

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

OPDIVO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg ta' nivolumab.

Kunnett wiehed tal-4 mL fih 40 mg ta' nivolumab.

Kunnett wiehed tal-10 mL fih 100 mg ta' nivolumab.

Kunnett wiehed tat-12-il mL fih 120 mg ta' nivolumab.

Kunnett wiehed tal-24 mL fih 240 mg ta' nivolumab.

Nivolumab huwa prodott fiċ-ċelloli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż b'teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL tal-konċentrat fih 0.1 mmol (jew 2.5 mg) sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fih ftit frak ħfief. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 6.0 u osmolalità ta' madwar 340 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

OPDIVO bħala monoterapija jew f'tahlita ma' ipilimumab huwa indikat għal trattament ta' melanoma avvanzata (metastatika jew li ma tistax titneħħa bil-kirurgija) fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq.

Relattiva għall-monoterapija ta' nivolumab, zieda fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (*progression-free survival*, PFS) u fis-sopravivenza globali (*overall survival*, OS) għall-kombinazzjoni ta' nivolumab ma' ipilimumab hija stabbilita biss f'pazjenti b'espressjoni baxxa ta' PD-L1 tat-tumur (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Trattament aġġuvanti għal melanoma

OPDIVO bħala monoterapija huwa indikat għal trattament aġġuvanti ta' adulti u adolessenti minn 12-il sena 'l fuq b'melanoma ta' Stadju IIB jew IIC, jew melanoma bl-involvement ta' nodi limfatiċi jew b'marda metastatika li jkunu għaddew minn risezzjoni kompleta (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (NSCLC)

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat għal trattament tal-ewwel linja ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar metastatiku f'adulti li t-tumuri tagħhom m'għandhom l-ebda mutazzjoni EGFR sensitizzanti jew translokazzjoni ALK.

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar u li jkun lokalment avvanzat jew metastatiku wara kimoterapija minn qabel fl-adulti.

Trattament neoagġuvanti ta' NSCLC

OPDIVO flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu huwa indikat ghat-trattament neoagġuvanti ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar li jista' jitneħħa f'riskju għoli ta' rikorrenza li t-tumuri tagħhom għandhom espressjoni ta' PD-L1 $\geq 1\%$ (ara sezzjoni 5.1 għall-kriterji tal-għażla).

Mesoteljoma plewrali malinna (MPM)

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'mesoteljoma plewrali malinna li ma tistax titneħħa.

Karċinoma taċ-ċellola tal-kliewi (Renal cell carcinoma, RCC)

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament ta' karċinoma taċ-ċellola tal-kliewi avvanzata wara trattament preċedenti fl-adulti.

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'riskju intermedju/baxx ta' karċinoma taċ-ċellola tal-kliewi avvanzata (ara sezzjoni 5.1).

OPDIVO flimkien ma' cabozantinib huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċellola tal-kliewi avvanzata (ara sezzjoni 5.1).

Limfoma ta' Hodgkin klassika (*classical Hodgkin lymphoma*, cHL)

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma ta' Hodgkin klassika li reġgħet harget jew refrattarja wara trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (*autologous stem cell transplant*, ASCT) u trattament bi brentuximab vedotin.

Kanċer taċ-ċellola skwamuża tar-ras u tal-għonq (SCCHN, Squamous cell cancer of the head and neck)

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament tal-kanċer rikorrenti jew metastatiku taċ-ċelloli skwamużi tar-ras u tal-għonq f'adulti li jkunu qed javvanzaw fuq jew wara terapija bbażata fuq il-platinu (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma tal-apparat tal-awrina

OPDIVO flimkien ma' cisplatin u gemcitabine huwa indikat ghat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma tal-apparat tal-awrina li ma tistax titneħħa jew metastatika.

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina li ma tistax titneħħa b'mod kirurġiku jew metastatika avvanzata lokalment fl-adulti wara li terapija preċedenti li fiha l-platinu ma tkunx ħadmet.

Trattament agġuvanti ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina

OPDIVO bhala monoterapija huwa indikat ghat-trattament agġuvanti ta' adulti b'karċinoma tal-apparat tal-awrina li tinvadi l-muskoli (MIUC, *muscle invasive urothelial carcinoma*) b'espressjoni taċ-ċelloli tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$, li huma f'riskju għoli ta' rikorrenza wara li ssirilhom risezzjoni radikali tal-MIUC (ara sezzjoni 5.1).

Kanċer kolorettali (CRC) defiċjenti fit-tiswija b'nuqqas ta' qbil (dMMR) jew mikrosatellit b'instabbiltà għolja (MSI-H)

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer kolorettali defiċjenti fit-tiswija b'nuqqas ta' qbil jew mikrosatellit b'instabbiltà għolja fis-sitwazzjonijiet fl-ambjenti li ġejjin:

- trattament tal-ewwel linja ta' kanċer kolorettali li ma jistax jitneħħa jew metastatiku;
- trattament ta' kanċer kolorettali metastatiku wara kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu (OSCC)

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu li ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika b'espressjoni taċ-ċelloli tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$.

OPDIVO flimkien ma' kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu li ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika b'espressjoni taċ-ċelloli tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$.

OPDIVO bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu li ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika wara kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu.

Trattament aġġuvanti ta' kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali (OC jew GEJC)

OPDIVO bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament aġġuvanti ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali li għandhom marda patoloġika residwa wara kimoradjuterapija neo-aġġuvanti preċedenti (ara sezzjoni 5.1).

Adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali (GEJ) jew esofagali

OPDIVO flimkien ma' kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali avvanzata jew metastatika negattiva għall-HER2 li t-tumuri tagħhom jesprimu PD-L1 flimkien ma' punteġġ pożittiv kombinat (CPS) ≥ 5 .

Karċinoma epatoċellulari (HCC, *Hepatocellular carcinoma*)

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab huwa indikat għat-trattament tal-ewwel linja ta' pazjenti adulti b'karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avvanzata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament irid jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba b'esperjenza fil-trattament tal-kanċer.

Ittestjar tal-PD-L1

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għal trattament b'OPDIVO bbażat fuq l-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 għandha tkun ikkonfermata minn test validat (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 5.1).

Ittestjar tal-MSI/MMR

Jekk ikun speċifikat fl-indikazzjoni, l-għażla tal-pazjent għal trattament b'OPDIVO bbażat fuq l-istatus tat-tumur MSI-H/dMMR għandha tkun ivvalutata minn IVD bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma tkunx disponibbli, għandu jintuża test ivvalidat alternattiv (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Požoloġija

OPDIVO bħala monoterapija

Id-doża rrakkomandata ta' OPDIVO hija jew nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn **jew** 480 mg kull 4 ġimghat skont l-indikazzjoni u l-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat f'Tabella 1.

Tabella 1: Doża u żmien ta' infużjoni rakkomandati għal għoti ġol-vini ta' monoterapija b'nivolumab

Indikazzjoni*	Doża u żmien ta' infużjoni rakkomandati
Melanoma (trattament avanzat jew aġġuvanti)	Adulti u adolexxenti (minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg): 240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta jew għal 30 minuta (melanoma aġġuvanti, ara sezzjoni 5.1) Adolexxenti (minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg): 3 mg/kg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 6 mg/kg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Karċinoma taċ-ċelloli tal-kliewi Karċinoma tal-apparat tal-awrina li tinvasi l-muskoli (MIUC, <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>) (trattament aġġuvanti)	240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali (trattament aġġuvanti)	240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 30 minuta għall-ewwel 16-il ġimgha, segwita minn 480 mg kull 4 ġimghat għal 30 minuta
Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar Limfoma ta' Hodgkin Klassika Kanċer taċ-ċelloli skwamużi tar-ras u tal-ġhonq Karċinoma uroteljali Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu	240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta

* Skont l-indikazzjoni tal-monoterapija f'sezzjoni 4.1.

Jekk pazjenti b'melonoma jew RCC, OC, GEJC jew MIUC (trattament aġġuvanti) ikunu jeħtieġu jaqilbu mill-iskeda ta' 240 mg kull ġimghatejn għall-iskeda ta' 480 mg kull 4 ġimghat, l-ewwel doża ta' 480 mg għandha tingħata ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' 240 mg. Bil-maqlub, jekk il-pazjenti jkunu jeħtieġu jaqilbu mill-iskeda ta' 480 mg kull 4 ġimghat għall-iskeda ta' 240 mg kull ġimagħtejn, l-ewwel doża ta' 240 mg għandha tingħata erba' ġimghat wara l-aħħar doża ta' 480 mg.

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab

Melanoma

Fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg, id-doża rrakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab ta' 3 mg/kg mogħti ġol-vina kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dozi. Din imbagħad hija segwita mit-tieni fażi li fiha monoterapija b'nivolumab tingħata ġol-vini b'jew 240 mg kull ġimagħtejn **jew** b'480 mg kull 4 ġimghat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat f'Tabella 2. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 240 mg kull ġimagħtejn; **jew**
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 480 mg kull 4 ġimghat.

Fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg, id-doża rakkomandata hija ta' 1 mg/kg nivolumab flimkien ma' 3 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi. Din imbagħad tiġi segwita mit-tieni fażi li fiha l-monoterapija ta' nivolumab tingħata ġol-vini b'jew 3 mg/kg kull ġimagħtejn **jew** b'6 mg/kg kull 4 ġimghat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ippreżentat f'Tabella 2. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 3 mg/kg kull ġimagħtejn; **jew**
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 6 mg/kg kull 4 ġimghat.

Tabella 2: Doži u żmien ta' infużjoni rakkomandati għal għoti ġol-vini ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal melanoma

	Fażi kombinatorja, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Fażi tal-monoterapija
Nivolumab	Adulti u adolessenti minn 12-il sena 'l fuq: 1 mg/kg għal 30 minuta	Adulti u adolessenti (minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg): 240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta Adolessenti (minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg): 3 mg/kg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 6 mg/kg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Ipilimumab	Adulti u adolessenti minn 12-il sena 'l fuq: 3 mg/kg għal 30 minuta	-

Mesoteljoma plewrali malinna

Id-doża rakkomandata hija ta' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimghat flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimghat. It-trattament jitkompla sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi

Id-doża rakkomandata hija 3 mg/kg nivolumab flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi. Din imbagħad tiġi segwita mit-tieni fażi li fiha l-monoterapija ta' nivolumab tingħata ġol-vini b'jew 240 mg kull ġimagħtejn **jew** b'480 mg kull 4 ġimghat, kif ippreżentat f'Tabella 3. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 240 mg kull ġimagħtejn; jew
- 6 ġimghat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk tintuża 480 mg kull 4 ġimghat.

Tabella 3: Doži u żmien ta' infużjoni rakkomandati għal għoti ġol-vini ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal RCC

	Fażi kombinatorja, kull 3 ġimghat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Fażi tal-monoterapija
Nivolumab	3 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Ipilimumab	1 mg/kg għal 30 minuta	-

Kanċer kolorettali dMMR jew MSI-H

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-ewwel linja ta' CRC dMMR jew MSI-H hija ta' 240 mg ta' nivolumab flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimghat għal massimu ta' 4 dożi, segwita minn l-monoterapija ta' nivolumab mogħtija ġol-vini jew b'240 mg kull ġimagħtejn jew b'480 mg kull 4 ġimghat, kif ippreżentat f'Tabella 4. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta'

nivolumab għandha tingħata 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab. It-trattament b' nivolumab huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Id-doża rakkomandata f'pazjenti li qabel ikunu rċewew kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine għal CRC dMMR jew MSI-H hija ta' 3 mg/kg nivolumab flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi, segwita minn monoterapija ta' nivolumab mogħtija ġol-vini b'240 mg kull ġimgħatejn, kif ipprezentat f'Tabella 4. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab.

Tabella 4: Doži u hinijiet ta' infużjoni rakkomandati għal għoti ġol-vini ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal CRC dMMR jew MSI-H

		Faži kombinata, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Faži tal-monoterapija
Nivolumab	L-ewwel linja	240 mg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimgħat għal 30 minuta
	Wara l-kimoterapija kombinata preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine	3 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta
Ipilimumab		1 mg/kg għal 30 minuta	-

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu

Id-doża rakkomandata hija ta' jew 3 mg/kg nivolumab kull ġimgħatejn jew 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimgħat. Il-trattament huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Karċinoma epatoċellulari

Id-doża rakkomandata hija 1 mg/kg nivolumab flimkien ma' 3 mg/kg ipilimumab mogħtija ġol-vini kull 3 ġimgħat sa mhux aktar minn 4 dożi. Din imbagħad hija segwita minn faži oħra li fiha monoterapija b' nivolumab tingħata ġol-vini b' jew 240 mg kull ġimgħatejn **jew** b'480 mg kull 4 ġimgħat (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2), kif ipprezentat fit-Tabella 5. Il-trattament huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew sa 24 xahar. Għall-fażi tal-monoterapija, l-ewwel doża ta' nivolumab għandha tingħata:

- 3 ġimgħat wara l-aħħar doża tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab jekk jintużaw 240 mg kull ġimgħatejn jew 480 mg kull 4 ġimgħat.

Tabella 5: Doži u hinijiet ta' infużjoni rakkomandati għall-għoti ġol-vini ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal HCC

	Faži kombinatorja, kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli tad-dożaġġ	Faži tal-monoterapija
Nivolumab	1 mg/kg għal 30 minuta	240 mg kull ġimgħatejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimgħat għal 30 minuta
Ipilimumab	3 mg/kg għal 30 minuta	-

OPDIVO flimkien ma' cabozantinib

Karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi

Id-doża rakkomandata hija nivolumab mogħti ġol-vini jew b'240 mg kull ġimgħatejn **jew** 480 mg kull 4 ġimgħat flimkien ma' 40 mg cabozantinib mogħti mill-ħalq kuljum.

Tabella 6: Doži u żmien ta' infużjoni rakkomandati għal għoti ġol-vini ta' nivolumab flimkien ma' għoti orali ta' cabozantinib għal RCC

	Fażi kombinatorja
Nivolumab	240 mg kull ġimagħtejn għal 30 minuta jew 480 mg kull 4 ġimghat għal 60 minuta
Cabozantinib	40 mg darba kuljum

OPDIVO flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar

Id-doża rakkomandata hija ta' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimghat flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab mogħti ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimghat, u kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimghat. Wara t-tlestija ta' 2 ċikli ta' kimoterapija, il-trattament titkompla bi 360 mg nivolumab mogħti ġol-vini kull 3 ġimghat flimkien ma' 1 mg/kg ipilimumab kull 6 ġimghat. Il-trattament huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

OPDIVO flimkien ma' kimoterapija

Trattament neoagġuvanti ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar

Id-doża rakkomandata hija ta' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimghat għal 3 ċikli (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu

Id-doża rakkomandata ta' nivolumab hija ta' 240 mg kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimghat mogħtija ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu (ara sezzjoni 5.1). It-trattament b'nivolumab huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali

Id-doża rakkomandata hija ta' 360 mg nivolumab li tingħata ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu li tingħata kull 3 ġimghat **jew** 240 mg nivolumab li tingħata ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine u platinu li tingħata kull ġimagħtejn (ara sezzjoni 5.1). It-trattament b'nivolumab huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda.

Trattament tal-ewwel linja ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina li ma tistax titneħħa jew metastatika.

Id-doża rakkomandata hija ta' 360 mg nivolumab mogħtija ġol-vini fuq 30 minuta flimkien ma' cisplatin u gemcitabine kull 3 ġimghat għal sa 6 ċikli segwiti minn monoterapija b'nivolumab mogħtija ġol-vini b'240 mg kull ġimagħtejn fuq 30 minuta **jew** b'480 mg kull 4 ġimghat fuq 30 minuta (ara sezzjoni 5.1). It-trattament b'nivolumab huwa rakkomandat sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar mill-ewwel doża, skont liema sseħħ l-ewwel.

Tul tat-trattament

It-trattament b'OPDIVO, bħala monoterapija jew inkella mogħti flimkien ma' ipilimumab jew agenti terapewtiċi oħra, għandu jitkompla diment li jkun osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-trattament ma jibqax ittollerat mill-pazjent (u sa durata massima tat-terapija jekk speċifikata għal indikazzjoni).

Għal trattament agġuvanti, l-itwal trattament li jista' jsir b'OPDIVO huwa 12-il xahar.

Għal OPDIVO flimkien ma' cabozantinib, OPDIVO għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda. Cabozantinib għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) għal cabozantinib.

Ġew osservati risponsi atipici (jiġifieri, żieda inizjali tranżitorja fid-daqs tat-tumur jew leżjonijiet żgħar godda fi żmien l-ewwel fit xhur segwita/i minn çokon fit-tumur). Huwa rakkomandat li jitkompla t-trattament b'nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal pazjenti stabbli klinikament b'evidenza inizjali ta' progressjoni tal-marda sakemm tiġi kkonfermata progressjoni tal-marda.

Mhuwiex irrakkomandat li tiżdied jew titnaqqas id-doża għal OPDIVO bħala monoterapija jew flimkien ma' aġenti terapewtiċi oħra. Ittardjar jew waqfien tad-doża jista' jkun meħtieġ fuq il-bażi tas-sikurezza u t-tollerabilità individwali. Linji gwida għal twaqqif permanenti jew interruzzjoni tad-doži huma deskritti f'Tabella 7. Linji gwida dettaljati għall-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja huma deskritti f'sezzjoni 4.4. Meta nivolumab jingħata flimkien ma' aġenti terapewtiċi oħra, irreferi għall-SmPC ta' dawn l-aġenti terapewtiċi ta' kombinazzjoni oħra fir-rigward tad-dożaġġ.

