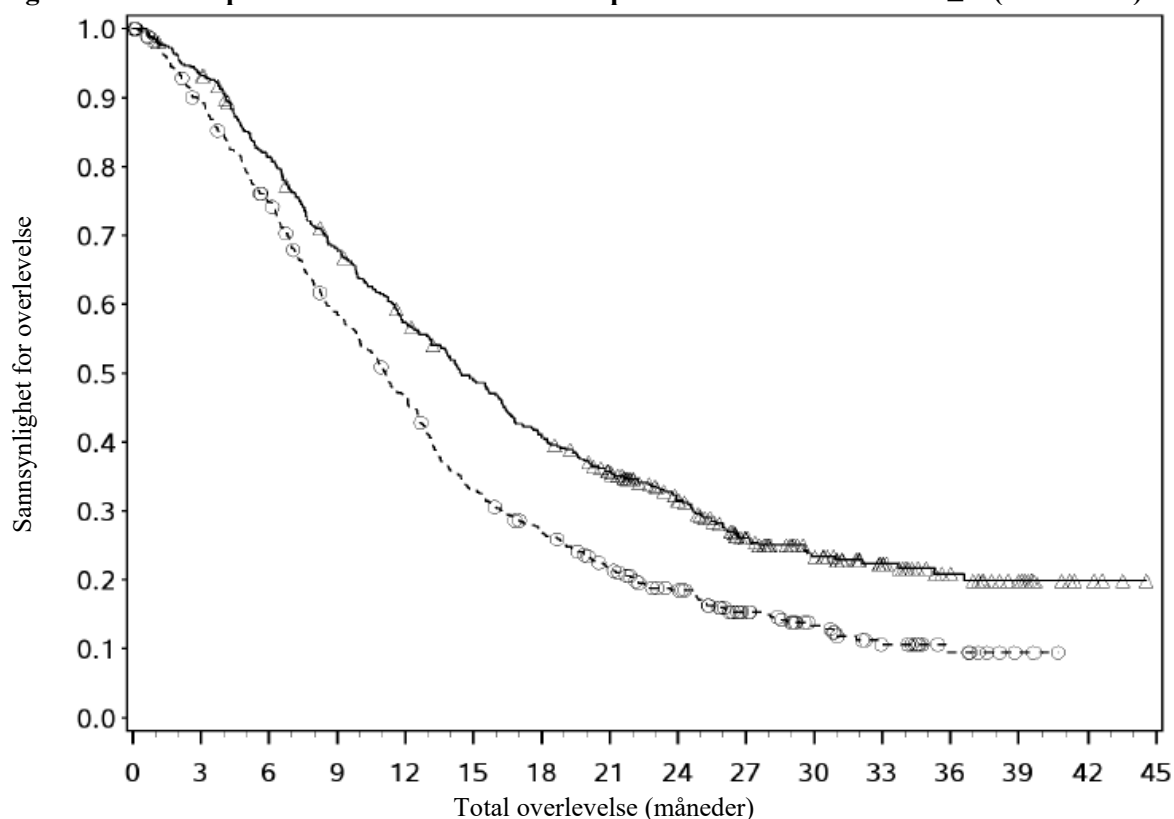
^b Basert på stratifisert lang Cox-proporsjonal hasardmodell.

^c Kaplan-Meier-estimat.

^d Bekreftet ved BICR.

^e Basert på pasienter med målbar sykdom ved baseline.

Figur 28: Kaplan-Meier-kurver for OS hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Kjemoterapi

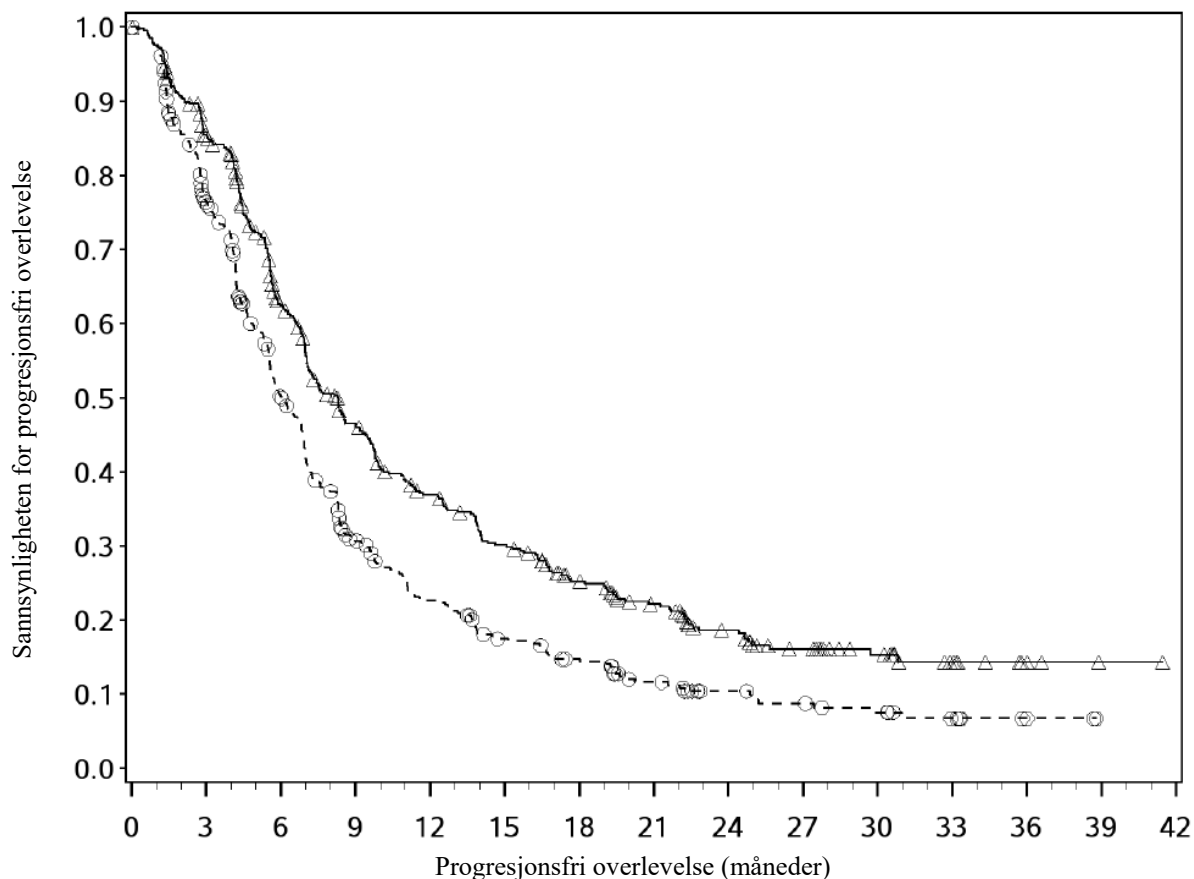
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 344/473), median og 95 % KI: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minimum oppfølging på 19,4 måneder