Tabella 7: Modifiki rrakkomandati tat-trattament għal OPDIVO jew OPDIVO f'kombinazzjoni

Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immunitarja	Severità	Modifika tat-trattament
Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja	Pulmonite ta' Grad 2	Interrompi d-doża(i) sakemm jiġilqu s-sintomi, jiġiebu l-abnormalitajiet radjografiċi u titlesta l-ġestjoni bil-kortikosteroidi
	Pulmonite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf il-trattament b'mod permanenti
Kolite relatata mas-sistema immunitarja	Dijarea jew kolite ta' Grad 2	Interrompi d-doża(i) sakemm jiġilqu s-sintomi u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	Dijarea jew kolite ta' Grad 3	Interrompi d-doża(i) sakemm jiġilqu s-sintomi u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi
	- Monoterapija b'OPDIVO	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Waqqaf il-trattament b'mod permanenti
Epatite relatata mas-sistema immunitarja mingħajr HCC	Dijarea jew kolite ta' Grad 4	Waqqaf għal kollox il-trattament
	Elevazzjoni ta' Grad 2 fl-aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), jew il-bilirubina totali	Interrompi d-doża(i) sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja bażi u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
NOTA: għal pazjenti b'RCC ittrattati b'OPDIVO flimkien ma' cabozantinib, b'żidiet fl-enzimi tal-fwied, ara l-linji gwida tad-dożaġġ wara din it-tabella.	Elevazzjoni ta' Grad 3 jew 4 fl-AST, ALT, jew il-bilirubina totali	Waqqaf il-trattament b'mod permanenti

Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immunitarja	Severità	Modifika tat-trattament
Epatite relatata mas-sistema immunitarja b'HCC	Jekk AST/ALT ikun fil-limiti normali fil-linja baži u jiżdied għal > 3 u ≤ 10 darbiet l-ULN jew AST/ALT fil-linja baži jkun > 1 darba u ≤ 3 darbiet l-ULN u jiżdied għal > 5 u ≤ 10 darbiet l-ULN jew AST/ALT fil-linja baži jkun > 3 darbiet u ≤ 5 darbiet l-ULN u jiżdied għal > 8 u ≤ 10 darbiet l-ULN.	Interrompi d-doża(i) sakemm il-valuri tal-laboratorju jirritornaw għal-linja baži u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi, jekk ikun meħtieġ
	AST/ALT jiżdied għal > 10 darbiet l-ULN jew Bilirubina totali tiżdied għal > 3 darbiet l-ULN	Waqqaf it-trattament b'mod permanenti
Nefrite relatata mal-immunità u disfunzjoni tal-kliewi	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 2 jew 3	Interrompi d-doża(i) sakemm il-kreatinina tirritorna għal-linja baži u jitlesta l-immaniġġjar bil-kortikosteroidi
	Elevazzjoni tal-kreatinina ta' Grad 4	Waqqaf il-trattament b'mod permanenti
Endokrinopatiji relatati mas-sistema immunitarja	Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu, ipofizite ta' Grad 2 jew 3 sintomatiċi Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2 Dijabete ta' Grad 3	Interrompi d-doża(i) sakemm is-sintomi jgħibu u sakemm il-ġestjoni bil-kortikosteroidi (jekk meħtieġa għal sintomi ta' infjammazzjoni akuta) tkun tlestiet. It-trattament għandu jitkompla fil-preżenza ta' terapija ^b ta' sostituzzjoni tal-ormoni diment li ebda sintomu ma jkun preżenti
	Ipotirojdiżmu ta' Grad 4 Ipertirojdiżmu ta' Grad 4 Ipofizite ta' Grad 4 Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 3 jew 4 Dijabete ta' Grad 4	Waqqaf għal kollox il-trattament
Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità	Raxx ta' Grad 3	Żomm id-doża(i) sakemm is-sintomi jirrisolvu rwieħhom u l-ġestjoni b'kortikosteroidi tkun kompluta
	Raxx ta' Grad 4	Waqqaf għal kollox il-trattament
	Sindrome ta' Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) jew nekroliżi epidermali tossika (toxic epidermal necrolysis, TEN)	Waqqaf għalkollox il-trattament (ara sezzjoni 4.4)
Mijokardite relatata mal-immunità	Mijokardite ta' Grad 2	Waqqaf id-doża(i) sakemm jgħaddu s-sintomi u sakemm il-ġestjoni bil-kortikosteroidi tkun lesta ^c
	Mijokardite ta' Grad 3 jew 4	Waqqaf il-trattament b'mod permanenti

Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immunitarja	Severità	Modifika tat-trattament
	Grad 3 (l-ewwel okkorrenza)	Waqqaf id-doża(i)
Reazzjonijiet avversi oħrajn relatati mal-immunità	Grad 4 jew Grad 3 rikorrenti: presistenti Grad 2 jew 3 minkejja t-tibdil fit-trattament; inabbiltà biex id-doża ta' kortikosteroidi titnaqqas għal 10 mg prednisone jew ekwivalenti kuljum	Waqqaf għal kollox il-trattament

Nota: Il-gradji tat-tossicità huma konformi man-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji tat-Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer) Verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- ^a Waqt l-ghoti tat-tieni fażi tat-trattament (monoterapija ta' nivolumab) wara trattament ta' kombinazzjoni, waqqaf il-trattament b'mod permanenti jekk isseħħ dijarea jew kolite ta' Grad 3.
- ^b Rakkomandazzjoni għall-użu ta' terapija ta' sostituzzjoni ormonali hi pprovduta f'sezzjoni 4.4
- ^c Is-sigurtà tal-bidu mill-ġdid ta' nivolumab jew ta' nivolumab f'kombinazzjoni ma' terapija b'ipilimumab f'pazjenti li precedentament esperjenzaw mijokardite relatata mal-immunità mhijiex magħrufa.

OPDIVO bħala monoterapija jew flimkien ma' agenti terapewtiċi oħra għandu jitwaqqaf għalkollox għal:

- Reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 jew rikorrenti ta' Grad 3;
- Reazzjonijiet avversi persistenti ta' Grad 2 jew 3 minkejja l-ġestjoni tagħhom.

Pazjenti ttrattati b'OPDIVO għandhom jingħataw il-kard ta' twissija għall-pazjent u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' OPDIVO (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif).

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab, jekk wiehed mill-agenti jitwaqqaf, l-aġent l-ieħor għandu jitwaqqaf ukoll. Jekk id-dożaġġ jitkompla wara xi dewmien, il-trattament ta' kombinazzjoni jew il-monoterapija ta' OPDIVO jistgħu jitkomplew skont l-evalwazzjoni tal-pazjent individwali.

Meta OPDIVO jingħata flimkien mal-kimoterapija, irreferi għall-SmPC tal-aġenti l-oħra tat-terapija kombinata rigward id-dożaġġ. Jekk jitwaqqaf xi aġent, l-aġenti l-oħra jistgħu jitkomplew. Jekk id-dożaġġ jitkompla wara dewmien, jew it-trattament kombinat, il-monoterapija b'OPDIVO jew il-kimoterapija waħidha jistgħu jitkomplew abbażi tal-evalwazzjoni tal-pazjent individwali.

OPDIVO flimkien ma' cabozantinib f'RCC

Meta OPDIVO jintuża flimkien ma' cabozantinib, il-modifikazzjonijiet fit-trattament ta' hawn fuq fit-Tabella 7 japplikaw ukoll għall-komponent ta' OPDIVO. Barra minn hekk, għal zidiet fl-enzimi tal-fwied, f'pazjenti b'RCC li jiġu ttrattati b'OPDIVO flimkien ma' cabozantinib:

- Jekk l-ALT jew l-AST tkun > 3 darbiet l-ULN iżda ≤ 10 darbiet l-ULN mingħajr bilirubina totali konkurrenti ≥ darbtejn l-ULN, kemm OPDIVO kif ukoll cabozantinib għandhom jiġu rtirati sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jirkupraw għal Gradi 0-1. Tista' tiġi kkunsidrata terapija bil-kortikosteroidi. Jista' jiġi kkunsidrat ir-riesponiment b'medicina waħda jew ir-riesponiment biż-żewġ medicini wara l-irkupru. Jekk isir riesponiment b'cabozantinib, irreferi għall-SmPC ta' cabozantinib.
- Jekk l-ALT jew l-AST tkun > 10 darbiet l-ULN jew > 3 darbiet l-ULN bil-bilirubina totali konkurrenti ≥ darbtejn l-ULN, kemm OPDIVO kif ukoll cabozantinib għandhom jitwaqqfu għalkollox u tista' tiġi kkunsidrata terapija bil-kortikosteroidi.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' OPDIVO fi tfal li għadhom m'għalqux 18-il sena ma' għewx determinati s'issa minbarra fl-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq b'melanoma. Dejta disponibbli bħalissa ta' OPDIVO bħala monoterapija jew flimkien ma' ipilimumab hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.2, 4.8, 5.1 u 5.2.

Anzjani

Ma huwa mehtieg l-ebda agġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Fuq il-bażi tar-riżultati farmakokinetiċi (*pharmacokinetic*, PK) tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ta' ebda agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Dejta minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Fuq il-bażi tar-riżultati PK tal-popolazzjoni, ma hemm bżonn ta' ebda agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Dejta minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi hija limitata wisq sabiex jinstiltu konklużjonijiet għal din il-popolazzjoni. OPDIVO jrid jingħata bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali $> 3 \times \text{ULN}$ u kwalunkwe AST).

Metodu ta' kif għandu jingħata

OPDIVO għandu jingħata biss ġol-vina. Għandu jingħata bħala infużjoni ġol-vini tul perjodu ta' 30 jew 60 minuta skont id-doża (ara t-Tabelli 1, 2, 3, 4 u 5). L-infużjoni trid tingħata permezz ta' filtru fil-pajp, sterili, u li ma jtellax id-deni li f'it li xejn jillega l-proteini b'pori ta' daqs ta' 0.2-1.2 μm .

OPDIVO ma jistax jingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Id-doża totali mehtieġa ta' OPDIVO tista' tiġi infuza direttament bħala soluzzjoni ta' 10 mg/mL jew tista' tiġi dilwita b'soluzzjoni għall-inezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju (ara sezzjoni 6.6).

Meta jingħata flimkien ma' ipilimumab u/jew kimoterapija, OPDIVO għandu jkun l-ewwel li jingħata segwit minn ipilimumab (jekk applikabbli) imbagħad mill-kimoterapija fl-istess ġurnata. Uża boroż u filtri ta' infużjoni separati għal kull infużjoni.

Għal struzzjonijiet dwar it-tnejn u l-ġestjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Valutazzjoni tal-istatus ta' PD-L1

Meta jiġi vvalutat l-istatus ta' PD-L1 tat-tumur, huwa importanti li tintuża metodoloġija vvalidata sew u robusta.

Valutazzjoni tal-istatus MSI/MMR

Meta jiġi vvalutat l-istatus MSI-H u dMMR tat-tumur, huwa importanti li tintuża metodoloġija vvalidata sew u robusta.

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni

Meta ninvolumab jingħata f'kombinazzjoni, irreferi għall-SmPC tal-aġenti l-oħra tat-terapija kombinata qabel il-bidu tat-trattament. Ir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja

sehħew fi frekwenzi oghla meta nivolumab inghata flimkien ma' ipilimumab meta mqabblin ma' nivolumab bhala monoterapija. Sehħew reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni bi frekwenzi simili meta OPDIVO ngħata flimkien ma' cabozantinib meta mqabbel ma' monoterapija b' nivolumab. Għalhekk, il-gwida ta' hawn taht għal reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni tapplika għall-komponent ta' OPDIVO tal-kombinazzjoni, hlief fejn innutat b' mod speċifiku. Hafna mir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja tjiebu jew issolvew b' ġestjoni xierqa, inkluż il-bidu tal-kortikosteroidi u modifiki tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni li jaffettwaw aktar minn sistema tal-ġisem waħda jistgħu jsehħu b' mod simultanju.

Kienu rappurtati wkoll reazzjonijiet avversi kardijaċi u pulmonari inkluż emboliżmu pulmonari b' terapija kkombinata. Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal reazzjonijiet pulmonari u kardijaċi avversi kontinwament, kif ukoll għal sinjali kliniċi, sintomi u anormalitajiet tal-laboratorju indikattivi ta' disturbi fl-elettroliti u deidrazzjoni qabel jew b' mod peridiku matul il-trattament. Nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandu jitwaqqaf għal kollox għal reazzjonijiet avversi ta' theddida tal-ħajja jew reazzjonijiet avversi rikorrenti severi tal-qalb jew pulmonari (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati kontinwament (tal-anqas sa 5 xhur wara l-aħħar doża) peress li b' nivolumab jew b' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab tista' sseħħ reazzjoni avversa fi kwalunkwe hin matul jew wara li titwaqqaf it-terapija.

Għal reazzjonijiet avversi suspettati marbuta mal-immunità, valutazzjoni xierqa għandha ssir sabiex tikkonferma l-etjoloġija jew kawżi oħra jiġu esklużi. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab m'għandhomx jingħataw u għandhom jingħataw kortikosteroidi. Jekk tintuża l-immunosuppressjoni b' kortikosteroidi sabiex tiġi ktrattamentta reazzjoni avversa, malli jidher titjib għandu jinbada tnaqqis gradwali tad-doża mifruq fuq minimu ta' xahar. Tnaqqis mgħaġġel wisq tad-doża jista' jwassal għal aggravar jew rikorrenza tar-reazzjoni avversa. Jekk minkejja l-użu tal-kortikosteroidi jkun hemm aggravar jew ma jsir ebda titjib, għandha tiżdied terapija immunosuppressiva mhux bil-kortikosteroidi.

F'pazjenti b' marda awtoimmuni (AID) eżistenti minn qabel, *data* minn studji ta' osservazzjoni tissuggerixxi li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema immuni wara terapija b' inibitur tal-punt ta' kontroll immuni jista' jiżdied meta mqabbel mar-riskju f'pazjenti mingħajr AID eżistenti minn qabel. Barra minn hekk, aggravar tal-AID sottostanti kien frekwenti, iżda fil-maġġoranza tal-każijiet kien hafif u seta' jiġi mmanigġjat.

Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab m'għandhomx jitkomplew meta l-pazjent ikun għadu qed jingħata doża immunosuppressiva ta' kortikosteroidi jew terapija immunosuppressiva oħra. Għandhom jintużaw antibijotiċi profilattiċi sabiex jiġu evitati infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti li jkunu qed jingħataw terapija immunosuppressiva.

Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu għal kollox għal kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mal-immunità li tirrikorri u għal kwalunkwe reazzjoni avversa relatata mal-immunità li huma ta' theddida għall-ħajja.

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

B' monoterapija ta' Nivolumab jew b' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab giet osservata pulmonite severa jew marda interstizjali severa tal-pulmun, li jinkludu każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pulmonite bħal bidliet radjografiċi (eż., opacitajiet fokali tal-"ground glass", filtrati irregolari), dispnea, u nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti. Etjoloġiji infettużi u dawk relatati mal-mard għandhom jiġu eliminati.

Għal pulmonite ta' Grad 3 jew 4, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b' mod permanenti u l-kortikosteroidi għandhom jinbdew b' doża ta' 2 sa 4 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal pulmonite (sintomatika) tal-Grad 2, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu u l-kortikosteroidi għandhom jibdw f'doża ta' 1 mg/kg/kuljum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jistgħu jtkomplew wara taper ta' kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jkun hemm ebda titjib minkejja li jibdw jingħataw il-kortikosteroidi, id-doża ta' kortikosteroidi għandha tiżdied għal bejn 2 sa 4 mg/kg/kuljum ta' ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu għal kollox.

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

Dijarea jew kolite severa ġew osservati b'monoterapija ta' Nivolumab jew b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal dijarea u għal sintomi addizzjonali ta' kolite, bħal uġiġħ addominali u mukus jew demm fl-ippurgar. Infezzjoni/riattivazzjoni tač-čitomegalovirus (CMV) kienet irrappurtata f'pazjenti b'kolite relatata mas-sistema immunitarja li tirreżisti l-kortikosteroidi. Etjoloġiji infettivi u oħrajn tad-dijarea għandhom jiġu esklużi, għalhekk għandhom isiru testijiet tal-laboratorju xierqa u eżamijiet addizzjonali. Jekk id-dijanżosi tal-kolite relatata mas-sistema immunitarja li tirreżisti l-kortikosteroidi hija kkonfermata, għandha tiġi kkunsidrata ž-žieda ta' agent immunosoppressiv alternattiv fit-terapija tal-kortikosteroidi, jew is-sostituzzjoni tat-terapija tal-kortikosteroidi.

Għal dijarea jew kolite tal-Grad 4, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti, u għandhom jinbdew kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Monoterapija ta' Nivolumab għandha titwaqqaf għal dijarea jew kolite tal-Grad 3, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, il-monoterapija ta' Nivolumab tista' terġa' titkompla wara li d-doża tal-kortikosteroid titnaqqas gradwalment. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, il-monoterapija ta' Nivolumab għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Dijarea jew kolite tal-Grad 3 osservati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jeħtieġu twaqqif permanenti tat-trattament u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Għal dijarea jew kolite tal-Grad 2, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu. Dijarea jew kolite persistenti għandha tiġi ġestita b'kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jistgħu jerġgħu jinbdew wara li d-doża tal-kortikosteroid tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroid għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

Epatite relatata mas-sistema immuni

Ġiet osservata epatite severa b'monoterapija ta' nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' epatite bħal žieda fit-transaminasi u fil-bilirubina totali. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji infettivi u etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal transaminasi tal-Grad 3 jew 4 jew žieda fil-bilirubina totali, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti, u għandhom jinbdew kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Għal transaminasi tal-Grad 2 jew žieda fil-bilirubina totali, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu. Židiet persistenti f'dawn valuri tal-laboratorju għandhom jiġu ġestiti bil-kortikosteroidi f'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jistgħu jerġgħu jinbdew wara li d-doża tal-kortikosteroid tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Jekk ikun hemm deterjorament jew ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja li jkunu nbdew il-kortikosteroidi, id-doża tal-

kortikosteroid għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone u nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

Nefrite jew disfunzjoni renali relatata mas-sistema immuni

Ġew osservati nefrite severa u disfunzjoni renali b'trattament monoterapewtiku jew b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' nefrite jew disfunzjoni renali. Ħafna mill-pazjenti jipprezentaw b'żidiet asintomatiċi fil-kreatinina fis-serum. Għandhom jiġu esklużi etjoloġiji relatati mal-marda.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina fis-serum ta' Grad 4, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti, u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone.

Għal elevazzjoni tal-kreatinina fis-serum ta' Grad 2 jew 3, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jiġu interrotti u għandhom jinbdew il-kortikosteroidi b'doża ta' 0.5 sa 1 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone. Malli jidher titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandu jittkompla wara tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Jekk ikun hemm aggravar jew ma jseħh ebda titjib minkejja li jinbdew il-kortikosteroidi, id-doża tal-kortikosteroidi għandha tiżdied għal 1 sa 2 mg/kg/jum ta' ekwivalenti għall-methylprednisolone u nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

Endokrinopatiji severi, inkluż ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja), ipofiziċi (inkluż ipopitwitarizmu), dijabete mellitus, u ketoacidożi diabetika ġew osservati b'monoterapija b'nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' endokrinopatiji u għal ipergliċemija u għal bidliet fil-funzjoni tat-tirojda (fil-bidu tat-trattament, perjodikament waqt it-trattament, u kif indikat abbażi tal-evalwazzjoni klinika). Il-pazjenti jistgħu juru għeja, uġiġħ ta' ras, bidliet fl-istat mentali, uġiġħ addominali, movimenti tal-imsaren mhux tas-soltu, u pressjoni baxxa jew sintomi mhux speċifiċi li jistgħu jixbhu kawżi oħra bħal metastasi tal-moħħ jew mard fl-isfond. Għajr meta etjoloġija alternattiva tkun ġiet identifikata, sinjali jew sintomi ta' endokrinopatiji għandhom jiġu kkunsidrati relatati mas-sistema immuni.

Għal ipotiroidiżmu sintomatiku, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni tat-tirojda skont kif ikun meħtieġ. Għal ipertiroidiżmu sintomatiku, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu u għandha tinbeda trattament antitirojda kif meħtieġ. Jekk ikun hemm sospett ta' infjammazzjoni akuta tat-tirojda għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti ta' kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jistgħu jerġgħu jinbdew wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tat-tirojda għandu jittkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni. Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal ipertiroidiżmu jew ipotiroidiżmu ta' theddida għall-ħajja.

Għal insuffiċjenza adrenali sintomatika ta' Grad 2, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu, u għandha tinbeda sostituzzjoni fiżjoloġika tal-kortikosteroidi skont kif ikun meħtieġ. Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal insuffiċjenza adrenali severa (Grad 3) jew ta' theddida għal ħajja (Grad 4). Il-monitoraġġ tal-funzjoni adrenali u tal-livelli tal-ormoni għandu jittkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-kortikosteroidi.

Għal ipofiziċi sintomatika ta' Grad 2 jew 3, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-ormoni skont kif ikun meħtieġ. Jekk ikun hemm sospett ta' infjammazzjoni akuta tal-glandola pitwitarja għandu jiġi kkunsidrat l-ghoti

ta' kortikosteroidi f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/kuljum f'ekwivalenti ta' methylprednisolone. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jista' jerga' jinbeda wara li d-doża tal-kortikosteroidi titnaqqas gradwalment, jekk ikun hemm bżonn. Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal ipofizite ta' theddida għal haġja (Grad 4). Il-monitoraġġ tal-funzjoni pitwitarja u tal-livelli tal-ormoni għandu jtkompla biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-ormoni.

Għal dijabete sintomatika, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu, u għandha tinbeda sostituzzjoni tal-insulina skont kif ikun meħtieġ. Il-monitoraġġ taz-zokkor fid-demem għandu jkompli biex jiġi żgurat li tkun qed tintuża s-sostituzzjoni xierqa tal-insulina. Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu għalkollox fil-każ ta' dijabete ta' periklu għall-haġja.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità

Raxx sever ġie osservat b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jew, inqas komuni, b'nivolumab bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8). Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab m'għandhomx jingħataw f'każ ta' raxx ta' Grad 3 u mwaqqaf f'każ ta' raxx ta' Grad 4. Raxx sever għandu jiġi ġestit b'kortikosteroidi ta' doża għolja f'doża ta' 1 sa 2 mg/kg/jum ekwivalenti ta' methylprednisolone.

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN b'uħud minnhom b'riżultat fatali. Jekk jidhru sintomi jew sinjali ta' SJS jew TEN, it-trattament b'nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi riferut għal unità speċjalizzata għall-valutazzjoni u t-trattament. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab, huwa rrakkomandat it-twaqqif permanenti tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Kawtela għandha tintuża meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' nivolumab f'pazjent li fil-passat kellu reazzjoni avversa tal-ġilda li kienet ta' theddida għall-haġja u li kien fuq trattament b'użu ta' sustanzi antikanċerogeni immunostimulatorji oħrajn.

Reazzjonijiet avversi oħra relatati mas-sistema immuni

Ir-reazzjonijiet avversi relatati mal-immunità li ġejjin kienu rrapportati f'inqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b' monoterapija ta' Nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab fi provi kliniċi f'doži differenti u tipi ta' tumur: pankreatite, uveite, demajelinazzjoni, newropatija awtoimmuni (li tinkludi paresi tan-nerv tal-wiċċ u abducens), sindrome ta' Guillain-Barré, mijastenija gravis, sindrome mijasteniku, meningite asettika, enċefalite, gastrite, sarkojođi, duwodenite, mijożite, mijokardite, rabdomijolizi u majelite. Ġew irrappurtati każijiet ta' sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, ta' ipoparatiroidiżmu, u ta' ċistite mhux infettiva wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Għal reazzjonijiet avversi suspettati li huma relatati mas-sistema immuni, għandha ssir evalwazzjoni adegwata biex tiġi konfermata l-etjoloġija jew jiġu esklużi kawżi oħra. Abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu u jingħataw kortikosteroidi. Meta jkun hemm titjib, nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jistgħu jerġgħu jinbdew wara li d-doża tal-kortikosteroidi tiġi mnaqqsa gradwalment. Nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti fil-każ ta' kwalunkwe reazzjoni avversa severa relatata mas-sistema immuni li terġa titfaċċa u għal kwalunkwe reazzjoni avversa ta' periklu għall-haġja relatata mas-sistema immuni.

F'nivolumab jew f'nivolumab flimkien ma' ipilimumab, ġew irrappurtati każijiet ta' mijotossicità (mijożite, mijokardite, u rabdomijoloži), b'xi whud b'riżultat fatali. Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi ta' mijotossicità, għandu jiġi implimentat monitoraġġ mill-qrib, u l-pazjent għandu jiġi rreferut għal speċjalista għal valutazzjoni u trattament mingħajr dewmien. Abbażi tas-severità tal-mijotossicità, nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jitwaqqaf jew jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2), u għandha tinbeda trattament xierqa.

Id-dijanjozi tal-mijokardite teħtieġ indiċi għoli ta' suspett. Pazjenti b'sintomi kardijaċi jew b'sintomi kardjo-pulmonari għandhom jiġu evalwati għal mijokardite potenzjali. Jekk ikun hemm suspett ta'

mijokardite, għandha ssir inizjazzjoni minnufih ta' doża għolja ta' steroidi (prednisone 1 sa 2 mg/kg/kuljum jew methylprednisolone 1 sa 2 mg/kg/kuljum) u għandha tinbeda konsultazzjoni kardjoloġika minnufih b'workup dijanjostiku skont il-linji gwida kliniċi attwali. Ladarba tiġi stabbilita dijanjożi ta' mijokardite, nivolumab jew nivolumab f'kombinazzjoni ma' ipilimumab għandhom jitwaqqfu jew għandhom jitwaqqfu għal kollox (ara sezzjoni 4.2).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fuq is-suq ġie rrapportat ir-rifjut ta' trapjant ta' organu solidu f'pazjenti ttrattati b'inibituri ta' PD-1. Il-trattament b'nivolumab tista' żżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jkunu rċevew trapjant ta' organu solidu. F'dawn il-pazjenti għandu jitqies il-benefiċċju tat-trattament b'nivolumab meta mqabbel mar-riskju ta' rifjut possibbli ta' organu.

Limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH) ġiet osservata b'nivolumab bħala monoterapija u nivolumab flimkien ma' ipilimumab. Għandha tingħata attenzjoni meta nivolumab jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' ipilimumab. Jekk tiġi kkonfermata HLH, l-għoti ta' nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għal HLH.

Reazzjonijiet ta' infużjoni

Reazzjonijiet severi ta' infużjoni ġew rrapportati fil-provi kliniċi ta' nivolumab jew ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni severa jew ta' theddida għal hajja tal-infuzjoni, l-infuzjoni ta' nivolumab jew ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab għandha titwaqqaf u terapija medika xierqa mogħtijha. Pazjenti b'reazzjoni ta' infużjoni hafifa jew moderata jistgħu jirċievew nivolumab jew nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab b'monitoraġġ mill-qrib u użu ta' premedikazzjoni skont il-linji gwida lokali dwar it-trattament għal profilassi tar-reazzjonijiet tal-infuzjoni.

Prekawzjonijiet speċifiċi għall-mard

Melanoma avanzata

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , b'metastasi attivi fil-moħħ jew b'metastasi leptomeningeali, b'mard awtoimmuni, u pazjenti li kienu qegħdin jirċievew immunosuppressanti sistemiċi qabel ma dahlu fl-istudju ġew esklużi mill-provi kliniċi pivotali ta' nivolumab jew ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Pazjenti b'melanoma okulari/uveali kienu esklużi mill-provi kliniċi pivotali tal-melanoma. Barra minn hekk, f'CA209037 ġew esklużi pazjenti li kellhom reazzjoni avversa tal-Grad 4 li kienet relatata ma' terapija anti-CTLA-4 (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni tal-linja bażi 2, b'metastasi leptomeningeali ktrattamentta, b'melanoma okulari/uveali, b'marda awtoimmuni u pazjenti li kellhom reazzjoni avversa ta' Grad 3-4 li kienet relatata ma' terapija kontra CTLA-4 preċedenti ġew inkluzi fl-istudju CA209172 (ara sezzjoni 5.1). Fin nuqqas ta' tagħrif għal pazjenti li kienu qegħdin jirċievu immunosuppressanti sistemiċi qabel id-dhul fl-istudju, u għal pazjenti b'metastasi attiva tal-moħħ jew leptomeningeali, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Fir-rigward tal-monoterapija ta' nivolumab, zieda fil-PFS għall-kombinazzjoni ta' nivolumab ma' ipilimumab hija stabbilita biss f'pazjenti b'espressjoni baxxa ta' PD-L1 tat-tumur. It-titjib fl-OS kien simili bejn nivolumab flimkien ma' ipilimumab u monoterapija ta' nivolumab f'pazjenti b'espressjoni għolja ta' PD-L1 tat-tumur (PD-L1 $\geq 1\%$). Qabel jinbeda t-trattament ta' kombinazzjoni, it-tobba huma avżati biex jevawlaw bir-reqqa l-karatteristiċi tal-pazjent u tat-tumur individwali, filwaqt li jitqiesu l-benefiċċji u t-tossicità osservati tal-kombinazzjoni relattiva tal-monoterapija ta' Nivolumab (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

L-użu ta' nivolumab f'pazjenti b'melanoma b'mard li qed jgħanna malajr

It-tobba għandhom jikkunsidraw l-effett tal-bidu mdewwem qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'mard li qed jgħanna malajr (ara sezzjoni 5.1):

Trattament aġġuvanti ta' melanoma

Ma hemm ebda dejta dwar trattament aġġuvanti f'pazjenti b'melanoma bil-fatturi ta' riskju li ġejjin (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1):

- pazjenti b'marda awtoimmuni preċedenti, u bi kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku b'jew kortikosteroidi (≥ 10 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) jew b'medikazzjonijiet immunosuppressivi oħrajn,
- pazjenti b'terapija preċedenti għal melanoma (għajr pazjenti b'kirurgija, radjoterapija aġġuvanti wara risezzjoni newrokirurgika għal leżjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali, u interferon aġġuvanti preċedenti mwettqa ≥ 6 xhur qabel ir-randomizzazzjoni),
- pazjenti ttrattati b'terapija preċedenti b'antikorp anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, jew anti CTLA-4 (inkluż ipilimumab jew kwalunkwe antikorp ieħor jew medicina li speċifikament timmira l-ko-stimulazzjoni ta' ċellola T jew passagġi checkpoint),
- individwi li għandhom inqas minn 18-il sena.

Fin-nuqqas ta' dejta, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar

Trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC

Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, marda interstizjali tal-pulmun sintomatika, kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu l-immunosuppressjoni sistemika, metastasi fil-moħħ attiva (mhux ittrattata), li rċievew trattament sistemiku preċedenti għal marda avanzata, jew li kellhom mutazzjonijiet EGFR sensitizzanti jew translokazzjonijiet ALK ġew esklużi mill-prova pivotali fit-trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Hemm dejta limitata disponibbli f'pazjenti anzjani (≥ 75 sena) (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija għandu jintuża b'kawtela wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Trattament ta' NSCLC wara kimoterapija preċedenti

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , b'metastasi attiva fil-moħħ jew b'mard awtoimmuni, mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, u pazjenti li kienu qegħdin jirċievu immunosuppressanti sistemici qabel ma dahlu fl-istudju ġew esklużi mill-provi kliniċi pivotali ta' NSCLC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni tal-linja bażi ta' 2 ġew inklużi fl-istudju CA209171 (ara sezzjoni 5.1). Fl-assenza ta' data, għal pazjenti b'marda awtoimmuni, mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, b'metastasi attiva fil-moħħ, u pazjenti li kienu qegħdin jirċievu immunosuppressanti sistemici qabel ma dahlu fl-istudju, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

It-tobba għandhom jikkunsidraw l-effett tal-bidu mdewwem ta' nivolumab qabel jibdwew il-trattament f'pazjenti b'karatteristiċi pronjostiċi ifqar u/jew b'mard aggressiv. F'NSCLC mhux skawmuż, ġie osservat numru oġġla ta' mwiet fi żmien 3 xhur f'nivolumab meta mqabbel ma' docetaxel. Fatturi assoċjati ma' mwiet bikrija kienu fatturi pronjostiċi ifqar u/jew mard aggressiv flimkien ma' espressjoni PD-L1 baxxa jew ta' mingħajr tumor (ara sezzjoni 5.1).

Trattament neoagġuvanti ta' NSCLC

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , mard awtoimmuni attiv, mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu l-immunosoppressjoni sistemika, mard li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, li rċievew trattament preċedenti kontra l-kanċer għal mard li jitneħħa, jew li kellhom mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK magħrufa ġew esklużi mill-prova pivotali fit-trattament neoagġuvanti ta' NSCLC li jitneħħa (ara sezzjoni 5.1). Fin-nuqqas ta' data, nivolumab flimkien ma' kimoterapija għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Mesoteljoma plewrali malinna

Pazjenti b'mesoteljoma peritoneali primittiva, perikardijaka, tat-testikoli, jew vaġinali tunica, mard interstizjali tal-pulmun, mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, u metastasi fil-moħħ (sakemm ma titneħħiex b'mod kirurgiku jew tiġi ktrattamentta b'radjoterapija stereotassika u l-ebda evoluzzjoni fi żmien 3 xhur qabel l-inklużjoni fl-

istudju) ġew esklużi mill-prova pivotali fil-trattament tal-ewwel linja ta' MPM (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' dejta, nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Karċinoma taċ-ċellola tal-kliewi

Nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab

Pazjenti bi kwalunkwe storja ta' metastasi fil-moħħ konkorrenti, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu l-immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-provi kliniċi ta' nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' tagħrif, nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Nivolumab flimkien ma' cabozantinib

Pazjenti bi kwalunkwe metastasi attiva fil-moħħ, marda awtoimmuni jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-provi kliniċi ta' nivolumab flimkien ma' cabozantinib (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas tad-dejta, nivolumab flimkien ma' cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Meta nivolumab jingħata ma' cabozantinib, ġew irrappurtati frekwenzi oġhla ta' żidiet fl-ALT u fl-AST ta' Gradi 3 u 4 meta mqabbel ma' monoterapija b'nivolumab f'pazjenti b'RCC avvanzata (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu mmonitorjati l-enzimi tal-fwied qabel il-bidu ta' u perijodikament matul il-trattament. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida tal-ġestjoni medika għaž-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC għal cabozantinib).