Figur 29: Kaplan-Meier-kurver for PFS hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Antall pasienter med risiko

Nivolumab + kjemoterapi

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

Chemotherapy

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

—△— Nivolumab + kjemoterapi (hendelser: 342/473), median og 95 % KI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Kjemoterapi (hendelser: 397/482), median og 95 % KI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minimum oppfølging på 19,4 måneder

Pediatrisk populasjon

Åpen fase 1/2-studie (CA209070)

Studien CA209070 var en åpen, enarmet, dosebekreftende og doseutvidende fase 1/2-studie med nivolumab som eneste virkestoff og i kombinasjon med ipilimumab hos pediatriske og unge voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktære solide eller hematologiske tumorer, inkludert nevroblastom, osteosarkom, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, avansert melanom, cHL og non-Hodgkin-lymfom (NHL). Blant de 126 behandlede pasientene, var 97 pediatriske pasienter i alderen 12 måneder til < 18 år. Av de 97 pediatriske pasientene ble 64 behandlet med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter hver 2. uke) og 33 ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg administrert intravenøst i løpet av 60 minutter i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg administrert i løpet av 90 minutter hver 3. uke i forbindelse med de første 4 dosene, etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi hver 2. uke). Pasienter fikk enten nivolumab som monoterapi i en median på 2 doser (variasjon: 1, 89) eller nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i en median på 2 doser (variasjon: 1, 24). Hovedmålene for det primære utfallet var sikkerhet, tolerabilitet og antitumoraktivitet som evaluert i henhold til beskrivende ORR og OS.

Blant de 64 pediatrike pasientene behandlet med nivolumab som monoterapi, var 60 responseevaluerbare pasienter (melanom n = 1, solide tumorer n = 47 og hematologiske tumorer n = 12). Hos de 48 responseevaluerbare pediatrike pasientene med melanom eller solide tumorer, ble det ikke observert noen objektive responser. Hos de 12 responseevaluerbare pediatrike pasientene med hematologiske tumorer, var ORR 25,0 % (95 % KI: 5,5, 57,2), inkludert én fullstendig respons ved cHL og to delvise responser, én ved cHL og en annen ved NHL. I de beskrivende analysene av de 64 pediatrike pasientene behandlet med nivolumab som monoterapi, var median OS 6,67 måneder (95 % KI: 5,98, NA); 6,14 måneder (95 % KI: 5,39, 24,67) for pasienter med melanom eller solide tumorer, og ikke oppnådd for pasienter med hematologiske tumorer.

Blant de 30 responseevaluerbare pediatrike pasientene behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (kun andre solide tumorer enn melanom), ble det ikke observert noen objektive responser. For de 33 pediatrike pasientene behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, var median OS 8,25 måneder (95 % KI: 5,45, 16,95) i en beskrivende analyse.

Åpen fase 1b/2-studie (CA209908)

Studie CA209908 var en åpen, sekvensiell-armet fase 1b/2 klinisk studie av nivolumab som monoterapi og nivolumab i kombinasjon med ipilimumab hos pediatrike og unge voksne pasienter med høygradig primær CNS-malignitet, inkludert diffust ponsgliom (diffuse intrinsic pontine gliom, DIPG), høygradig gliom, medulloblastom, ependymom og andre tilbakevendende subtyper av høygradig CNS-malignitet (f.eks. pineoblastom, atypisk teratoid/rhabdoid tumor og embryonale CNS-tumorer). Av de 151 pediatrike pasientene (fra ≥ 6 måneder til < 18 år) som ble inkludert i studien, ble 77 behandlet med nivolumab som monoterapi (3 mg/kg hver 2. uke), og 74 ble behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (3 mg/kg nivolumab etterfulgt av 1 mg/kg ipilimumab, hver 3. uke til 4 doser var gitt, etterfulgt av nivolumab som monoterapi 3 mg/kg hver 2. uke). De primære effektendepunktene var OS i DIPG-kohorten og utprøvervurdert PFS basert på RANO-kriterier for alle andre tumortyper. Median OS i DIPG-kohorten var 10,97 måneder (80 % KI: 9,92, 12,16) hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi, og 10,50 måneder (80 % KI: 9,10, 12,32) hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. For alle andre undersøkte pediatrike CNS tumortyper varierte median PFS fra 1,23 til 2,35 måneder hos pasienter behandlet med nivolumab som monoterapi, og fra 1,45 til 3,09 måneder hos pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med ipilimumab. Det ble ikke observert objektive responser i studien med unntak av én ependyompasient behandlet med nivolumab som monoterapi som hadde en delvis respons. Resultater for OS, PFS og ORR observert i studie CA209908 antyder ikke klinisk signifikant nytte i forhold til det som kan forventes i disse pasientpopulasjonene.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med nivolumab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av maligne neoplasmer i lymfevev (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Sikkerhet og effekt hos eldre pasienter

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt ble rapportert mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år). Data fra pasienter med SCCHN, adjuvant melanom og adjuvant OC eller GEJC som er 75 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen. Data fra pasienter med klassisk Hodgkins lymfom som er 65 år eller eldre er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen. Data fra pasienter med MPM viste en høyere rate av alvorlige bivirkninger og høyere seponeringsrate på grunn av bivirkninger hos pasienter i alderen 75 år eller eldre (henholdsvis 68 % og 35 %), sammenlignet med alle pasientene som fikk nivolumab i kombinasjon med ipilimumab (henholdsvis 54 % og 28 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nivolumab som monoterapi

Farmakokinetikken (PK) til nivolumab er lineær i doseområdet 0,1 til 10 mg/kg. Geometrisk gjennomsnittlig clearance (CL), terminal halveringstid og gjennomsnittlig eksponering ved steady-state ved doser på 3 mg/kg hver 2. uke for nivolumab var henholdsvis 7,9 ml/time og 25,0 dager og 86,6 mikrog/ml, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

CL av nivolumab hos pasienter med klassisk HL var omtrent 32 % lavere enn hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Baseline CL for nivolumab hos pasienter med adjuvant melanom var omtrent 40 % lavere og CL ved steady-state omtrent 20 % lavere sammenlignet med avansert melanom. Denne reduksjonen i CL var ikke klinisk relevant basert på tilgjengelige sikkerhetsdata.