Limfoma ta' Hodgkin klassika

Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv u mard pulmonari interstizjali sintomatiku kienu esklużi mill-provi kliniċi tas-cHL (ara sezzjoni 5.1). F'nuqqas ta' dejta, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kumplikazzjonijiet ta' trapjant alloġeniku b'ċelluli staminali ematopojetici (Haematopoietic stem cell transplant, HSCT) fil-limfoma ta' Hodgkin klassika

Ġew osservati każijiet tal-marda "graft-versus-host" (*acute graft-versus-host-disease*, GVHD) u mortalità relatata mat-trapjant (*transplant related mortality*, TRM) mis-segwitu tal-pazjenti b'cHL li sarilhom HSCT alloġeniku wara esponiment preċedenti għal nivolumab. Il-benefiċċji potenzjali tal-HSCT u r-riskju ikbar possibbli ta' kumplikazzjonijiet relatati mat-trapjant għandhom jiġu kkunsidrati b'attenzjoni fuq bażi ta' każ b'każ (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab wara HSCT alloġeneika, GVHD b'feġġa rapida u severa, uħud b'riżultat fatali ġew irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq. Il-trattament b'nivolumab tista' żżid ir-riskju ta' GVHD severa u mewta f'pazjenti li kellhom HSCT alloġeneika preċedenti, prinċipalment f'dawk bi storja preċedenti ta' GVHD. Il-benefiċċju tat-trattament b'nivolumab meta mqabbla mar-riskju possibbli għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Kanċer tar-ras u tal-għonq

Il-pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ≥ 2 , b'metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attivi, b'mard awtoimmuni attiv, b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika jew b'karċinoma tan-nasofaringi jew tal-glandoli tal-bżieq bħala s-siti primarji tat-tumur ġew esklużi mill-prova klinika SCCHN (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' data, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

It-tobba għandhom jikkunsidraw l-effett tal-bidu mdewwem qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'karatteristiċi pronjoſtiċi ifqar u/jew b'mard aggressiv. Fil-kanċer tar-ras u tal-għonq, ġie osservat numru oġhla ta' mwiet fi żmien 3 xhur b'nivolumab meta mqabbel ma' docetaxel. Fatturi assoċjati

ma' mwiet bikrija kienu status tal-prestazzjoni ECOG, mard li javvanza malajr fuq terapija tal-platinu preċedenti jew piż tat-tumur għoli.

Karċinoma tal-apparat tal-awrina

Trattament ta' karċinoma avvanzata tal-apparat tal-awrina

Il-pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ≥ 2 , b'metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attivi, b'mard awtoimmuni attiv, jew b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-provi kliniċi tal-karċinoma tal-apparat tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Trattament aġġuvanti ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina

Il-pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ≥ 2 (ħlief il-pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ta' 2 li ma rċievwx kimoterapija neo-aġġuvanti bbażata fuq cisplatin u li huma meqjusa ineligibbli għal kimoterapija aġġuvanti b'cisplatin), b'evidenza ta' mard wara l-kirurgija, b'mard awtoimmuni attiv, jew b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-prova klinika tat-trattament aġġuvanti ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/tar-riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Kanċer kolorettali dMMR jew MSI-H

Pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni tal-linja bażi ta' ≥ 2 , metastasi fil-moħħ attiva jew metastasi leptomeningeali, mard awtoimmuni attiv jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-prova klinika f'CRC metastatiku dMMR jew MSI-H (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab flimkien ma' ipilimumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu

Trattament tal-ewwel linja ta' OSCC

Il-pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ≥ 2 , b'kwalunkwe storja medika ta' metastasi fil-moħħ fl-istess żmien, b'mard awtoimmuni attiv, b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika, jew li jinsabu f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm jew fistula minħabba l-invażjoni evidenti tat-tumur fl-organi biswit it-tumur esofagali ġew esklużi mill-prova klinika dwar OSCC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab flimkien ma' ipilimumab jew kimoterapija għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Fil-prova ta' OSCC tal-ewwel linja, ġie osservat numru oġġla ta' mwiet fi żmien 4 xhur b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel mal-kimoterapija. It-tobba għandhom jikkunsidraw il-bidu mdewwem tal-effett ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'karatteristiċi pronjoſtiċi iktar baxxi u/jew b'mard aggressiv (ara sezzjoni 5.1)

Trattament ta' OSCC wara kimoterapija preċedenti tal-ewwel linja

Il-maġġoranza tad-*data* klinika disponibbli fil-karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu hija f'pazjenti ta' oriġini Asjatika (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ b'punteġġ ta' prestazzjoni tal-linja bażi ≥ 2 , li kienu sintomatiċi jew kienu jeħtieġu trattament, invażjoni apparenti tat-tumur f'organi li jinsabu biswit l-esofagu (eż. l-aorta jew l-apparat respiratorju), mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju kliniku f'OSCC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

It-tobba għandhom jikkunsidraw l-effett tal-bidu mdewwem ta' nivolumab qabel jibdew it-trattament f'pazjenti b'OSCC. Numru oġġla ta' mwiet fi żmien 2.5 xhur wara r-randomizzazzjoni ġie osservat b'nivolumab meta mqabbel mal-kimoterapija. Ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma' mwiet bikrija (ara sezzjoni 5.1).

Trattament agġuvanti ta' kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali

Pazjenti b'punteġġ ta' prestazzjoni fil-linja bażi ta' ≥ 2 , li ma rċivewx kimoradjuterapija (CRT) fil-istess ħin qabel il-kirurgija, b'marda li tista' titneħħa ta' stadju IV, marda awtoimmuni attiva jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, ġew esklużi mill-istudju kliniku fil-kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

Adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali

Pazjenti li kellhom punteġġ tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' ≥ 2 , metastasi fis-sistema nervuża ċentrali mhux ittrattata, marda awtoimmuni attiva, magħrufa jew suspettata, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju kliniku f'adenokarċinoma gastrika, GEJ jew esofagali (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Fin-nuqqas ta' *dejta*, nivolumab flimkien ma' kimoterapija għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

L-Istudju CA209649 eskluđa pazjenti bi status pożittiv għall-HER2 magħruf. Pazjenti bi status mhux determinat thallew fl-istudju u kienu jirrappreżentaw 40.3 % tal-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma epatoċellulari

Pazjenti li kellhom punteġġ tal-prestazzjoni tal-ECOG ≥ 2 , trapijant tal-fwied preċedenti, mard tal-fwied Child-Pugh C, storja ta' metastasi fil-moħħ konkorrenti, storja ta' enċefalopatija epatika (fi żmien 12-il xahar mir-randomizzazzjoni), axxite klinikament sinifikanti, infezzjoni bl-HIV, jew koinfezzjoni attiva bil-virus tal-epatite B (HBV) u l-virus tal-epatite C (HCV) jew HBV u l-virus tal-epatite D (HDV), mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju kliniku f'HCC (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Hemm *data* limitata disponibbli f'pazjenti b'HCC b'Child-Pugh B. Fin-nuqqas ta' *data*, nivolumab flimkien ma' ipilimumab segwit b'nivolumab għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-popolazzjonijiet wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju potenzjali fuq bażi individwali.

F'HCC, ġie osservat numru oġġla ta' mwiet fi żmien 6 xhur b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel ma' lenvatinib jew sorafenib. Riskju oġġla ta' mewt jista' jkun assoċjat ma' karatteristiċi pronjoſtiċi ifqar. It-tobba għandhom iqisu dan ir-riskju qabel ma jibdeu it-trattament b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'pazjenti b'karatteristiċi pronjoſtiċi ifqar.

Pazjenti b'dieta tas-sodium ikkontrollata

Kull mL ta' dan il-prodott mediċinali fih 0.1 mmol (jew 2.5 mg) sodium. Dan il-prodott mediċinali fih 10 mg sodium f'kull kunjett ta' 4 mL, 25 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mL, 30 mg sodium f'kull kunjett ta' 12-il mL jew 60 mg sodium f'kull kunjett ta' 24 mL, ekwivalenti għal 0.5 %, 1.25 %, 1.5 % jew 3 % rispettivament tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. It-teħid ta' sodium jista' jvarja f'każ li jintuża sodium chloride għall-passi tad-dilwizzjoni.

Kard ta' twissija għall-pazjent

Dawk it-tobba kollha li jordnaw OPDIVO għandhom ikunu familjari mal-informazzjoni għat-tobba u mal-linji gwida għall-ġhoti. Dak li jordna l-mediċina għandu jiddiskuti r-riskji ta' trattament b'OPDIVO mal-pazjent. Il-pazjent sejjegħ jgħi pprovdut bil-kard ta' twissija għall-pazjent ma' kull riċetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Nivolumab huwa antikorp monoklonali uman, konsegwentement studji ta' interazzjoni farmakokinetika ma sarux. Peress li l-antikorpi monoklonali mħumiex metabolizzati minn enzimi taċ-ċitokroma P450 (CYP) jew enzimi oħrajn li jimmetabolizzaw il-mediċini, l-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' dawn l-enzimi minn prodotti mediċinali koamministrati oħrajn mhix antiċipata li jaffettwa l-farmakokinetika ta' nivolumab.

Forom oħra ta' interazzjoni

Immunosuppressjoni sistemika

L-użu ta' kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn fil-linja bażi, qabel ma jinbeda nivolumab, għandu jiġi evitat minħabba l-interferenza potenzjali tagħhom mal-attività farmakodinamika. Madankollu, kortikosteroidi sistemici u immunosuppressanti oħrajn jistgħu jintużaw wara li jkun inbeda nivolumab għal trattament ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni. Ir-riżultati preliminari juru li l-immunosuppressjoni sistemika wara li jinbeda t-trattament b' nivolumab ma jidhrux li jxekklu r-rispons fuq nivolumab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *dejta* dwar l-użu ta' nivolumab f'nisa tqal. Studji fl-animalli wrew effett tossiku fuq it-tossicità embrijo-fetali (ara sezzjoni 5.3). Huwa magħruf li l-IgG4 umana taqsa l-barriera tal-plaċenta u nivolumab huwa IgG4; għaldaqstant, nivolumab għandu l-potenzjal li jiġi trasmess mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Nivolumab mhuwiex irrakkomandat matul it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju kliniku ma jisboqx ir-riskju potenzjali. Kontraċezzjoni effettiva għandha tintuża għal tal-anqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' nivolumab.

Treddigh

Mhux magħruf jekk nivolumab jiġi eliminati mal-halib tas-sider. Minħabba li bosta prodotti mediċinali, inkluż antikorpi, jistgħu jiġu eliminati fil-halib tal-bniedem, riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b' nivolumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' trddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji li jevalwaw l-effett ta' nivolumab fuq il-fertilità. B'hekk, mhuwiex magħruf l-effett ta' nivolumab fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Nivolumab jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minħabba r-reazzjonijiet avversi potenzjali bħal għeja (ara sezzjoni 4.8), il-pazjenti għandhom jiġu mwissijin sabiex isuqu jew ihaddmu magni bil-galbu sakemm ikunu ċerti li nivolumab ma jaffettwahomx hażin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Nivolumab bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.2)

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fis-sett ta' *dejta* kondiviż ta' nivolumab bħala monoterapija fit-tipi ta' tumuri (n = 4 646) b'segwitu minimu li jvarja minn 2.3 sa 28 xhur, l-iktar reazzjonijiet avversi spissi ($\geq 10\%$) kienu għeja (44%), uġigh muskoluskelettriku (28%), dijarea (26%), raxx (24%), sogħla (22%), nawsja (22%), ħakk (19%), nuqqas ta' aptit (17%), artralġja (17%), stitikezza (16%), dispnea (16%), uġigh addominali (15%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (15%), deni (13%), uġigh ta' ras (13%), anemija (13%) u rimettar (12%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief għal moderati (Grad 1 jew 2). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-5 kienet ta' 44%, b'0.3% tar-reazzjonijiet avversi li kienu fatali attribwiti għall-mediċina tal-istudju. B'minimu ta' 63 xahar ta' segwitu fl-NSCLC, ma ġie identifikat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett ta' *dejta* kondiviż għal pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab (n = 4 646) huma ppreżentati fit-Tabella 8. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont il-

klassi tal-organi tas-sistema u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* ta' wara t-tqeghid fis-suq disponibbli). Fi hdan kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 8: Reazzjonijiet avversi b' monoterapija ta' nivolumab

	Monoterapija ta' Nivolumab
Infjezzjonijiet u Infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	infjezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Komuni	pulmonite ^a , bronkite
Rari	meningite asettika
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Rari	limfadenite nekrotika istjosistika (limfadenite Kikuchi)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	limfopenija ^b , anemija ^{b,i} , lewkopenija ^b , newtrogenija ^{a,b} , tromboċitopenija ^b
Mhux komuni	Eosinofilja
Mhux magħrufa	limfoistjoċitożi emofagoċitika
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	reazzjoni marbuta mal-infużjoni (inkluż is-sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina), sensittività eċċessiva (inkluż reazzjoni anafilattika)
Mhux komuni	sarkojdożi
Mhux magħruf	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ^f
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, tirojdite
Mhux komuni	insuffiċjenza adrenalij, ipopitwitarizmu, ipofiziċe, dijabete mellitus
Rari	ketoaċidożi dijabetika, ipoparatiroidiżmu ⁱ
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	nuqqas ta' aptit, ipergliċemija ^b
Komuni	deidrazzjoni, tnaqqis fil-piż, ipogliċemija ^b
Mhux komuni	aċidożi metabolika
Mhux magħruf	sindrome ta' lisi ta' tumur ^g
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras
Komuni	newropatija periferika, sturdament
Mhux komuni	polinewropatija, newropatija awtoimmuni (inkluż pareži tal-wiċċ u tan-nervituri abduċeni)
Rari	is-sindrome ta' Guillain-Barré, demajelinazzjoni, sindrome majesteniku, enċefalite ^{a,k} , newrite ottika
Mhux magħruf	majelite (inkluża majelite trasversali)
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	vista mċajpra, għajn xotta
Mhux komuni	uveite
Mhux magħruf	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Takikardija, fibrillazzjoni atrijali
Mhux komuni	mijokardite ^a , disturbi perikardijaċi ^h , aritmija (inkluż aritmija ventrikulari)
Disturbi vaskulari	
Komuni	pressjoni għolja
Rari	Vaskulite

	Monoterapija ta' Nivolumab
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna	dispnea ^a , tqaħqih
Komuni	pulmonite ^a , effużjoni plewrali
Mhux komuni	infiltazzjoni fil-pulmun
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	dijarea, rimettar, dardir, uġiġħ addominali, stitikezza
Komuni	kolite ^a , stomatite, ħalq xott
Mhux komuni	pankreatite, gastrite
Rari	ulċera duwodenali, insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux komuni	epatite, kolestasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	raxx ^c , ħakk
Komuni	vtiligo, ġilda niexfa, eritema, alopeċja
Mhux komuni	psorjażi, rosaċea, eritema multiforme, urtikarja
Rari	nekroliżi epidermali tossika ^{a,d} , sindrome ta' Stevens-Johnson ^a
Mhux magħruf	sklerożus tal-lichen ^g , disturbi oħra tal-lichen
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġħ muskoluskelettriku ^c , artralgija
Komuni	artrite
Mhux komuni	polymyalgia rheumatica
Rari	sindrome ta' Sjogren, mijopatiya, mijożite (inkluż polimijożite) ^a , rabdomijolożi ^{a,d}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Komuni	indeboliment tal-kliwi (inkluż ħsara akuta fil-kliwi) ^a
Rari	nefrite tubulointerstizjali, ċistite mhux infettiva
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	għeja, deni
Komuni	uġiġħ, uġiġħ fis-sider, edema ^l
Investigazzjonijiet^b	
Komuni hafna	żieda fl-AST, iponatremja, ipoalbuminemia, żieda f'alkaline phosphatase, żieda fil-kreatinina, żieda fl-ALT, żieda fil-lipase, iperkalimja, żieda fl-amylase, ipokalcemija, ipomanjesimja, ipokalimja, iperkalcemija
Komuni	żieda fil-bilirubina totali, ipernatremja, ipermanjesimja

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi ppreżentati f'Tabella 8 jistgħu ma jkunux attribwibbli bis-siħi għal nivolumab waħdu iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti.

^a Ġew irrapportati każijiet fatali fi studji kliniċi lesta jew li għadhom għaddejnin.

^b Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorji jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar minn linja bażi f'kejl tal-laboratorju. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula; anormalitajiet tal-laboratorju" hawn taht.

^c Raxx huwa terminu kompost li jinkludi raxx makulopapulari, raxx eritematuż, raxx pruritiku, raxx follikulari, raxx makulari, raxx bl-infafet, raxx papulari, raxx pustulari, raxx vesikulari, raxx esfoljattiv, dermatite, dermatite akneiform, dermatite allergika, dermatite atopika, dermatite bulloża, dermatite esfoljattiva, dermatite psorjasiforme, eruzzjoni tal-mediċina u l-formazzjoni ta' nfafet bl-ilma jew qsim tal-ġilda (pemfigojde).

^d Irrappurtati wkoll fi studji barra s-sett tad-data miġbur. Il-frekwenza hija bbażata fuq l-espożizzjoni tul il-programm.

^e Uġiġħ muskoluskelettriku huwa terminu kompost li jinkludi uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fis-sider muskoluskelettriku, skumdità muskoluskelettrika, mijalgija, mijalgija interkostali, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ fl-estremittajiet, u wġiġħ spinali.

^f Avveniment ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara wkoll sezzjoni 4.4).