Den metabolske reaksjonsveien til nivolumab er ikke karakterisert. Nivolumab er antatt å bli degradert til små peptider og aminosyrer via katabolske reaksjonsveier på samme måte som endogent IgG.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Når 1 mg/kg nivolumab ble administrert i kombinasjon med 3 mg/kg ipilimumab, økte CL av nivolumab med 29 % og CL av ipilimumab med 9 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant. Når 3 mg/kg nivolumab ble administrert i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab, økte CL av nivolumab med 1 % og CL av ipilimumab ble redusert med 1,5 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant.

Når administrert i kombinasjon med ipilimumab, økte CL av nivolumab med 20 % ved tilstedeværelse av antistoffer mot nivolumab og CL av ipilimumab økte med 5,7 % ved tilstedeværelse av antistoffer mot ipilimumab. Disse endringene ble ikke vurdert å være klinisk relevante.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Når 360 mg nivolumab hver 3. uke ble administrert i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke og med 2 sykluser med kjemoterapi, ble CL av nivolumab redusert med ca. 10 % og CL av ipilimumab økte med ca. 22 %, noe som ikke ble vurdert som klinisk relevant.

Spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse antyder ingen forskjeller i CL av nivolumab basert på alder, kjønn, etnisitet, solid tumortype, tumorstørrelse og nedsatt leverfunksjon. Selv om ECOG-status, glomerulær filtrasjonsrate (GFR) ved baseline, albumin, kroppsvekt og lett nedsatt leverfunksjon hadde en effekt på CL av nivolumab, hadde effekten ikke noen klinisk betydning.

Pediatrik populasjon

For nivolumab som monoterapi forventes eksponeringene av nivolumab hos ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, å være sammenlignbare med eksponeringene hos voksne pasienter ved den anbefalte dosen. Kroppsvektbasert dosering anbefales for ungdom som er 12 år og eldre og veier mindre enn 50 kg.

For nivolumab i kombinasjon med ipilimumab forventes eksponeringene av nivolumab og ipilimumab hos ungdom som er 12 år og eldre, å være sammenlignbare med eksponeringene hos voksne pasienter ved den anbefalte dosen.

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på CL av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett ($GFR < 90$ og ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderat ($GFR < 60$ og ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) eller alvorlig ($GFR < 30$ og ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) i farmakokinetiske populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til å kunne trekke konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på CL av nivolumab ble undersøkt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $1,0 \times$ til $1,5 \times$ ULN eller ASAT $>$ ULN definert i henhold til National Cancer Institute sine kriterier for hepatisk dysfunksjon; n = 92) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (total bilirubin og ASAT \leq ULN; n = 804) i farmakokinetiske

populasjonsanalyser. Ingen klinisk betydelige forskjeller i CL av nivolumab ble funnet mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og normal leverfunksjon. Nivolumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat (total bilirubin $> 1,5 \times$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> 3 \times$ ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Blokkering av signaler fra PD-L1 har i murine svangerskapsmodeller vist bortfall av toleranse overfor foster og økt forekomst av abort. Effektene av nivolumab på prenatal og postnatal utvikling ble undersøkt hos cynomolgusaper som fikk nivolumab 2 ganger per uke fra starten av organogenesen i første trimester til og med fødsel, med eksponeringsnivåer enten 8 eller 35 ganger høyere enn de som er observert med den kliniske dosen på 3 mg/kg nivolumab (basert på AUC). Det var en doseavhengig økning i forekomst av abort og økt neonatal mortalitet som begynte i tredje trimester.

De øvrige avkommene fra nivolumab-behandlede hunner overlevde frem til planlagt termin uten behandlingsrelaterte kliniske tegn, endringer i normal utvikling, effekt på organvekt eller store og mikroskopiske patologiske endringer. Resultater fra vekstindekser, så vel som teratogene, atferdsbiologiske, immunologiske og kliniske patologiske parametere gjennom den 6 måneders postnatale perioden var sammenlignbare med kontrollgruppen. Basert på sin virkningsmekanisme er det likevel trolig at føtal eksponering for nivolumab kan gi økt risiko for utvikling av immunrelaterte lidelser eller føre til endringer i den normale immunresponsen. Immunrelaterte lidelser har blitt rapportert i PD-1-«knockout»-mus.

Fertilitetsstudier er ikke utført for nivolumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpemidler

Natriumsitratdihydrat
Natriumklorid
Mannitol (E421)
DTPA (dietyltriainpentaeddiksyre)
Polysorbat 80 (E433)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. OPDIVO bør ikke infunderes samtidig i den samme intravenøse linjen som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter tilberedning av infusjonen

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysisk stabilitet	
	Oppbevaring ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	8 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av oppløsningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukers ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 7 dager ved 2 °C - 8 °C eller 8 timer (av de totalt 7 oppbevaringsdagene) ved romtemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk håndtering skal sikres under tilberedning av infusjonen (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

For oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av infusjonen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en mørk blå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

10 ml sterilt konsentrat i 10 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en grå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

12 ml sterilt konsentrat i 25 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en blå "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

24 ml sterilt konsentrat i 25 ml hetteglass (type I) med en kork (belagt butylengummikork) og en rød matt "flip-off"-forsegling (aluminium). Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning skal gjøres av trent personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Forberedelse og administrering

Beregning av dosen

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

Nivolumab som monoterapi

Den forskrevne dosen til den voksne pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt, avhengig av indikasjon (se pkt. 4.2).

Melanom (avansert eller adjuvant behandling) hos ungdom. Den forskrevne dosen for ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er 240 mg eller 480 mg. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den forskrevne dosen gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen.

- Den totale nivolumabdosen i mg = pasientens vekt i kg × forskrevet dose i mg/kg.
- Volumet av OPDIVO-konsentrat som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen av nivolumab i mg, delt på 10 (styrken på OPDIVO-konsentrat er 10 mg/ml).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Den forskrevne dosen til pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen (se over).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved MPM

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved ESCC

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 360 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved operabel NSCLC

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved ESCC

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg eller 240 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg nivolumab uavhengig av kroppsvekt.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

OPDIVO kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- uten fortykning, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte, eller
- etter fortykning i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør variere mellom 1 og 10 mg/ml
 - det endelige infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, må det endelige infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.

OPDIVO konsentratet kan fortynnes enten med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
- glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser OPDIVO konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. OPDIVO konsentratet er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Kast hetteglasset

dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder småpartikler andre enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.

- Trekk opp det nødvendige volum av OPDIVO konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer OPDIVO infusjonsvæske intravenøst i løpet av en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen.

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre midler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

OPDIVO infusjonsvæske er forlikelig med PVC- og polyolefinbeholdere, glassflasker, PVC infusjonssett og in-line filtre med polyetersulfon membraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom.

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av dosen med nivolumab.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. juni 2015

Dato for siste fornyelse: 23. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor OPDIVO markedsføres, skal alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som er forventet å forskrive eller bruke OPDIVO, ha tilgang til /få tildelt pasientkortet.

- **Pasientkortet** skal inneholde følgende hovedelementer:
- Informasjon om at behandling med OPDIVO kan øke risikoen for:
 - Immunrelatert pneumonitt
 - Immunrelatert kolitt
 - Immunrelatert hepatitt
 - Immunrelatert nefritt og nyredysfunksjon
 - Immunrelaterte endokrinopater
 - Immunrelaterte hudbivirkninger
 - Andre immunrelaterte bivirkninger
- Tegn eller symptomer på bekymringer vedrørende sikkerhet og når helsepersonell bør oppsøkes for hjelp
- Kontaktinformasjon til den som forskriver OPDIVO
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
1. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For å ytterligere belyse bidraget fra ipilimumab på effekt og toksisitet av kombinasjonsregimet med nivolumab og ipilimumab, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene fra en randomisert klinisk studie som sammenligner effekt og sikkerhet av kombinasjonen nivolumab og ipilimumab med nivolumab som monoterapi hos tidligere ubehandlede voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko og med et hensiktsmessig spektrum av PD-L1-ekspresjonsverdier. Denne studien skal utføres i henhold til en avtalt protokoll.	31. oktober 2024
2. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn OS-data fra den andre interimanalysen og den endelige OS-analysen fra fase 3-studien CA209577.	Innen 30. september 2024
3. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som neoadjuvant behandling hos voksne med ikke-småcellet lungekreft skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn OS-data fra den endelige OS-analysen fra fase 3-studien CA209816.	Innen 30. juni 2025
4. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom, skal innehaver av markedsføringstillatelse sende inn OS-data fra den andre interimanalysen og endelige OS-analysen fra fase 3-studien CA209274 hos populasjonen med PD-L1 ≥ 1 %.	Innen 31. desember 2027
5. Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å kunne karakterisere effekten av nivolumab som adjuvant behandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med melanom i stadium IIB eller stadium IIC, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn OS-data fra den første interim OS-analysen av fase III-studien CA20976K.	Innen 31. mars 2029

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 4 ml inneholder 40 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 100 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 12 ml inneholder 120 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 24 ml inneholder 240 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), DTPA, polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/001 40 mg hetteglass
EU/1/15/1014/002 100 mg hetteglass
EU/1/15/1014/003 240 mg hetteglass
EU/1/15/1014/004 120 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

OPDIVO 10 mg/ml sterilt konsentrat
nivolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 10 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 12 ml inneholder 120 mg nivolumab.
Hvert hetteglass på 24 ml inneholder 240 mg nivolumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumsitratdihydrat, natriumklorid, mannitol (E421), DTPA, polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt konsentrat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
i.v.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1014/003 240 mg hetteglass
EU/1/15/1014/004 120 mg hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

OPDIVO 10 mg/ml sterilt konsentrat
nivolumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

OPDIVO 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning nivolumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har med deg pasientkortet mens du er under behandling.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO
3. Hvordan du bruker OPDIVO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OPDIVO er og hva det brukes mot

OPDIVO er et legemiddel som brukes til å behandle:

- fremskredent melanom (en type hudkreft) hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre
- melanom etter fullstendig fjerning hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre (behandling etter kirurgi kalles adjuvant behandling)
- fremskreden ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) hos voksne
- ikke-småcellet lungekreft (en type lungekreft) før reseksjon hos voksne (behandling før kirurgi kalles neoadjuvant behandling)
- malignt pleuralt mesoteliom (en type kreft som rammer hinnen som dekker lungene) hos voksne
- fremskredent nyrecellekarsinom (en type nyrekreft) hos voksne
- klassisk Hodgkins lymfom (en type lymfekreft) som har kommet tilbake etter tidligere behandling, eller som ikke har blitt bedre av tidligere behandlinger. Dette gjelder også autolog stamcelletransplantasjon (en transplantasjon med dine egne bloddannende celler) hos voksne
- fremskreden kreft i hode og hals hos voksne
- fremskredent urotelialt karsinom (kreft i blære og urinveier) hos voksne
- urotelialt karsinom etter at kreften er fullstendig fjernet hos voksne
- fremskreden kolorektal kreft (kreft i tykktarmen eller endetarmen) hos voksne
- fremskreden spiserørskreft hos voksne.
- kreft i spiserøret eller overgangen mellom spiserør og magesekk hos voksne, hvor det er gjenværende sykdom etter kjemostrålebehandling etterfulgt av kirurgi.
- fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret (mage- eller spiserørskreft) hos voksne.

Det inneholder virkestoffet nivolumab som er et humant monoklonalt antistoff. Antistoff er en type protein som er laget for å gjenkjenne og feste seg til en spesifikk målsubstans i kroppen.

Nivolumab fester seg til et målprotein som kalles programmert celledød-1-reseptor (PD-1). PD-1 kan 'slå av' aktiviteten til T-celler (en type hvite blodceller som er en del av immunsystemet, kroppens naturlige forsvar). Ved å feste seg til PD-1, blokkerer nivolumab aktiviteten til PD-1 og forhindrer at den 'slår av' T-cellene. Dette bidrar til å øke aktiviteten mot kreftcellene i melanom, lunge, nyre, lymfe, hode- og hals, blære, tykktarm, endetarm, magesekk, spiserør eller den gastroøsofageale overgangen.

OPDIVO kan gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft. Det er viktig at du også leser pakningsvedleggene for disse legemidlene. Kontakt lege dersom du har noen spørsmål om disse legemidlene.