^g Rapportati fi studji kliniċi u f'ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

^h Disturbi perikardijaċi huwa terminu kompost li jinkludi perikardite, effużjoni perikardijaka, taponade kardijaku, u sindrome ta' Dressler.

ⁱ Anemija huwa terminu kompost li jinkludi, fost kawżi oħra, anemija emolitika u anemija awtoimmuni, tnaqqis fl-emoglobina, anemija ta' defiċjenza fil-hadid u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demem.

^j Jinkludi insuffiċjenza adrenal, insuffiċjenza adrenokortikali akuta, u insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja.

^k Jinkludi enċefalite u enċefalite limbika.

^l Edema hija terminu kompost li jinkludi edema ġeneralizzata, edema periferali, nefha periferali u nefha.

Nivolumab flimkien ma' agenti terapewtiċi oħra (ara sezzjoni 4.2)

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Meta nivolumab jingħata flimkien ma' agenti oħra, irreferi għall-SmPC għall-agenti terapewtiċi l-oħra għal informazzjoni addizzjonali dwar il-profil tas-sigurtà, qabel il-bidu tat-trattament.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha)

Fis-sett ta' data miġbur ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha) fit-tipi tat-tumur kollha (n = 2 626) b'segwitu minimu li jvarja minn 6 sa 47 xahar, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ($\geq 10\%$) kienu għeja (47%), dijarea (35%), raxx (37%), dardir (27%), prurite (29%), uġiġ muskuluskelettriku (26%), deni (23%), tnaqqis fl-aptit (22%), sogħla (21%), uġiġ addominali (18%), rimettar (18%), stitikezza (18%), artralgija (18%), dispnea (17%), ipotirojdiżmu (16%), uġiġ ta' ras (15%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (13%), edema (13%), u studament (10%). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-5 kienet 66% għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), b'1.0% tar-reazzjonijiet avversi li kienu fatali attribwiti għall-medicina tal-istudju. Fost il-pazjenti ttrattati b' nivolumab 1 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal melanoma, għeja (62%), raxx (57%), dijarea (52%), dardir (42%), prurite (40%), deni (36%), u wġiġ ta' ras (26%) kienu rrappurtati b'rata ta' inċidenza $\geq 10\%$ oghla mir-rati rrappurtati fir-rata ta' inċidenza tas-sett ta' data miġbur ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha). Fost il-pazjenti ttrattati b' nivolumab 360 mg flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg u kimoterapija għal NSCLC, anemija (32%) u newtopenija (15%) kienu rrappurtati b'rata ta' inċidenza $\geq 10\%$ oghla mir-rati rrappurtati fir-rata ta' inċidenza tas-sett ta' data miġbur ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha).

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija

Fis-sett tad-dejta miġbur ta' nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn jew 360 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija fit-tipi tat-tumur kollha (n = 1 572), b'segwitu minimu li varja minn 7.4 xhur sa 20 xahar għal adenokarcinoma gastrika, GEJ jew esofagali, OSCC, jew karcinoma tal-apparat tal-awrina, jew wara 3 ċikli ta' trattament għal NSCLC li jitnehħa, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ($\geq 10\%$) kienu nawsja (51%), għeja (41%), newropatija periferali (34%), tnaqqis fl-aptit (32%), stitikezza (31%), dijarea (30%), remettar (26%), stomatite (19%), uġiġ addominali (19%), raxx (19%), uġiġ muskuluskelettriku (18%), deni (17%), edema (inkluż edema periferali) (13%), sogħla (12%), prurite (11%), u ipoalbuminemia (10%). L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-5 kienu ta' 72% għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija, b'1.3% tar-reazzjonijiet avversi li kienu fatali attribwiti għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija. It-tul medjan tat-terapija kien ta' 6.44 xhur (95% CI: 5.95, 6.80) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija, 4.34 xhur (95% CI: 4.04, 4.70) għall-kimoterapija għal adenokarcinoma gastrika, GEJ jew esofagali, jew OSCC u 7.39 xhur (95% CI: 7.06, 8.38) għal karcinoma tal-apparat tal-awrina. Għal NSCLC li jista' jitnehħa, tlieta u disghin fil-mija (93%) tal-pazjenti rċewew 3 ċikli ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija.

Nivolumab flimkien ma' cabozantinib

Fis-sett tad-dejta ta' nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn flimkien ma' cabozantinib 40 mg darba kuljum f'RCC (n = 320), b'segwitu minimu ta' 16.0 xhur, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ($\geq 10\%$) kienu dijarea (64.7%), għeja (51.3%), sindrome ta' eritrodisteżija palmari plantari (40.0%), stomatite (38.8%), uġiġ muskuluskelettriku (37.5%), ipertensjoni (37.2%), raxx (36.3%), ipotirojdiżmu (35.6%), tnaqqis fl-aptit (30.3%), nawsja (28.8%), uġiġ addominali (25.0%), disgewsja (23.8%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (20.6%), sogħla (20.6%), pruritu (20.6%), artralgija (19.4%), rimettar (18.4%), disfonija (17.8%), uġiġ ta' ras (16.3%), dispepsja (15.9%), sturdament (14.1%), stitikezza (14.1%), deni (14.1%), edema (13.4%), spażmu tal-muskoli (12.2%), dispnea (11.6%), proteinurja (10.9%) u ipertirojdiżmu (10.0%). L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-5 kienet ta' 78%, b'0.3% tar-reazzjonijiet avversi li kienu fatali attribwiti għall-medicina tal-istudju.

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett tad-data miġbur għal pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), (n = 2 626), nivolumab flimkien ma' kimoterapija (n = 1 572), u nivolumab flimkien ma' cabozantinib (n = 320) huma ppreżentati f'Tabella 9. Dawn ir-reazzjonijiet huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli ta' wara t-tqegħid fis-suq). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' severità li tonqos.

Tabella 9: Reazzjonijiet avversi b'nivolumab flimkien ma' aġenti terapewtiċi ohra

	Flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha)	Flimkien ma' kimoterapija	Flimkien ma' cabozantinib
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Komuni ħafna	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju		infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju
Komuni	pulmonite, bronkite, konguntivite	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, pulmonite ^a	pulmonite
Rari	meningite asettika		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Komuni ħafna	anemija ^{b,j} , tromboċitopenija ^b , lewkopenija ^b , limfopenija ^b , newtrogenija ^b	newtrogenija ^b , anemija ^{b,j} , lewkopenija ^b , limfopenija ^b , tromboċitopenija ^b	anemija ^b , tromboċitopenija ^b , lewkopenija ^b , limfopenija ^b , newtrogenija ^b
Komuni	eosinofilja	newtrogenija bid-deni ^a	eosinofilja
Mhux komuni	newtrogenija bid-deni	eosinofilja	
Mhux magħruf	limfoistjoċitozi emofagoċitika		
Disturbi fis-sistema immunitarja			
Komuni	reazzjoni marbuta mal-infuzjoni (inkluż is-sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina), sensittività eċċessiva	sensittività eċċessiva, reazzjoni marbuta mal-infuzjoni (inkluż is-sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina)	sensittività eċċessiva (inkluż reazzjoni anafilattika)
Mhux komuni			reazzjoni ta' sensittività eċċessiva marbuta mal-infuzjoni
Rari	sarkojdozi		
Mhux magħruf	rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ^g		
Disturbi fis-sistema endokrinarja			
Komuni ħafna	ipotiroidiżmu		ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu
Komuni	ipertiroidiżmu, tirojdite, insuffiċjenza adrenali, ipofizite, ipopitwitarizmu, dijabete mellitus	ipotiroidiżmu, ipertiroidiżmu, dijabete mellitus	insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	ketoacidozi dijabetika	insuffiċjenza adrenali, tirojdite, ipopitwitarizmu, ipofizite	ipofizite, tirojdite
Rari	ipoparatiroidiżmu		

	Flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew minghajrha)	Flimkien ma' kimoterapija	Flimkien ma' cabozantinib
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Komuni hafna	nuqqas ta' aptit, iperglicemija ^b , ipoglicemija ^b	nuqqas ta' aptit, ipoalbuminemija, iperglicemija ^b , ipoglicemija ^b	nuqqas ta' aptit, ipoglicemija ^b , iperglicemija ^b , tnaqqis fil-piż
Komuni	deidratazzjoni, ipoalbuminemija, ipofosfatemija, tnaqqis fil-piż	ipofosfatemija	deidratazzjoni
Mhux komuni	acidozi metabolika		
Rari		sindrome ta' lisi ta' tumur	
Mhux magħruf	sindrome ta' lisi ta' tumur ^h		
Disturbi fis-sistema nervuża			
Komuni hafna	uġiġħ ta' ras	newropatija periferali	disġewsja, sturdament, uġiġħ ta' ras
Komuni	sturdament, newropatija periferali	paresteżija, sturdament, uġiġħ ta' ras	newropatija periferali
Mhux komuni	polinewropatija, paralisi tan-nerv peroneali, newropatija awtoimmuni (inkluż pareži tal-wiċċ u tan-nervituri abduċeni), enċefalite, mijastenija gravis		enċefalite awtoimmuni, sindrome ta' Guillain-Barré, sindrome mijasteniku
Rari	sindrome ta' Guillain-Barré, newrite, majelite (inkluża majelite trasversali), newrite ottika	sindrome ta' Guillain-Barré, enċefalite	
Mhux magħruf		majelite (inkluża majelite trasversali), newrite ottika	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
Komuni			tinnitu
Disturbi fl-ghajnejn			
Komuni	vista mċajpra, għajn xotta	għajn xotta, vista mċajpra	għajn xotta, vista mċajpra
Mhux komuni	uveite, episklerite	uveite	uveite
Rari	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada		
Disturbi fil-qalb			
Komuni	takikardija, fibrillazzjoni atrijali	takikardija, fibrillazzjoni atrijali	fibrillazzjoni atrijali, takikardija
Mhux komuni	mijokardite ^a , aritmija (inkluż aritmija ventrikulari) ^a , bradikardija	mijokardite	mijokardite
Mhux magħruf	disturbi perikardijaċi ⁱ		

	Flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew minghajrha)	Flimkien ma' kimoterapija	Flimkien ma' cabozantinib
Disturbi vaskulari			
Komuni hafna			pressjoni għolja
Komuni	pressjoni għolja	trombozi ^{a, k} , pressjoni għolja, vaskulite	trombozi ^k
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			
Komuni hafna	sogħla, dispnea	sogħla	disfonija, dispnea, sogħla
Komuni	pulmonite ^a , emboliżmu pulmonari ^a , effużjoni plewrali	pulmonite ^a , dispnea	pulmonite, emboliżmu pulmonari, effużjoni plewrali, epistassi
Disturbi gastro-intestinali			
Komuni hafna	dijarea, rimettar, dardir, uġiġħ addominali, stitikezza	dijarea ^a , stomatite, rimettar, dardir, uġiġħ addominali, stitikezza	dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite, uġiġħ addominali, dispepsja
Komuni	kolite ^a , pankreatite, stomatite, gastrite, ħalq xott	kolite, ħalq xott	kolite, gastrite, uġiġħ fil-ħalq, ħalq xott, emorrojdi
Mhux komuni	duwodenite	pankreatite	pankreatite, perforazzjoni tal- musrana ż-żgħira ^a , glossodinija
Rari	perforazzjoni tal-musrana ż-żgħira ^a , insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac		
Mhux magħruf		insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas- coeliac	insuffiċjenza pankreatika eżokrinali, marda tas-coeliac
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Komuni	epatite		epatite
Mhux komuni		epatite	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Komuni hafna	raxx ^c , prurite	raxx ^c , prurite	sindrome ta' eritrodisteżija palmari-plantari, raxx ^c , prurite
Komuni	alopecja, vitiligo, urtikarja, ġilda xotta, eritema,	sindrome ta' eritrodisteżija palmari- plantari, iperpigmentazzjoni tal- ġilda, alopecja, ġilda xotta, eritema	alopecja, ġilda xotta, eritema, tibdil fil-kulur tax-xagħar
Mhux komuni	sindrome ta' Stevens- Johnson, eritema multiforme, psorjażi, disturbi oħra tal-lichen ^d		psorjażi, urtikarja
Rari	nekroliżi epidermali tossika ^{a, c} , sklerożus tal- lichen		
Mhux magħruf			sklerożus tal-lichen, disturbi oħra tal-lichen

	Flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew minghajrha)	Flimkien ma' kimoterapija	Flimkien ma' cabozantinib
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Komuni ħafna	uġiġh muskoluskelettriċi ^f , artralġija	uġiġh muskoluskelettriċi ^f	uġiġh muskoluskelettriċi ^f , artralġija, spażmu tal-muskoli
Komuni	spażmi tal-muskoli, dgħufija muskolari, artrite	artralġija, dgħufija muskolari	artrite
Mhux komuni	polimijalġija reumatika, mijopatija, mijożite (inkluż polimijożite) ^a		mijopatija, osteonekrozi tax-xedaq, fistula
Rari	spondiloartropatija, sindromu ta' Sjogren, rabdomijolozi ^a		
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria			
Komuni ħafna			proteinurja
Komuni	insuffiċjenza renali (inkluż ħsara akuta fil-kliwi) ^a	insuffiċjenza renali ^a	insuffiċjenza renali, ħsara akuta fil-kliwi
Mhux komuni	nefrite tubulointerstizjali, nefrite	ċistite mhux infettiva, nefrite	nefrite
Rari	ċistite mhux infettiva		ċistite mhux infettiva ^b
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Komuni ħafna	għeja, deni, edema (inkluż edema periferali)	għeja, deni, edema (inkluż edema periferali)	għeja, deni, edema
Komuni	uġiġh fis-sider, uġiġh, sirdat	telqa	uġiġh, uġiġh fis-sider
Investigazzjonijiet			
Komuni ħafna	żieda fl-alkaline phosphatase ^b , żieda fl-AST ^b , żieda fl-ALT ^b , żieda fil-bilirubina totali ^b , żieda fil-kreatinina ^b , żieda fl-amilażi ^b , żieda fil-lipazi ^b , iponatremija ^b , iperkalemija ^b , ipokalemija ^b , iperkalċemija ^b , ipokalċemija ^b	ipokalċemija ^b , żieda fl-AST ^b , żieda fl-ALT ^b , iponatremija ^b , żieda fl-amilażi ^b , ipomanjesimja ^b , żieda fl-alkaline phosphatase ^b , ipokalemija ^b , żieda fil-kreatinina ^b , żieda fil-lipazi ^b , iperkalemija ^b , żieda fil-bilirubina totali ^b	żieda fl-alkaline phosphatase ^b , żieda fl-ALT ^b , żieda fl-AST ^b , żieda fil-bilirubina totali ^b , żieda fil-kreatinina ^b , żieda fl-amilażi ^b , żieda fil-lipazi ^b , ipokalemija ^b , ipomanjesimja ^b , iponatremija ^b , ipokalċemija ^b , iperkalċemija ^b , ipofosfatemija ^b , iperkalemija ^b , ipermanjesimja ^b , ipernatremija ^b
Komuni	ipernatremija ^b , ipermanjesimja ^b , żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde, żieda fil-gamma-glutamyltransferase	ipernatremija ^b , iperkalċemija ^b , ipermanjesimja ^b	żieda fil-kolesterol fid-dem, ipertrigliceridemija

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati f'Tabella 9 jistgħu ma jkunux attribwiti bis-shiħ għal nivolumab wahdu jew flimkien ma' agenti terapewtiċi oħra iżda jista' jkun fihom kontribuzzjonijiet mill-marda sottostanti jew mill-prodott mediċinali li jintuza fil-kombinazzjoni.

^a Ġew irrapportati każijiet fatali fi studji kliniċi lesti jew li għadhom għaddejjin.

^b Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorji jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi f'kejl tal-laboratorju. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula; anormalitajiet tal-laboratorju" hawn taht.

^c Raxx huwa terminu kompost li jinkludi raxx makulopapulari, raxx eritematuż, raxx pruritik, raxx follikulari, raxx makulari, raxx bl-inafet, raxx papulari, raxx pustulari, raxx papuloskwamuż, raxx vesikulari, raxx ġeneralizzat, raxx esfoljattiv, dermatite, dermatite akneiform, dermatite allergika, dermatite atopika, dermatite bulloża, dermatite esfoljattiva, dermatite psorjasiforme, eruzzjoni tal-mediċina, raxx nodulari, u l-formazzjoni ta' nfafet bl-ilma jew qsim tal-ġilda (pemfigojde).

^d Disturbi tal-lichen huwa terminu kompost li jinkludi keratozi tal-lichen u lichen planus.

^e Irrappurtati wkoll fi studji barra s-sett tad-data miġbur. Il-frekwenza hija bbażata fuq l-espożizzjoni tul il-programm.

- ^f Uġiġ muskuloskelettriku huwa terminu kompost li jinkludi uġiġ fid-dahar, uġiġ fl-ghadam, uġiġ fis-sider muskuloskelettriku, skumdità muskuloskelettrika, mijalġija, mijalġija interkostali, uġiġ fl-ghonq, uġiġ fl-estremitajiet, u wġiġ spinali.
- ^g Avveniment ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara wkoll sezzjoni 4.4).
- ^h Irrappurtata fl-istudji kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.
- ⁱ Disturbi perikardijaċi huwa terminu kompost li jinkludi perikardite, effużjoni perikardijaka, taponade kardijaku, u sindrome ta' Dressler.
- ^j Anemija huwa terminu kompost li jinkludi, fost kawżi oħra, anemija emolitika u anemija awtoimmuni, tnaqqis fl-emoglobina, anemija ta' defiċjenza fil-ħadid u tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demem.
- ^k Trombożi hija terminu kompost li tinkludi trombożi fil-vini portal, trombożi fil-vini pulmonari, trombożi pulmonari, trombożi aortika, trombożi arterjali, trombożi profonda fil-vini, trombożi fil-vini tal-pelvis, trombożi fil-vena cava, trombożi fil-vini, trombożi fil-vini tad-dirġajn/tar-riġlejn.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari.

Nivolumab jew nivolumab mogħti f'kombinazzjoni ma' agenti terapewtiċi oħra huwa assoċjat mar-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja. Bit-terapija mediċinali xierqa, ir-reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja ġew riżolti f'ħafna każijiet. It-twaqqif tat-trattament b'mod permanenti ġeneralment kien meħtieġ fi proporzjon akbar f'pazjenti li kienu qed jirċievu nivolumab flimkien ma' agenti oħra milli f'dawk li kienu qed jirċiew monoterapija ta' nivolumab. Tabella 10 turi l-perċentwal ta' pazjenti b'reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immunitarja li twaqqfu b'mod permanenti mit-trattament b'reġimen tad-dożaġġ. Barra minn hekk, għal pazjenti li esperjenzaw episodju, Tabella 10 turi l-perċentwal ta' pazjenti li kienu jeħtieġu kortikosteroidi ta' doża għolja (minn tal-inqas 40 mg kuljum ta' prednisone ekwivalenti) b'reġimen tad-dożaġġ. Il-linji gwida tal-ġestjoni għal dawn ir-reazzjonijiet avversi huma deskritti fis-sezzjoni 4.4.

Tabella 10: Reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni li wasslu għal twaqqif permanenti jew li kienu jeħtieġu kortikosteroidi ta' doża għolja b'reġimen tad-dożaġġ (monoterapija b'nivolumab, nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), nivolumab flimkien ma' kimoterapija, jew nivolumab flimkien ma' cabozantinib)

	Monoterapija b'nivolumab %	Nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil- kimoterapija jew mingħajrha) %	Nivolumab flimkien ma' kimoterapija %	Nivolumab flimkien ma' cabozantinib %
Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immuni li wasslet għal twaqqif permanenti				
Pulmonite	1.4	2.1	1.8	2.5
Kolite	1.2	6	1.8	2.5
Epatite	1.1	5	0.8	4.1
Nefrite u disfunzjoni tal- kliewi	0.3	1.1	3.3	0.6
Endokrinopatiji	0.5	2.2	0.6	1.3
Ġilda	0.8	1.0	1.0	2.2
Sensittività eċċessiva/Reazzjoni għall- infużjoni	0.1	0.3	1.8	0

	Monoterapija b'nivolumab %	Nivolumab flimkien ma' ipilimumab (bil- kimoterapija jew mingħajrha) %	Nivolumab flimkien ma' kimoterapija %	Nivolumab flimkien ma' cabozantinib %
Reazzjoni avversa relatata mas-sistema immuni li kienet teħtieġ kortikosteroidi ta' doża għolja^{a,b}				
Pulmonite	65	59	58	56
Kolite	14	32	8	8
Epatite	21	39	8	23
Nefrite u disfunzjoni tal- kliewi	22	27	7	9
Endokrinopatiji	5	18	5	4.2
Ġilda	3.3	8	6	8
Sensittività eċċessiva/Reazzjoni għall- infużjoni	18	18	22	0

^a tal-inqas 40 mg kuljum ta' ekwivalenti għal prednisone

^b il-frekwenza hija bbażata fuq in-numru ta' pazjenti li esperjenzaw ir-reazzjoni avversa relatata mas-sistema immunitarja

Pulmonite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' pulmonite, inkluż mard pulmonari interstizjali u infiltrazzjoni tal-pulmun, kienet ta' 3.3% (155/4 646). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kellhom severità ta' Grad 1 jew 2 rapportati f'0.9% (42/4 646) u 1.7% (77/4 646) ta' pazjenti rispettivament. Każijiet ta' Grad 3 u 4 kienu rrapportati f'0.7% (33/4 646) u < 0.1% (1/4 646) ta' pazjenti rispettivament. Sitt pazjenti (0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 15.1 ġimghat (firxa: 0.7-85.1). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'107 pazjent (69.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 6.7 ġimghat (firxa: 0.1⁺-109.1⁺); ⁺ tfisser osservazzjoni ċensurata.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' pulmonite inkluż il-mard interstizjali tal-pulmun kienet 6.0% (157/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 3.0% (78/2 626), 1.0% (27/2 626), u 0.3% (8/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Erba' pazjenti (0.2%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.7 xhur (firxa: 0.1-56.8). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'129 pazjent (82.2%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 6.1 ġimghat (firxa: 0.1⁺-149.3⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' pulmonite inkluż mard interstizjali tal-pulmun kienet ta' 4.3% (67/1 572). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3, u Grad 4 fi 2.1%, (33/1 572), 0.9% (14/1 572), u 0.2% (3/1 572), tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 25 ġimghat (firxa: 1.6-96.9). Il-fejqa seħħ fi 48 pazjent (71.6%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 10.4 ġimghat (firxa: 0.3⁺-121.3⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' pulmonite inkluż mard interstizjali tal-pulmun kienet ta' 5.6% (18/320). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 f'1.9% (6/320) u 1.6% (5/320) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 26.9 ġimghat (medda: 12.3-74.3 ġimghat). Il-fejqa seħħ f'14-il pazjent (77.8%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 7.5 ġimghat (medda: 2.1-60.7⁺ ġimghat).

Kolite relatata mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' dijarea, kolite, jew ippurgar frekwenti kienet ta' 15.4% (716/4 646). Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità rrapportata f'9.9% (462/4 646) u 4.0% (186/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Każijiet ta' Grad 3 u 4 ġew irrappurtati f'1.4% (67/4 646) u < 0.1% (1/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 8.3 ġimghat (firxa: 0.1-115.6). Riżoluzzjoni seħħet f'639 pazjenti (90.3%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 2.9 ġimghat (firxa: 0.1-124.4⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 26.0% (682/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'8.1% (212/2 626), 6.4% (167/2 626), u 0.2% (4/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (< 0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 1.4 xhur (firxa: 0.0-48.9). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'618-il pazjent (91%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 2.9 ġimghat (firxa: 0.1-170.0⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'nivolumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 46.7%, inkluż ta' Grad 2 (13.6%), Grad 3 (15.8%), u Grad 4 (0.4%).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' dijarea jew kolite kienet ta' 24.0% (377/1 572). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3, u Grad 4 f'7.3% (115/1 572), 3.2% (51/1 572), u 0.4% (6/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Pazjent wieħed (< 0.1%) kellu riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4.4 ġimghat (firxa: 0.1-93.6). Il-fejqan seħħ f'329 pazjent (87.7%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 1.6 ġimghat (firxa: 0.1-212.3⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' dijarea, kolite, movimenti frekwenti tal-imsaren jew enterite kienet ta' 59.1% (189/320). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 f'25.6% (82/320) u 6.3% (20/320), tal-pazjenti, rispettivament. Każijiet ta' Grad 4 ġew irrappurtati f'0.6% (2/320). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 12.9 ġimghat (medda: 0.3-110.9 ġimghat). Il-fejqan seħħ f'143 pazjent (76.1%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 12.9 ġimghat (medda: 0.1-139.7⁺ ġimghat).

Epatite relatata mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' abnormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 8.0% (371/4 646). Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità rrapportata fi 4.3% (200/4 646) u 1.8% (82/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Każijiet ta' Grad 3 u 4 ġew irrappurtati f'1.6% (74/4 646), u 0.3% (15/4 646) ta' pazjenti rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 10.6 ġimghat (firxa: 0.1-132.0). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'298 pazjent (81.4%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 6.1 ġimghat (firxa: 0.1-126.4⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 21.2% (556/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 5.0% (132/2 626), 8.3% (218/2 626), u 1.3% (34/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Seba' pazjenti (0.3%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 1.5 xhur (firxa: 0.0-36.6). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'482 pazjent (87.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 5.9 ġimghat (firxa: 0.1-175.9⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'nivolumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 30.1% inkluż ta' Grad 2 (6.9%), Grad 3 (15.8%), u Grad 4 (1.8%). Fost il-pazjenti ttrattati b'nivolumab 1 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal HCC, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 34.3% inkluż ta' Grad 2 (8.4%), Grad 3 (14.2%), u Grad 4 (2.7%).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 18.6% (293/1 572). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'5.6% (88/1 572), 2.9% (45/1 572) u < 0.1% (1/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 7.7 ġimghat (firxa: 0.1-99.0). Il-fejqan seħħ f'231 pazjent (79.9%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 7.4 ġimghat (firxa: 0.4-240.0⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied kienet ta' 41.6% (133/320). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'14.7% (47/320), 10.3% (33/320), u 0.6% (2/320) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 8.3 ġimghat (medda: 0.1-107.9 ġimghat). Il-fejqan seħħ f'101 pazjent (75.9%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 9.6 ġimghat (medda: 0.1-89.3⁺ ġimghat).

Nefrite u disfunzjoni renali relatati mas-sistema immunitarja

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' nefrite jew ta' disfunzjoni renali kienet ta' 2.6% (121/4 646). Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità rrapportata f'1.5% (69/4 646) u 0.7% (32/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Każijiet ta' Grad 3 u 4 ġew irrapportati f'0.4% (18/4 646) u < 0.1 (2/4 646) ta' pazjenti rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 12.1 ġimġhat (firxa: 0.1-79.1). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'80 pazjent (69.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 8.0 ġimġhat (firxa: 0.3-79.1⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' nefrite jew disfunzjoni tal-kliewi kienet ta' 5.4% (141/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 2.0% (52/2 626), 0.8% (21/2 626), u 0.4% (11/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (< 0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 2.6 xhur (firxa: 0.0-34.8). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'110 pazjenti (78.0%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 5.9 ġimġhat (firxa: 0.1-172.1⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' nefrite jew disfunzjoni tal-kliewi kienet ta' 10.8% (170/1 572). Ġew irrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'4.1% (64/1 572), 1.5% (24/1 572), u 0.1% (2/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Żewġ pazjenti (0.1%) kellhom riżultat fatali. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 6.9 ġimġhat (firxa: 0.1-60.7). Il-fejqa seħħ f'111-il pazjent (65.3 %) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 11.6 ġimġhat (firxa: 0.1-226.0⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' nefrite, nefrite medjata mis-sistema immuni, insuffiċjenza tal-kliewi, ħsara akuta fil-kliewi, żieda fil-kreatinina fid-demm jew żieda fl-urea fid-demm kienet ta' 10.0% (32/320). Ġew irrapportati każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 fi 3.4% (11/320), u 1.3% (4/320) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 14.2 ġimġhat (medda: 2.1-87.1 ġimġhat). Il-fejqa seħħ fi 18-il pazjent (58.1%) bi żmien medjan għall-fejqa ta' 10.1 ġimġhat (medda: 0.6-90.9⁺ ġimġhat).

Endokrinopatiji relatati mas-sistema immuni

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojda, fosthom ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu, kienet ta' 13.0% (603/4 646). Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità rrapportata f'6.6% (305/4 646) u 6.2% (290/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Disturbi tat-tirojda ta' Grad 3 kienu rrapportati f'0.2% (8/4 646) tal-pazjenti. Ipofizite (3 Grad 1, 7 Grad 2, 9 Grad 3, u 1 Grad 4), ipopitwitarizmu (6 Grad 2 u 1 Grad 3), insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja, insuffiċjenza adrenokortikali akuta u tnaqqis ta' kortikotrofina fid-demm) (2 Grad 1, 23 Grad 2, u 11 Grad 3), dijabete mellitus (inkluż dijabete mellitus tat-Tip 1, u ketoacidożi dijabetika) (1 Grad 1, 3 Grad 2, 8 Grad 3 u 2 Grad 4), kienu rrapportati. Iż-żmien medjan sal-bidu kien f'dawn l-endokrinopatiji kien ta' 11.1 ġimġhat (firxa: 0.1-126.7). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'323 pazjent (48.7%). Iż-żmien medjan għal riżoluzzjoni kien ta' 48.6 ġimġhat (medda: 0.4-204.4⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojda kienet ta' 23.2% (608/2 626). Kienu rrapportati disturbi tat-tirojda ta' Grad 2 u Grad 3 fi 12.7% (333/2 626) u 1.0% (27/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Ipofizite (inkluż ipofizite limfoċitika) ta' Grad 2 u 3 seħħet f'1.9% (49/2 626) u f'1.5% (40/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Ipopitwitarizmu ta' Grad 2 u Grad 3 seħħ f'0.6% (16/2 626) u 0.5% (13/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja, insuffiċjenza adrenokortikali akuta, tnaqqis fil-corticotrophin fid-demm u insuffiċjenza adrenali medjata mis-sistema immunitarja) ta' Grad 2, Grad 3, u Grad 4 seħħet f'2.7% (72/2 626), 1.6% (43/2 626) u 0.2% (4/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Dijabete mellitus (inkluż dijabete mellitus tat-Tip 1, u ketoacidożi dijabetika) ta' Grad 1, Grad 2, Grad 3, u Grad 4 seħħet f'< 0.1% (1/2 626), 0.3% (8/2 626), 0.3% (7/2 626), u 0.2% (6/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' dawn l-endokrinopatiji kien 2.1 xhur (firxa: 0.0-28.1). Ir-riżoluzzjoni seħħet f'297 pazjent (40.0%). Il-ħin għar-riżoluzzjoni varja minn 0.3 sa 257.1⁺ ġimġhat.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojde kienet ta' 12.7% (199/1 572). Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojde ta' Grad 2 f'6.2% (97/1 572) pazjenti. Ipofizite ta' Grad 3 seħhet f'0.1% (2/1 572) tal-pazjenti. Ipopitwitarizmu ta' Grad 2 u Grad 3 seħh f'0.2% (3/1 572) u 0.3% (4/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 seħhet f'0.6 % (9/1 572), 0.2% (3/1 572) u < 0.1% (1/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Pazjent wieħed (< 0.1%) kellu riżultat minhabba insuffiċjenza adrenali. Ġew irrappurtati dijabete mellitus inkluż dijabete mellitus ta' Tip 1, dijabete mellitus fulminanti ta' Tip 1 u ketoacidozi dijabetika (3 Grad 2, 2 Grad 3 u 1 Grad 4). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' dawn l-endokrinopatiji kien ta' 14.7 ġimghat (firxa: 1.1-124.3). Il-fejqan seħh f'81 pazjent (37.2%). Iż-żmien għall-fejqan varja minn 0.4 sa 233.6⁺ ġimghat.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' disturbi tat-tirojde kienet ta' 43.1% (138/320). Ġew irrappurtati disturbi tat-tirojde ta' Grad 2 u Grad 3 fi 23.1% (74/320) u 0.9% (3/320) tal-pazjenti, rispettivament. L-ipofizite seħhet f'0.6 (2/320) tal-pazjenti, kollha ta' Grad 2. Insuffiċjenza adrenali (inkluż insuffiċjenza adrenokortikali sekondarja) seħhet f'4.7% (15/320) tal-pazjenti. Każijiet ta' insuffiċjenza adrenali ta' Grad 2 u Grad 3 seħhew fi 2.2% (7/320) u 1.9% (6/320) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' dawn l-endokrinopatiji kien ta' 12.3 ġimghat (medda: 2.0-89.7 ġimghat). Il-fejqan seħh f'50 pazjent (35.2%). Iż-żmien għall-fejqan kien iwarja minn 0.9 sa 132.0⁺ ġimghat.

Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 30.0% (1396/4 646). Il-maġġoranza tal-każijiet kienu ta' Grad 1 fis-severità rrapportata f'22.8% (1060/4 646) tal-pazjenti. Każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 kienu rrapportati f'5.9% (274/4 646) u 1.3% (62/4 646) tal-pazjenti rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 6.7 ġimghat (firxa: 0.1-121.1). Ir-riżoluzzjoni seħhet f'896 pazjent (64.6%) fi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 20.1 ġimghat (firxa: 0.1-192.7⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 46.1% (1 210/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'14.3% (375/2 626), 4.6% (120/2 626), u 0.1% (3/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 0.7 xhur (firxa: 0.0-33.8). Ir-riżoluzzjoni seħhet f'843 pazjent (70%) bi żmien medjan għal riżoluzzjoni ta' 12.1 ġimghat (firxa: 0.1-268.7⁺). Fost il-pazjenti ttrattati b'nivolumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal melanoma, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 65.2%, inkluż ta' Grad 2 (20.3%) u Grad 3 (7.8%).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 25.6% (402/1 572). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 f'6.2% (97/1 572), u 2.5% (39/1 572) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 7.0 ġimghat (firxa: 0.1-97.4). Il-fejqan seħh f'273 pazjent (68.1%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 12.3 ġimghat (firxa: 0.1-258.7⁺).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' raxx kienet ta' 62.8% (201/320). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2 u Grad 3 fi 23.1% (74/320) u 10.6% (34/320) tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 6.14 ġimghat (medda: 0.1-104.4 ġimghat). Il-fejqan seħh f'137 pazjent (68.2%) bi żmien medjan għall-fejqan ta' 18.1 ġimghat (medda: 0.1-130.6⁺ ġimghat).