2. Hva du må vite før du bruker OPDIVO

Bruk ikke OPDIVO

- dersom du er **allergisk** overfor nivolumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 ”Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon”). **Snakk med lege** hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker OPDIVO da det kan forårsake:

- **Problemer med hjertet** som endring i rytmen eller hastigheten av hjerteslagene eller en unormal hjerterytm.
- **Problemer med lungene** som pustevansker eller hoste. Dette kan være tegn på betennelse i lungene (lungebetennelse eller interstitiell lungesykdom).
- **Diaré** (vandig, løs eller bløt avføring) eller andre symptomer på **betennelse i tarmene** (kolitt), som magesmerter og slim eller blod i avføring.
- **Betennelse i leveren (hepatitt)**. Tegn og symptomer på hepatitt kan inkludere unormale leverfunksjonstester, gulfarging av øyne eller huden (gulsott), smerter på høyre side i mageregionen eller tretthet.
- **Betennelse eller problemer med nyrene**. Tegn og symptomer kan inkludere unormale nyrefunksjonstester eller redusert mengde urin.
- **Problemer med de hormonproduserende kjertlene** (inkludert hypofysen, skjoldbruskkjertelen, biskjoldbruskkjertelen og binyrene) som kan påvirke hvordan disse kjertlene fungerer. Tegn og symptomer på at kjertlene dine ikke fungerer riktig kan inkludere utmattelse (fatigue), vektendringer eller hodepine, nedsatt nivå av kalsium i blodet og synsforstyrrelser.
- **Diabetes** inkludert alvorlige, noen ganger livstruende problemer på grunn av syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose). Symptomer kan inkludere å være mer sulten eller tørst enn vanlig, behov for å tisse oftere, redusert vekt, tretthet eller ha problemer med å tenke klart, søtlig lukt fra pusten, søt eller metallisk smak i munnen eller unormal lukt fra urinen eller svetten din, føle seg syk eller er syk, magesmerter og dyp eller rask pust.
- **Betennelse i huden** som kan føre til alvorlig hudreaksjon (kjent som toksisk epidermal nekrolyse og Stevens-Johnsons syndrom). Tegn og symptomer på alvorlig hudreaksjon kan omfatte utslett, kløe og hudavskalling (kan være dødelig).
- **Betennelse i musklene**, som myokarditt (betennelse i hjertemuskelen), myositt (betennelse i musklene) og rabdomyolyse (stivhet i muskler og ledd, muskeltremor). Tegn og symptomer kan omfatte muskelsmerter, stivhet, svakhet, brystmerter eller kraftig utmattelse (fatigue).
- **Avstøtning av transplanterte organer.**
- **Transplantat-mot-vert-sykdom.**
- **Hemofagocytisk lymfocytose**. En sjelden sykdom hvor immunsystemet lager for mange av ellers normale infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer.

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene eller symptomene eller dersom de blir verre. **Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.** Legen kan:

- gi deg andre legemidler for å forhindre komplikasjoner og redusere symptomene dine
- holde tilbake den neste dosen av OPDIVO
- eller stoppe behandlingen med OPDIVO helt.

Vær oppmerksom på at disse tegnene og symptomene **noen ganger kan være forsinket**, og kan utvikle seg uker eller måneder etter din siste dose. Legen vil sjekke din generelle helse før behandlingen. Det vil også bli tatt **blodprøver** under behandlingen.

Sjekk med lege eller sykepleier før du får OPDIVO dersom:

- du har en **autoimmun sykdom** (en tilstand hvor kroppen angriper sine egne celler)
- du har **melanom i øyet**
- du tidligere har fått ipilimumab, et annet legemiddel for behandling av melanom, og fikk **alvorlige bivirkninger** av det legemidlet
- du har blitt fortalt at **kreften har spredt seg til hjernen**
- du har en sykehistorie med **betennelse i lungene**
- du bruker/har brukt **legemidler som nedsetter immunsystemet**.

Komplikasjoner av stamcelletransplantasjon som bruker stamceller fra donor (allogen) etter behandling med OPDIVO. Disse komplikasjonene kan være alvorlige og kan føre til død.

Helsepersonell vil observere deg for tegn på komplikasjoner dersom du har en allogen stamcelletransplantasjon.

Barn og ungdom

OPDIVO bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, bortsett fra hos ungdom som er 12 år og eldre med melanom.

Andre legemidler og OPDIVO

Før du får OPDIVO, fortell legen om du tar noen legemidler som nedsetter immunsystemet, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan påvirke effekten av OPDIVO. Når du behandles med OPDIVO kan legen likevel gi deg kortikosteroider for å redusere mulige bivirkninger du kan ha under behandlingen, men dette vil ikke påvirke effekten av legemidlet.

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler. **Ikke ta noen andre legemidler** under behandlingen uten å snakke med lege først.

Graviditet og amming

Snakk med lege dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke OPDIVO hvis du er gravid med mindre legen sier du skal bruke det. Effekten av OPDIVO hos gravide kvinner er ikke kjent, men det er mulig at virkestoffet, nivolumab, kan skade en ufødt baby.

- Du må bruke **sikker prevensjon** mens du blir behandlet med OPDIVO og i minst 5 måneder etter siste dose med OPDIVO, hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Dersom du blir gravid mens du bruker OPDIVO, **må du fortelle det til legen**.

Det er ikke kjent om OPDIVO går over i morsmelk. En risiko for spedbarnet som ammes kan ikke utelukkes. **Spør legen** om du kan amme under eller etter behandling med OPDIVO.

Kjøring og bruk av maskiner

OPDIVO eller OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Vis imidlertid forsiktighet under disse aktivitetene inntil du er sikker på at OPDIVO ikke påvirker deg negativt.

OPDIVO inneholder natrium

Snakk med lege dersom du går på en saltfattig (natriumfattig diett), før du får behandling med OPDIVO. Dette legemidlet inneholder 2,5 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver ml konsentrat. OPDIVO inneholder 10 mg natrium per 4 ml hetteglass, 25 mg natrium per 10 ml hetteglass, 30 mg natrium per 12 ml hetteglass eller 60 mg natrium per 24 ml hetteglass. Dette tilsvarer henholdsvis 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % eller 3 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Du vil også finne nøkkelinformasjonen fra dette pakningsvedlegget i pasientkortet du har fått tildelt av legen. Det er viktig at du tar vare på pasientkortet og viser det til din partner eller dine omsorgspersoner.

3. Hvordan du bruker OPDIVO

Hvor mye OPDIVO som gis

Når OPDIVO gis alene er den anbefalte dosen enten 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke, avhengig av indikasjon.

Når OPDIVO gis alene for behandling av hudkreft hos ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er den anbefalte dosen enten 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den anbefalte dosen enten 3 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 2. uke, eller 6 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre, er den anbefalte dosen av OPDIVO 1 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO (monoterapifase) 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke hos voksne og ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, eller 3 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 2. uke eller 6 mg nivolumab per kilo kroppsvekt gitt hver 4. uke for ungdom som er 12 år og eldre og veier mindre enn 50 kg.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt for de 4 første dosene (kombinasjonsfase). Deretter er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av malignt pleuralt mesoteliom er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 3 mg nivolumab per kg kroppsvekt hver 2. uke eller 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke eller 240 mg hver 2. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab og cellegift for behandling av fremskreden ikke-småcellet lungekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 360 mg hver 3. uke. Etter at 2 sykluser med cellegift er fullført, vil OPDIVO bli gitt i kombinasjon med ipilimumab med en anbefalt dose av OPDIVO på 360 mg hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib for behandling av fremskreden nyrekreft, er den anbefalte dosen av OPDIVO 240 mg gitt hver 2. uke eller 480 mg gitt hver 4. uke.

Avhengig av dosen din vil en passende mengde av OPDIVO bli fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for bruk. Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO for å oppnå dosen du trenger.

Hvordan OPDIVO gis

Du vil få OPDIVO på sykehus eller klinikk under tilsyn av en erfaren lege.

Du vil få OPDIVO som en infusjon (drypp) i en vene (intravenøst) over en periode på 30 eller 60 minutter, hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får. Legen vil fortsette å gi deg OPDIVO så lenge du har nytte av det eller inntil du ikke lenger tolererer behandlingen.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av hudkreft, fremskreden nyrekreft eller fremskreden tykktarms- eller endetarmskreft vil du få de 4 første dosene (kombinasjonsfase) som en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke. Deretter vil det gis som en infusjon over en periode på 30 eller 60 minutter hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får (monoterapifase).

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av malignt pleuralt mesoteliom vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 2. uke eller hver 3. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med cellegift for neoadjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskreden kreft i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 2. uke eller hver 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kjemoterapi for behandling av fremskredent adenokarsinom i magesekken, overgangen mellom spiserøret og magesekken eller i spiserøret, vil du få en infusjon over en periode på 30 minutter hver 3. uke eller hver 2. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med ipilimumab og cellegift for behandling av fremskreden ikke-småcellet lungekreft, vil du få en infusjon (drypp) over en periode på 30 minutter hver 3. uke.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med kabozantinib, vil du få en infusjon (drypp) over en periode på 30 minutter eller 60 minutter hver 2. eller 4. uke, avhengig av hvilken dose du får.

Dersom du har glemt å ta OPDIVO

Det er svært viktig for deg at du møter opp til alle avtalene for å få OPDIVO. Hvis du går glipp av en avtale, spør legen om når du kan få neste dose.

Dersom du avbryter behandling med OPDIVO

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe. Ikke avbryt behandlingen med OPDIVO uten at du har diskutert det med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om din behandling eller bruken av dette legemidlet.

Når OPDIVO gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft, vil du først få OPDIVO etterfulgt av det andre legemidlet.

Se pakningsvedlegget til disse andre legemidlene for å forstå bruken av disse legemidlene. Spør lege dersom du har spørsmål om dem.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere disse med deg og forklare risiko og fordeler med behandlingen.

Vær oppmerksom på viktige symptomer ved betennelse. OPDIVO virker på immunsystemet ditt og kan forårsake betennelse i deler av kroppen din. Betennelse kan føre til alvorlig skade i kroppen din. Noen betennelsestilstander kan være livstruende og trenge behandling eller avslutning av behandling med OPDIVO.

Følgende bivirkninger er rapportert **med kun OPDIVO**:

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)
- Redusert appetitt, høyt blodsukker (hyperglykemi)
- Hodepine
- Kortpustethet (dyspné), hoste
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), oppkast, kvalme, magesmerter, forstoppelse
- Hudutslett, noen ganger med blemmer, kløe
- Smerter i muskler og skjelett, leddsmerter (artralgi)
- Tretthet eller svakhet (fatigue), feber

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt
- Reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet, allergisk reaksjon (inkludert livstruende allergiske reaksjoner).
- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap), opphovning av skjoldbruskkjertelen
- Dehydrering, redusert kroppsvekt, lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter i armer og ben), svimmelhet
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hosting og pustevansker), væske rundt lungene
- Betennelse i tarmene (kolitt), sår i munnen og forkjølelsessår (stomatitt), munntørrehet
- Flekkete hudfargeforandringer (vitiligo), tørr hud, rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår
- Betennelse i leddene (artritt)
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystmerter, ødem (hevelser)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Økt antall av enkelte hvite blodceller
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, diabetes
- Forhøyet syrenivå i blodet (metabolsk acidose)
- Nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polynevropati), betennelse i nervene fordi kroppen angriper seg selv, noe som forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller en brennende smerte (autoimmun nevropati)

- Betennelse i øyet (som fører til smerter og rødhet)
- Betennelse i hjertemuskelen, betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser), endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen
- Væske i lungene
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), betennelse i magesekken (gastritt)
- Betennelse i leveren (hepatitt), blokkering av gallegangene (kolestase)
- Hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), hudlidelse i ansiktet hvor nesen og kinnene er unormalt røde (rosacea), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer/ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme), elveblest (kløende utslett med blemmer)
- Betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika)

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnene som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- En sykdom som forårsaker betennelse eller forstørring av lymfekjertlene (Kikuchi lymfadenitt)
- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose), redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og ben (Guillain-Barrés syndrom), tap av beskyttelseslaget som ligger rundt nervene (demyelinisering), en tilstand hvor musklene blir svake og lett slitne (myastenisk syndrom), betennelse i hjernen
- Betennelse i blodårer
- Sår i tynntarmen
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse eller Stevens-Johnsons syndrom)
- Sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), verkende muskler, muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, muskelkramper (rbdomyolyse)
- Nyrebetennelse, betennelse i blæren, tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerter eller trykk i nedre del av magen

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- En samling av stoffskiftekomplikasjoner som oppstår etter kreftbehandling, som kjennetegnes av høye nivåer av kalium og fosfat i blodet, og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsessykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hinnene i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus eller annet lichenoid utslett)

Følgende bivirkninger er rapportert **med OPDIVO i kombinasjon med andre legemidler mot kreft** (frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkningene kan variere med kombinasjonen av legemidlene som blir gitt mot kreft):

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon i øvre luftveier
- Redusert antall røde blodceller (som frakter oksygen), hvite blodceller (som er viktige i bekjempelsen av infeksjoner) eller blodplater (celler som hjelper blodet til å koagulere)

- For lav aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til tretthet eller vektøkning), for høy aktivitet i skjoldbruskkjertelen (som kan føre til rask puls, svetting og vekttap)
- Redusert appetitt, redusert kroppsvekt, reduserte nivåer av albumin i blodet høyt blodsukker (hyperglykemi) eller lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Nervebetennelse (forårsaker nummenhet, svakhet, kribling eller sviende smerter i armer og ben), hodepine, svimmelhet, endret smakssans
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Kortpustethet (dyspné), hoste, unormal stemme (dysfoni)
- Diaré (vandig, løs eller bløt avføring), forstoppelse, oppkast, kvalme, magesmerter, munnsår og forkjølelsessår (stomatitt), fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Hudutslett noen ganger med blemmer, kløe, smerter i hendene eller fotsålene, utslett eller rødhet i huden, kribling og ømhet som utvikler seg til symmetrisk rødhet, hevelse og smerte hovedsakelig i håndflaten og fotsålen (palmar-plantar-erythrodysestesisyndrom)
- Leddmerter (artralgi), muskel- og skjelettsmerter, muskeltremper
- For mye protein i urinen
- Tretthet eller svakhet (fatigue), feber, ødem (hevelse)