Ġew osservati każijiet rari ta' SJS u TEN b'xi wħud minnhom b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Reazzjonijiet tal-infużjoni

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/infużjoni kienet ta' 4.0% (188/4 646), li kienu jinkludu 9 każijiet ta' Grad 3 u 3 każijiet ta' Grad 4.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), l-inċidenza ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 4.5% (118/2 626). Kienu rrapportati każijiet ta' Grad 1, Grad 2, Grad 3 u Grad 4 f'1.9% (49/2 626), 2.4% (62/2 626),

0.2% (6/2 626) u < 0.1% (1/2 626) tal-pazjenti, rispettivament. Fost il-pazjenti b'MPM ittrattati b'nivolumab 3 mg mogħti flimkien ma' ipilimumab 1 mg f/kg, l-inċidenza ta' sensittività eċċessiva/reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 12%.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/infużjoni kienet ta' 8.5% (134/1 572). Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2, Grad 3 u Grad 4 fi 4.8% (76/1 572), 1.1% (18/1 572) u 0.2% (3/1 572) tal-pazjenti, rispettivament.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/infużjoni kienet ta' 2.5% (8/320). It-8 pazjenti kollha kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità. Ġew irrappurtati każijiet ta' Grad 2 f'0.3% (1/320) tal-pazjenti, rispettivament.

Kumplikazzjonijiet ta' HSCT alloġeniku fil-limfoma ta' Hodgkin klassika

Fegġa rapida ta' GVHD ġiet irrappurtata bl-użu ta' nivolumab qabel u wara HSCT alloġenika (ara sezzjoni 4.4).

Fi 62 pazjent evalwat minn żewġ studji tas-CHL li sarilhom HSCT alloġeniku wara li waqqfu l-monoterapija ta' nivolumab, GVHD akut ta' Grad 3 jew 4 kien irrappurtat fi 17/62 pazjent (27.4%). GVHD akut ħafna, definit bħala GVHD akut seħħ fi żmien 14-il jum wara l-infużjoni ta' ċelluli staminali, kien irrappurtat f'erba' pazjenti (6%). Sindrome bid-deni li teħtieġ l-isterojde, mingħajr kawża ta' infezzjoni identifikata, kienet irrappurtata f'sitt pazjenti (12%) fi żmien l-ewwel 6 ġimgħat wara t-trapjant. L-isterojdi ntużaw f'erba' pazjenti u tliet pazjenti rrispondew għall-isterojdi. Il-mard okklużiv tal-vini tal-fwied seħħ f'żewġ pazjenti, li wieħed minnhom miet b'GVHD u falliment ta' diversi organi. Dsatax minn 62 pazjent (30.6%) mietu minn kumplikazzjonijiet ta' HSCT alloġeniku wara nivolumab. It-62 pazjent kellhom segwitu medjan minn HSCT alloġeniku sussegwenti ta' 38.5 xhur (firxa: 0-68 xahar).

Żieda fl-enzimi tal-fwied meta nivolumab jingħata flimkien ma' cabozantinib f'RCC

Fi studju kliniku ta' pazjenti li ma' ġewx ittrattati preċedentement b'RCC li rċiew nivolumab flimkien ma' cabozantinib, ġiet osservata inċidenza oġġla ta' Gradi 3 u 4 ta' zieda fl-ALT (10.1%) u zieda fl-AST (8.2%) meta mqabbel ma' monoterapija b'nivolumab f'pazjenti b'RCC avanzata. F'pazjenti b'zieda fl-ALT jew AST ta' Grad ≥ 2 (n=85): iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 10.1 ġimgħat (medda: 2.0 sa 106.6 ġimgħat), 26% irċiew kortikosterodji għal durata medjana ta' 1.4 ġimgħat (medda: 0.9 sa 75.3 ġimgħat), u l-fejtan għal Gradi 0-1 seħħ f'91 % bi żmien medjan għall-fejtan ta' 2.3 ġimgħat (medda: 0.4 sa 108.1⁺ ġimgħat). Fost il-45 pazjent b'zieda fl-ALT jew AST ta' Grad ≥ 2 li ġew rrisponnuti b'jew nivolumab (n=10) jew cabozantinib (n=10) mogħti bħala aġent uniku jew bit-tnejn (n=25), ir-rikorrenza ta' zieda fl-ALT jew AST ta' Grad ≥ 2 ġiet osservata fi 3 pazjenti li rċiew OPDIVO, 4 pazjenti li rċiew cabozantinib u 8 pazjenti li rċiew kemm OPDIVO kif ukoll cabozantinib.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

F'pazjenti ttrattati bil-monoterapija ta' nivolumab, is-sehem ta' pazjenti li esperjenzaw bidla mil-linja bażi għal anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 3.4% għal anemija (il-Grad 3 kollu), 0.7% għal tromboċitopenija, 0.7% għal lewkoċipenija, 8.7% għal limfopenija, 0.9% għal newtrogenija, 1.7% għal zieda f'alkaline phosphatase, 2.6% għal zieda fl-AST, 2.3% għal zieda fl-ALT, 0.8% għal zieda fil-bilirubina totali, 0.7% għal zieda fil-kreatinina, 2.0% għal iperglicemija, 0.7% għal ipoglicemija, 3.8% zieda tal-amylase, 6.9% għal zieda fil-lipase, 4.7% għal iponatremja, 1.6% għal iperkalemija, 1.3% għal ipokalimja, 1.1% għal iperkalcemija, 0.6% għal ipermanjesimja, 0.4% għal ipomanjesimja, 0.6% għal ipokalcemija, 0.6% għal ipoalbuminemija, u < 0.1% għal ipernatremja.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (bil-kimoterapija jew mingħajrha), il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi sa anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 4.8% għall-anemija, 1.8% għat-tromboċitopenja, 2.2% għal-lewkopenja, 6.9% għal-limfopenija, 3.3% għan-newtrogenija, 2.7% għaž-zieda tal-alkaline phosphatase, 9.8% għaž-zieda tal-AST, 9.3% għaž-zieda tal-ALT, 2.3% għaž-zieda tal-bilirubin totali, 1.8% għaž-zieda tal-kreatina, 1.4% għal ipoalbuminemija, 7.1% għall-iperglicemija, 0.7% għall-ipoglicemija, 7.8% għaž-zieda tal-amylase, 16.3% għaž-zieda tal-lipazi, 0.8% għall-ipokalcemija, 0.2% għall-

ipernatremija, 0.8% għall-iperklačemija, 2.0% għall-iperkalemija, 0.8% għall-ipermanjesemija, 0.4% għall-ipomanjesemija, 3.0% għall-ipokalemija, u 8.7% għall-iponatremija.

Fost il-pazjenti ttrattati b'nivolumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg għal melanoma, proporzjon oghla ta' pazjenti esperjenzaw aggravar mil-linja bażi għal żieda fl-ALT ta' Grad 3 jew 4 (15.3%).

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' kimoterapija, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi sa anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 15.8% għal anemija, 6.9% għal tromboċitopenija, 12.2% għal lewkopenija, 14.6% għal limfopenija, 27.6% għal newtrogenija, 2.4% għal żieda fil-fosfatażi alkalina, 3.4% għal żieda fl-AST, 2.6% għal żieda fl-ALT, 2.0% għal żieda fil-bilirubina, 1.4% għal żieda fil-kreatinina, 4.5% għal żieda fl-amilażi, 5.2% għal żieda fil-lipazi, 0.5% għal ipernatremija, 8.8% għal iponatremija, 1.9% għal iperkalimja, 5.6% għal ipokalimja, 0.8% għal iperkalčemija, 1.9% għal ipokalčemija, 1.5% għal ipermanjisimja, 2.9% għal ipomanjisimja, 3.5% għal ipergličemija, u 0.7% għal ipogličemija.

F'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw aggravar mil-linja bażi sa anormalità tal-laboratorju ta' Grad 3 jew 4 kien kif ġej: 3.5% għal anemija (kollha ta' Grad 3), 0.3% għal tromboċitopenija, 0.3% għal lewkopenija, 7.5% għal limfopenija, 3.5% għal newtrogenija, 3.2% għal żieda fil-fosfatażi alkalina, 8.2% għal żieda fl-AST, 10.1% għal żieda fl-ALT, 1.3% għal żieda fil-bilirubina totali, 1.3% għal żieda fil-kreatinina, 11.9% għal żieda fl-amilażi, 15.6% għal żieda fil-lipazi, 3.5% għal ipergličemija, 0.8% għal ipogličemija, 2.2% għal ipokalčemija, 0.3% għal iperkalčemija, 5.4% għal iperkalimja, 4.2% għal ipermanjesemija, 1.9% għal ipomanjesemija, 3.2% għal ipokalimja, 12.3% għal iponatremija, u 21.2% għal ipofosfatemija.

Immunogeniċità

Mit-3 529 pazjent li ġew ittrattati b'monoterapija ta' Nivolumab 3 mg/kg jew 240 mg kull ġimagħtejn, u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 328 pazjent (9.3%) li ttestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-prodott li seħhew minhabba l-trattament, b'21 pazjent (0.6%) jittestjaw pożittivi għal antikorpi newtralizzanti.

L-ghoti flimkien mal-kimoterapija ma affettwax l-immunogeniċità ta' nivolumab. Mill-pazjenti li ġew ittrattati b'nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn jew 360 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' kimoterapija u li setgħu jiġu evalwati għall-preżenza ta' antikorpi kontra l-prodott, 7.5% ittestjaw pożittivi għal antikorpi kontra l-prodott li deħru mit-trattament b'0.5% li ttestjaw pożittivi għal antikorpi newtralizzanti.

Mill-pazjenti li kienu ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi ta' kontra nivolumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra nivolumab kienet 26.0% b'nivolumab 3 mg/kg u ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, 24.9% b'nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn u ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat, u 37.8% b'nivolumab 1 mg/kg u ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat. L-inċidenza ta' antikorpi newtralizzanti kontra nivolumab kienet 0.8% b'nivolumab 3 mg/kg u ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, 1.5% b'nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn u ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat, u 4.6% b'nivolumab 1 mg/kg u ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat. Mill-pazjenti evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra ipilimumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra ipilimumab varjat minn 6.3 sa 13.7% u ta' antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab varjat minn 0 sa 0.4%.

Mill-pazjenti li kienu ttrattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra nivolumab jew antikorpi newtralizzanti kontra nivolumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra nivolumab kienet 33.8% u l-inċidenza ta' antikorpi newtralizzanti kienet 2.6%. Mill-pazjenti li kienu ttrattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija u evalwabbli għall-preżenza ta' antikorpi kontra ipilimumab jew antikorpi newtralizzanti kontra ipilimumab, l-inċidenza ta' antikorpi kontra ipilimumab kienet 7.5% u tal-antikorpi newtralizzanti kienet 1.6%.

Għalkemm it-tneħħija ta' nivolumab żdiedet b'20% meta l-antikorpi ta' anti-nivolumab kienu preżenti, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' telf tal-effikaċja jew ta' profil ta' tossiċità mibdul fil-preżenza tal-antikorpi ta' nivolumab skont l-analiżi farmakokinetika u l-analiżi tar-rispons tal-esponiment kemm għall-monoterapija kif ukoll għall-kombinazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' nivolumab bħala monoterapija (3 mg/kg kull ġimagħtejn) u flimkien ma' ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg jew 3 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi, segwit minn nivolumab 3 mg/kg bħala monoterapija kull ġimagħtejn) kienet evalwata f'97 pazjent pedjatriku li kellhom $\geq$ sena sa < 18-il sena (inkluż 53 pazjent li kellhom 12 sa < 18-il sena) b'tumuri solidi jew ematoloġiċi rikorrenti jew refrattarji, inkluża melanoma avvanzata, fl-istudju kliniku CA209070. Il-profil tas-sigurtà fil-pazjenti pedjatriċi kien ġeneralment simili għal dak li ġie osservat fl-adulti trattati b'nivolumab bħala monoterapija jew flimkien ma' ipilimumab. Ma ġew osservati l-ebda sinjali ta' sigurtà ġodda. Mhijiex disponibbli *data* dwar is-sigurtà fit-tul dwar l-użu ta' nivolumab fl-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (irrapportati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriċi) trattati b'monoterapija b'nivolumab kienu l-għeja (35.9%) u n-nuqqas ta' aptit (21.9%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għall-monoterapija b'nivolumab kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità. Wiehed u għoxrin pazjent (33%) kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Grad 3 sa 4.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (irrapportati f'mill-inqas 20% tal-pazjenti pedjatriċi) trattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab kienu l-għeja (33.3%) u raxx makulopapulari (21.2%). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità. Għaxar pazjenti (30%) kellhom reazzjoni avversa waħda jew aktar ta' Grad 3 sa 4.

Ma ġie osservat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà fl-istudju kliniku CA209908 minn 151 pazjent pedjatriku b'tumuri malinni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) ta' grad għoli (ara sezzjoni 5.1), meta mqabbla ma' *dejta* disponibbli fi studji fl-adulti fl-indikazzjonijiet kollha.

Anzjani

L-ebda differenzi ġenerali fis-sigurtà ma kienu rrapportati bejn pazjenti anzjani ($\geq$ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena). Tagħrif minn pazjenti tal-SCCHN u melanoma aġġuvanti, u OC jew GEJC aġġuvanti ta' 75 sena jew aktar huwa limitat wisq biex jinstiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1). Dejta minn pazjenti b'CRC dMMR jew MSI-H ta' età ta' 75 sena jew aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Id-dejta minn pazjenti tas-cHL li għandhom 65 sena jew aktar hija wisq limitata sabiex jinstiltu konkluzjonijiet minn din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti b'MPM, kien hemm rata oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar (68% u 35%, rispettivament) meta mqabbel mal-pazjenti kollha li rċewu nivolumab flimkien ma' ipilimumab (54% u 28%, rispettivament). F'pazjenti b'HCC, kien hemm rata oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji u ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar (67% u 35%, rispettivament) meta mqabbel mal-pazjenti kollha li rċewu nivolumab flimkien ma' ipilimumab (53% u 27%, rispettivament).

Għal pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' cabozantinib, id-dejta minn pazjenti b'RCC ta' età ta' 75 sena jew aktar hija limitata wisq biex jinstiltu konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi

Fl-istudju tal-NSCLC mhux skwamuż (CA209057), il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied fil-linja bażi kien komparabbli ma' dak tal-popolazzjoni ġenerali. Dawn ir-riżultati għandhom ikunu interpretati b'kawtela minhabba d-daqs żgħir ta' kampjuni fi hdan is-sottogruppi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rappurtat fil-provi kliniċi. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda t-trattament sintomatiku xieraq minnufih.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' mediċini ma' antikorpi, inibituri ta' PD-1/PDL-1 (Proteina 1/ligand 1 tal-mewt taċ-ċelluli pprogrammata). Kodiċi ATC: L01FF01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nivolumab huwa antikorp monoklonali tal-immunoglobulina umana G4 (IgG4) (HuMAb), li jehel mar-riċettur ta' mewt ipprogrammata-1 (PD-1) u jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma' PD-L1 u PD-L2. Ir-riċettur PD-1 huwa regolatur negattiv tal-attività taċ-ċelloli-T li ntwera li huwa involut fil-kontroll tar-risponsi immuni taċ-ċelloli-T. It-tħaddim ta' PD-1 ma' ligandi PD-L1 u PD-L2 li jiġu espressi f'ċelluli li jipprezentaw antigen u li jistgħu jiġu espressi minn tumuri jew ċelloli oħrajn fil-mikroambjent tat-tumuri, jirriżulta f'inibizzjoni tal-proliferazzjoni taċ-ċelloli-T u s-sekrezzjoni taċ-ċitokina. Nivolumab isahħaħ ir-risponsi taċ-ċelloli-T, inkluż ir-risponsi kontra t-tumuri, permezz ta' mblokk ta' PD-1 li jehel ma' ligandi PD-L1 u PD-L2. F'mudelli tal-ġrieden sinġeneiċi, l-imblukkar tal-attività ta' PD-1 irriżulta fi tkabbir imnaqqas tat-tumur.

Inibizzjoni medjata kkombinata ta' nivolumab (anti-PD-1) u ipilimumab (anti-CTLA-4) tirriżulta f'risponsi mtejbja ta' kontra t-tumur fil-melanoma metastatika. F'mudelli ta' tumur ġenetikament identiku tal-ġrieden, l-imblokk doppju ta' PD-1 u CTLA-4 irriżulta f'attività kontra t-tumur sinerġistika.

Effikaċja klinika u sigurtà

Abbażi tal-immudellar tar-relazzjonijiet bejn l-effikaċja u s-sigurtà tad-doża/tal-esponiment, m'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-effikaċja u fis-sigurtà bejn doża ta' nivolumab ta' 240 mg kull ġimagħtejn jew 3 mg/kg kull ġimagħtejn. Barra minn hekk, abbażi ta' dawn ir-relazzjonijiet, ma kien hemm l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn doża ta' nivolumab ta' 480 mg kull 4 ġimghat jew 3 mg/kg kull ġimagħtejn fi trattament aġġuvanti ta' melanoma, melanoma avvanzata u RCC avvanzati.