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer)

- Alvorlig lungebetennelse (pneumoni), bronkitt, betennelse i øyet (konjunktivitt)
- Økt antall av enkelte hvite blodceller, redusert antall nøytrofiler, noe som kan gi feber
- Allergisk reaksjon, reaksjoner forbundet med infusjon av legemidlet
- Nedsatt utskillelse av hormoner produsert i binyrene (kjertlene som er plassert ovenfor nyrene), nedsatt aktivitet (hypopituitarisme) eller betennelse (hypofysitt) i hypofysen som er plassert på undersiden av hjernen, opphovning av skjoldbruskkjertelen, diabetes
- Dehydrering, reduserte nivåer av fosfat i blodet
- Følelse av nummenhet og kribling (parestesi)
- Hører en vedvarende lyd i øret når det ikke er noen lyd (tinnitus)
- Tåkesyn, tørre øyne
- Rask hjerterytme, unormal hjerterytme, betennelsessykdom i blodkar
- Dannelse av blodpropp i et blodkar (trombose)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, som er kjennetegnet ved hosting og pustevansker), væske rundt lungene, blodpropp, neseblødning
- Betennelse i tarmene (kolitt), betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt), munntørrehet, betennelse i magesekken (gastritt), munnsmerter, hemoroider
- Betennelse i leveren (hepatitt)
- Flekkete hudfargeforandringer (inkludert vitiligo), rødhet i huden, uvanlig hårtap eller tynnere hår, fargeforandring i håret, elveblest (kløende utslett), misfarging eller unormal pigmentering av huden (hyperpigmentering), tørr hud
- Leddbetennelse (artritt), muskelsvakhet, verkende muskler
- Nyresvikt (omfatter plutselig tap av nyrefunksjon)
- Smerter, brystmerter, frysninger
- Generell følelse av uvelhet (malaise)

Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer)

- Syre i blodet produsert ved diabetes (diabetisk ketoacidose)
- Økt nivå av syre i blodet
- En forbigående betennelse i nervene som fører til smerter, svakhet og lammelse av armer og bein (Guillain-Barrés syndrom), nerveskader som fører til nummenhet og svakhet (polynevropati), droppfot (fibularislammelse), nervebetennelse forårsaket av at kroppen angriper seg selv, som fører til nummenhet, svakhet, kribling eller brennende smerter (autoimmun nevropati), muskelsvakhet og tretthet uten atrofi (myasthenia gravis eller syndrom)
- Betennelse i hjernen
- Øyebetennelse (som fører til smerter og rødhet)
- Endringer i hjerterytmen eller hjerterefrekvensen, langsom hjerterytme, betennelse i hjertemuskelen
- Hull i tarmen (tarmperforasjon), betennelse i tolvfingertarmen, brennende eller smertefull følelse i tungen (glossodyn)

- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (Stevens-Johnsons syndrom), hudsykdom med fortykkede områder med rød hud, ofte med sølvaktige avskallinger (psoriasis), alvorlig tilstand i huden som forårsaker røde, ofte kløende flekker, tilsvarende meslingutslett, som starter på armer og ben og noen ganger i ansiktet og på resten av kroppen (erythema multiforme)
- Muskelømheter eller muskelsvakhet som ikke er forårsaket av trening (myopati), betennelse i musklene (myositt), stivhet i muskler og ledd, betennelse i musklene som forårsaker smerte eller stivhet (polymyalgia revmatika), benskade i kjeven, unormal åpning mellom to kroppsdelar, f.eks. et organ eller et blodkar og en annen struktur (fistel)
- Nyrebetennelse, blærekatarr. Tegn og symptomer kan være hyppig og/eller smertefull urinering, økt vannlatningstrang, blod i urinen, smerte eller trykk i nedre del av magen.

Sjeldne (kan påvirke inntil 1 av 1000 personer)

- Forbigående og reversibel ikke-infeksiøs betennelse i hinnen som beskytter hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)
- Kroniske sykdommer forbundet med opphopning av betennelsesceller i ulike organer og vev, mest vanlig i lungene (sarkoidose)
- Redusert funksjon i biskjoldbruskkjertelen
- En gruppe metabolske komplikasjoner som forekommer etter kreftbehandling, som karakteriseres av høyt nivå av kalium og fosfat i blodet og lavt nivå av kalsium i blodet (tumorlysesyndrom)
- En betennelsesykdom (sannsynligvis autoimmunt opphav) som påvirker øynene, huden og hinnen i ørene, hjernen og ryggmargen (Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom)
- Betennelse i nervene
- Smerter, nummenhet, prikking eller svakhet i armer eller bein, blære- eller tarmproblemer inkludert behov for å urinere oftere, urininkontinens, vannlatingsvansker og forstoppelse (myelitt / transvers myelitt)
- Alvorlig hudavskalling som kan være dødelig (toksisk epidermal nekrolyse), endringer i et område av huden og/eller rundt kjønnsorganene, som gir hud som er tørr, tynn, kløende og smertefull (lichen sclerosus eller annet lichenoid utslett)
- Kronisk sykdom i leddene (spondylartropati), sykdom der immunsystemet angriper kjertlene i kroppen som produserer fuktighet, som tårer og spytt (Sjögrens syndrom), muskelspasmer (rabdomyolyse)

Andre bivirkninger som har blitt rapportert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- En tilstand der immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter, som kan forårsake ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose)
- Avstøtning av transplanterte organer
- Betennelse i hjerteposen og væskeansamling rundt hjertet (perikardielle lidelser)

Informér legen umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene som er angitt ovenfor. Ikke prøv å behandle symptomene på egen hånd med andre legemidler.

Forandringer i prøveresultater

OPDIVO alene eller i kombinasjon kan forårsake forandringer i resultatene av prøver som legen utfører. Disse inkluderer:

- Unormale leverfunksjonstester (økte mengder av leverenzymene aspartat-aminotransferase, alanin-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase eller alkalisk fosfatase i blodet, høyere blodnivåer av avfallsproduktet bilirubin)
- Unormale nyrefunksjonstester (økt mengde kreatinin i blodet)
- Økt nivå av enzymet som bryter ned fett og av enzymet som bryter ned stivelse.
- Økt eller redusert mengde kalsium eller kalium
- Økt eller redusert nivå av magnesium eller natrium i blodet
- Økt mengde hormoner som stimulerer skjoldbruskkjertelen
- Økt nivå av triglyserider i blodet
- Økt nivå av kolesterol i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer OPDIVO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

Ikke spar på rester av infusjonsoppløsningen til senere bruk. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OPDIVO

- Virkestoff er nivolumab.

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg nivolumab.

Hvert hetteglass inneholder enten 40 mg (i 4 ml), 100 mg (i 10 ml), 120 mg (i 12 ml) eller 240 mg (i 24 ml) nivolumab.

- Andre innholdsstoffer er natriumsitratdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 “OPDIVO inneholder natrium”), mannitol (E421), DTPA (dietyltriampin-pentaeddiksyre), polysorbat 80 (E433), natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan OPDIVO ser ut og innholdet i pakningen

OPDIVO konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske og kan inneholde noen få mindre partikler.

Er tilgjengelig i pakninger på 1 hetteglass med 4 ml, 1 hetteglass med 10 ml, 1 hetteglass med 12 ml eller 1 hetteglass med 24 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Tilberedning og administrering av OPDIVO

Tilberedning skal gjøres av trent personell i henhold til regler for god praksis, særlig med hensyn til aseptikk.

Beregning av dosen

Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass med OPDIVO konsentrat for å få den totale dosen pasienten skal ha.

Nivolumab som monoterapi

Den forskrevne dosen til voksne er 240 mg eller 480 mg gitt uavhengig av kroppsvekt, avhengig av indikasjon.

Melanom (avansert eller adjuvant behandling) hos ungdom. Den forskrevne dosen for ungdom som er 12 år og eldre og veier minst 50 kg, er 240 mg eller 480 mg. For ungdom som er 12 år og eldre og veier under 50 kg, er den forskrevne dosen gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen.

- Den **totale nivolumabdosen** i mg = pasientens vekt i kg x forskrevet dose i mg/kg.
- **Volumet av OPDIVO-konsentratet** som skal til for å klargjøre dosen (ml) = totaldosen av nivolumab i mg, delt på 10 (styrken på OPDIVO-konsentratet er 10 mg/ml).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab

Den **forskrevne dosen** for pasienten er gitt i mg/kg. Beregn den totale dosen som skal gis basert på den forskrevne dosen (se over).

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved malignt pleuralt mesoteliom

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved fremskreden kreft i spiserøret

Den forskrevne dosen til pasienten kan beregnes ut fra kroppsvekt (3 mg/kg) eller 360 mg kan gis uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved operabel ikke-småcellet lungekreft

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved fremskreden kreft i spiserøret

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi ved adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg eller 240 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab og kjemoterapi

Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg uavhengig av kroppsvekt.

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib

Den forskrevne dosen til pasienten er 240 mg eller 480 mg nivolumab uavhengig av kroppsvekt.

Tilberedning av infusjonsvæsken

Sørg for aseptisk håndtering ved tilberedning av infusjonsvæsken.

OPDIVO kan brukes ved intravenøs administrasjon enten:

- **uten fortykning**, etter overføring til en infusjonsbeholder ved hjelp av en hensiktsmessig steril sprøyte,
- eller
- **etter fortykning** i henhold til følgende instruksjoner:
 - den endelige infusjonskonsentrasjonen bør være mellom 1 og 10 mg/ml
 - det endelige infusjonsvolumet må ikke overskride 160 ml. For pasienter som veier mindre enn 40 kg, må det endelige infusjonsvolumet ikke overskride 4 ml/kg kroppsvekt.
 - OPDIVO konsentratet kan fortynnes enten med:
 - natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller
 - glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

TRINN 1

- Inspiser OPDIVO konsentratet for partikler og misfarging. Hetteglasset skal ikke ristes. OPDIVO konsentrat er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul væske. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder småpartikler andre enn noen få gjennomskinnelige til hvite partikler.
- Trekk opp det nødvendige volum av OPDIVO konsentratet med en passende steril sprøyte.

TRINN 2

- Overfør konsentratet til en steril, lufttom glassflaske eller infusjonsbeholder (PVC eller polyolefin).
- Hvis nødvendig, fortynn med påkrevet volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For å forenkle tilberedningen, kan konsentratet også overføres direkte til en ferdigfylt pose som inneholder et passende volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Bland infusjonsvæsken ved forsiktig manuell rotasjon. Skal ikke ristes.

Administrering

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke administreres som en rask intravenøs injeksjon eller bolusinjeksjon.

Administrer OPDIVO infusjonsvæske **intravenøst i løpet av en periode på 30 eller 60 minutter, avhengig av dosen og indikasjonen.**

OPDIVO infusjonsvæske skal ikke infunderes samtidig og i samme infusjonslinje som andre legemidler. Bruk en egen linje for infusjonen.

Bruk et infusjonssett og et in-line, sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom).

OPDIVO infusjonsvæske er forlikelig med:

- PVC-beholdere
- Polyolefin-beholdere
- Glassflasker

- PVC infusjonssett
- In-line filtre med polyetersulfonmembraner med porestørrelse på 0,2 mikrom til 1,2 mikrom

Skyll linjen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning etter avsluttet administrering av nivolumabdosen.

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnet hetteglass

OPDIVO skal **oppbevares i kjøleskap** (2 °C til 8 °C). Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. OPDIVO skal ikke fryses.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved kontrollert romtemperatur opptil 25 °C i rombelysning i opptil 48 timer.

Bruk ikke OPDIVO etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

OPDIVO infusjonsvæske

Kjemisk og fysisk stabilitet for ferdig tilberedt infusjonsvæske er vist å være som følgende (tiden inkluderer administrering):

Tilberedning av infusjonen	Kjemisk og fysisk stabilitet	
	Oppbevaring ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys	Oppbevaring i romtemperatur (≤ 25 °C) og rombelysning.
Ufortynnet eller fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning	30 dager	24 timer (av totalt 30 dagers oppbevaring)
Fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning	7 dager	8 timer (av totalt 7 dagers oppbevaring)

Av mikrobiologiske hensyn skal ferdig tilberedt infusjonsvæske, uavhengig av fortynningsvæske, brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og betingelsene brukers ansvar og skal normalt ikke være lengre enn 7 dager ved 2 °C - 8 °C eller 8 timer (av de totalt 7 oppbevaringsdagene) ved romtemperatur (≤ 25 °C). Aseptisk håndtering skal sikres under tilberedning av infusjonen.

Avfall

Ubrukt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.