Melanoma

Trattament ta' melanoma avvanzata

Studju każwali ta' fażi 3 vs. dacarbazine (CA209066)

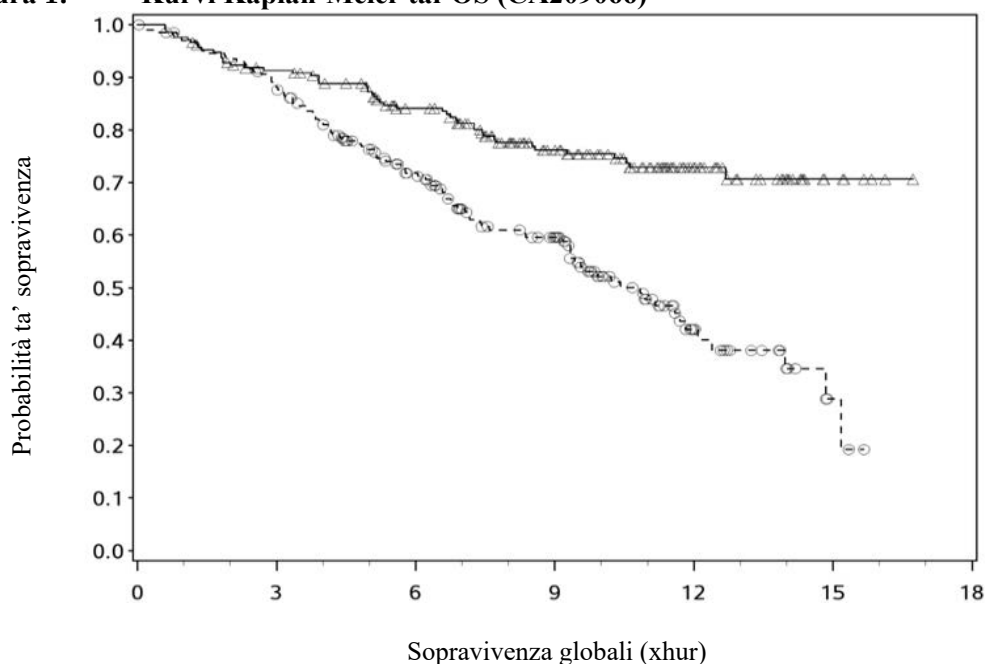
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg għal trattament ta' melanoma avvanzata (li ma tistax titnehha kirurġikament jew metastatika) kienu evalwati fi studju randomizzat, bi blindagħg doppju, tal-fażi 3 (CA209066). Fl-istudju hađu sehem pazjenti adulti (ta' aktar minn 18-il sena) b'melanoma ikkonfermata tat-tip selvaġġ BRAF, li qatt ma ġiet trattata, fi Stadju III jew IV u b'punteġġ tal-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 0 jew 1. Pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, b'melanoma okulari, jew b'metastasi attiv fil-moħħ jew leptomeningeali kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 418-il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jew jingħataw nivolumab (n = 210) fil-vina fuq 60 minuta f'doża ta' 3 mg/kg kull ġimgħatejn jew dacarbazine (n = 208) f'doża ta' 1000 mg/m² kull 3 ġimgħat. L-għażla każwali kienet stratifikata skont l-istatus PD-L1 tat-tumur u l-istadju M (M0/M1a/M1b kontra M1c). It-trattament tkompla sakemm kien għadu jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-trattament ma baqax jiġi tollerat. Trattament wara li l-marda kienet ipprogrressat kien permess għal pazjenti li kellhom benefiċċju kliniku u li ma kellhomx avvenimenti avversi sostanzjali bil-medicina tal-istudju, kif determinat mill-investigatur. 9 ġimgħat wara l-għażla każwali saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont il-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST), verżjoni 1.1, u komplew kull 6 ġimgħat għall-ewwel sena u wara dan kull 12-il ġimgħa. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet OS. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu PFS ivvalutata minn investigatur u r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR).

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu b'bilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 65 sena (firxa: 18-87), 59% kienu rġiel, u 99.5% kienu bojod. Hafna mill-pazjenti kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 (64%) jew 1 (34%). Wiehed u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda fi stadju M1c meta dahl fuq l-istudju. Erba' u sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom melanoma kutanja, u 11% kellhom melanoma mukosali; 35% tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għal PD-L1 ($\geq 5\%$ espressjoni tal-rita ċellulari tat-tumur). Sittax fil-mija ta' pazjenti kellhom terapija adjuvanti preċedentement; l-aktar trattament adjuvanti komuni kien interferon (9%). Erba' fil-mija tal-pazjenti kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ, u 37% tal-pazjenti kellhom livell ta' LDH fil-linja bażi oghla mill-ULN meta dahl fuq l-istudju.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS qed jintwerew fil-Figura 1.

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (CA209066)



Għadd ta' individwi f'riskju

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

—△— Nivolumab (avvenimenti: 50/210), medjan u 95% CI: Mhux Disponibbli

---○--- Dacarbazine (avvenimenti: 96/208), medjan u 95% CI: 10.84 (9.33, 12.09)

Il-benefiċċju fl-OS osservat intwera konsistentement fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti inkluż l-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi, l-istadju M, l-istorja ta' metastasi fil-moħħ, u l-livell tal-LDH fil-linja bażi. Il-benefiċċju fis-sopravivenza ġie osservat irrispettivament ta' jekk il-pazjenti kellhomx

tumuri li kienu kklassifikati bħala PD-L1 negattivi jew PD-L1 pożittivi (cut off tal-espressjoni tal-membrana tat-tumur ta' 5% jew 10%).

Tagħrif disponibbli jindika li l-bidu tal-effett ta' nivolumab hu mdewwem b'mod illi l-benefiċċju ta' nivolumab fuq il-kimoterapija jista' jiehu minn 2-3 xhur.

Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati ta' effikaċja (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Sopravivenza globali		
Każijiet	50 (23.8%)	96 (46.2%)
Proporzjon ta' periklu		0.42
99.79% CI		(0.25, 0.73)
95% CI		(0.30, 0.60)
Valur p		< 0.0001
Medjan (95% CI)	Mhux milhuq	10.8 (9.33, 12.09)
Rata (95% CI)		
Wara 6 xhur	84.1 (78.3, 88.5)	71.8 (64.9, 77.6)
Wara 12-il xahar	72.9 (65.5, 78.9)	42.1 (33.0, 50.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Każijiet	108 (51.4%)	163 (78.4%)
Proporzjon ta' periklu		0.43
95% CI		(0.34, 0.56)
Valur p		< 0.0001
Medjan (95% CI)	5.1 (3.48, 10.81)	2.2 (2.10, 2.40)
Rata (95% CI)		
Wara 6 xhur	48.0 (40.8, 54.9)	18.5 (13.1, 24.6)
Wara 12-il xahar	41.8 (34.0, 49.3)	NA
Rispons tal-oġġettiv		
(95% CI)	84 (40.0%) (33.3, 47.0)	29 (13.9%) (9.5, 19.4)
Odds ratio (95% CI)		4.06 (2.52, 6.54)
Valur p		< 0.0001
Rispons komplut (complete rispons, CR)	16 (7.6%)	2 (1.0%)
Rispons parzjali (PR)	68 (32.4%)	27 (13.0%)
Mard stabbli (stable disease (SD))	35 (16.7%)	46 (22.1%)
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (firxa)	Mhux milhuq (0 ⁺ -12.5 ⁺)	6.0 (1.1-10.0 ⁺)
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (firxa)	2.1 (1.2-7.6)	2.1 (1.8-3.6)

“+” juri osservazzjoni ċensurata

Studju każwali ta' fażi 3 vs. kemoterapija (CA209037)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg għal trattament ta' melanoma (metastatika jew li ma tistax titneħħa bil-kirurgija) avvanzata ġew evalwati fi studju każwali ta' fażi 3, bit-tikketta tingharaf (CA209037). L-istudju kien jinkludi pazjenti adulti li għamlu progress waqt jew wara b'ipilimumab jew wara u jekk daww pożittivi għall-mutazzjoni tal-BRAF V600 għamlu progress waqt jew wara bit-terapija bl-inibitur ta' BRAF kinsase. Pazjenti b'marda awtoimmuni attiva, melanoma okulari, metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attivi jew bi storja magħrufa ta' reazzjonijiet avversi ta' grad għoli relatati ma' ipilimumab preċedenti (Grad 4 għal kull CTCAE v4.0), għajr għal dardir, għeja, reazzjonijiet għall-infużjoni jew endokrinopatiji li għaddew, ġew esklużi mill-istudju.

Total ta' 405 pazjenti kienu magħżula b'mod każwali sabiex jirċievu jew 3 mg/kg nivolumab (n = 272) mogħti għal 60 minuta kull ġimagħtejn jew inkella kimoterapija (n = 133) li kienet tikkonsisti fl-għażla mill-investigatur jew ta' dacarbazine (1000 mg/m² kull 3 ġimgħat) jew ta' carboplatin (AUC 6 kull 3 ġimgħat) u paclitaxel (175 mg/m² kull 3 ġimgħat). Il-każwalità ġiet stratifikata skont status BRAF u PD-L1 tat-tumur u l-aqwa rispons għal ipilimumab preċedenti.

Il-kejl koprimarju tal-eżitu tal-effikaċja kien ORR ikkonfermata fl-ewwel 120 pazjenti ttrattati b'nivolumab, kif imkejla minn kumitat indipendenti ta' analiżi tar-radjoloġija (*independent radiology review committee*, IRRC) bl-użu tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, verżjoni 1.1), u paragon tas-sopravvivenza ġenerali (OS) ta' nivolumab mal-kemoterapija. Il-kejl addizzjonali tal-eżitu kien jinkludi t-tul u l-hin tar-rispons.

L-età medjana kienet ta' 60 sena (medda: 23-88). Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rġiel u 98% kienu bojod. Il-punteġġi tal-prestazzjoni tal-ECOG kienu 0 għal 61% tal-pazjenti u 1 għal 39% tal-pazjenti. Il-maġġoranza (75%) tal-pazjenti kellhom marda fl-istadju M1c meta dahl u fl-istudju. Tlieta u sebghin fil-mija tal-pazjenti kellhom melanoma fil-ġilda u 10% kellhom melanoma tal-mukus. In-numru ta' programmi ta' trattament preċedenti riċevuti kien 1 għal 27% tal-pazjenti, 2 għal 51% tal-pazjenti u > 2 għal 21% tal-pazjenti. Tnejn u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kellhom tumuri li ttestjaw pożittivi għal mutazzjoni tal-BRAF u 50% kellhom tumuri li kienu kkunsidrati pożittivi għal PD-L1. Erbgħa u sittin fil-mija tal-pazjenti ma kellhom ebda benefiċċju kliniku preċedenti (CR/PR jew SD) b'ipilimumab. Il-karatteristiċi bażi kienu b'bilanċjati bejn il-gruppi ħlief għall-proporzjonijiet tal-pazjenti li fl-imġhoddi kellhom metastasi fil-moħħ (19% u 13% fil-grupp ta' nivolumab u l-grupp tal-kimoterapija, rispettivament) u l-pazjenti b'LDH oġhla mill-ULN fil-linja bażi (51% u 35%, rispettivament).

Fi żmien din l-analiżi finali tal-ORR, ġew analizzati r-riżultati minn 120 pazjent ittrattati b'nivolumab u 47 pazjent iktrattament bil-kemoterapija kellhom minimu ta' 6 xhur ta' segwitu. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 12.

Tabella 12: L-aqwa rispons globali, iż-żmien u t-tul tar-rispons (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapija (n = 47)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (IRRC)	38 (31.7%)	5 (10.6%)
(95% CI)	(23.5, 40.8)	(3.5, 23.1)
Rispons komplet (CR)	4 (3.3%)	0
Rispons parzjali (PR)	34 (28.3%)	5 (10.6%)
Marda stabbli (SD)	28 (23.3%)	16 (34.0%)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (firxa)	Ma ntlahaqx	3.6 (Mhux disponibbli)
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (firxa)	2.1 (1.6-7.4)	3.5 (2.1-6.1)

Tagħrif disponibbli jindika li l-bidu tal-effett ta' nivolumab idum b'tali mod li l-benefiċċju ta' nivolumab fuq il-kimoterapija jista' jiehu minn 2-3 xhur.

Analizi agġornata (segwitu ta' 24 xahar)

Fost il-pazjenti randomizzati kollha, l-ORR kien ta' 27.2% (95% CI: 22.0, 32.9) fil-grupp nivolumab u 9.8% (95% CI: 5.3, 16.1) fil-grupp tal-kimoterapija. Iż-żmien medju tar-rispons kien ta' 31.9 xhur (medda: 1.4⁺-31.9) u 12.8 xhur (medda: 1.3⁺-13.6⁺), rispettivament. Il-PFS HR għal nivolumab vs. kimoterapija kien ta' 1.03 (95% CI: 0.78, 1.36). L-ORR u l-PFS ġew iġvalutati minn IRRC għal kull RECIST verżjoni 1.1.

Ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti bejn nivolumab u l-kimoterapija fl-analizi finali ta' OS. L-analizi primarja OS ma gietx agġustata biex tikkunsidra t-terapija sussegwenti, b'54 (40.6%) pazjent fil-grupp kimoterapewtiku li sussegwentement irċiew trattament kontra PD1. L-OS tista' tithawwad minn persuni li jirtiraw, żbilanċ ta' terapija sussegwenti u differenzi fil-fatturi tal-linja bażi. Aktar pazjenti fil-grupp ta' nivolumab kellhom fatturi pronjostiċi dgħajfa (żieda fl-LDH u fil-metastasi fil-moħħ) milli fil-grupp terapewtiku.

Effikaċja skont l-istatus BRAF: Risponsi oġġetti għal nivolumab (skont id-definizzjoni tal-punt aħħari koprimarju) ġew osservati f'pazjenti bi jew mingħajr melanoma pożittiva għal mutazzjoni BRAF. L-ORRs fis-sottogrupp ta' mutanti pożittivi tal-BRAF kienu 17% (95% CI: 8.4, 29.0) għal nivolumab u 11% (95% CI: 2.4, 29.2) għall-kimoterapija, u fis-sottogrupp tat-tip salvaġġ tal-BRAF kienu 30% (95% CI: 24.0, 36.7) u 9% (95% CI: 4.6, 16.7), rispettivament.

Il-PFS HRs għal nivolumab vs. kimoterapija kienu ta' 1.58 (95% CI: 0.87, 2.87) għall-pazjenti mutanti pożittivi tal-BRAF u 0.82 (95% CI: 0.60, 1.12) għall-pazjenti tat-tip salvaġġ tal-BRAF. L-OS HRs għal nivolumab vs. kimoterapija kienu ta' 1.32 (95% CI: 0.75, 2.32) għall-pazjenti mutanti pożittivi tal-BRAF u 0.83 (95% CI: 0.62, 1.11) għall-pazjenti tat-tip salvaġġ tal-BRAF.

Effikaċja skont l-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1: Ġew osservati risponsi oġġettivi għal nivolumab irrispettivament mill-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1. Madankollu, ir-rwol ta' dan il-bijomarkatur (espressjoni PD-L1 tat-tumur) ma ġiex spjegat b'mod sħiħ.

F'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$, l-ORR kien ta' 33.5% għal nivolumab (n = 179; 95% CI: 26.7, 40.9) u ta' 13.5% għall-kimoterapija (n = 74; 95% CI: 6.7, 23.5). F'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $< 1\%$, l-ORR għal kull IRRC kien 13.0% (n = 69; 95% CI: 6.1, 23.3) u 12.0% (n = 25; 95% CI: 2.5, 31.2), rispettivament.

Il-PFS HRs għal nivolumab vs. kimoterapija kienu 0.76 (95% CI: 0.54, 1.07) f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$ u 1.92 (95% CI: 1.05, 3.5) f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $< 1\%$.

L-OS HRs għal nivolumab vs. kimoterapija kienu 0.69 (95% CI: 0.49, 0.96) f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$ u 1.52 (95% CI: 0.89, 2.57) f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $< 1\%$.

Dawn l-analizzijiet tas-sottogruppi għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba d-daqs żgħir tas-sottogruppi u n-nuqqas ta' differenza statistikament sinifikanti fl-OS fil-popolazzjoni randomizzata kollha.

Studju b'doża li toghla ta' Fażi 1 open-label (MDX106-03)

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' nivolumab kienu mistħarrġa fi studju b'doża li toghla ta' fażi 1 open-label tingħaraf f'tipi ta' tumuri diversi, li jinkludu melanoma malinna. Mit-306 pazjenti trattati qabel li ġew irreġistrati fl-istudju, 107 kellhom melanoma u rċiew nivolumab f'doża ta' 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, jew 10 mg/kg għal massimu ta' sentejn. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, rispons oġġettiv kien irrappurtat fi 33 pazjent (31%) bi żmien medjan ta' rispons ta' 22.9 xhur (95% CI: 17.0, NR). Il-PFS medjan kien ta' 3.7 xhur (95% CI: 1.9, 9.3). L-OS medjan kien ta' 17.3 xhur (95% CI: 12.5, 37.8), u r-rati OS stmati kienu 42% (95% CI: 32, 51) wara 3 snin, 35% (95% CI: 26, 44) wara 4 snin, u 34% (95% CI: 25, 43) wara 5 snin (segwitu minimu ta' 45 xahar).

Studju ta' fergħa waħda ta' fażi 2 (CA209172)

L-istudju CA209172 kien studju ta' fergħa waħda, bit-tikketta mikxufa ta' monoterapija ta' nivolumab f'pazjenti b'melanoma metastatika ta' fażi III (mhux rixettibbli) jew ta' fażi IV wara trattament preċedenti li kien fih antikorp monoklonali kontra CTLA-4. Is-sigurtà kienet punt ta' tmiem primarju u l-effikaċja kienet punt ta' tmiem sekondarju. Mill-1 008 pazjent iktrattamentt, 103 (10%) kellhom melanoma okulari/uveali, 66 (7%) kellhom punteġġ tal-prestazzjoni ECOG ta' 2, 165 (16%) kellhom metastasi tas-CNS asintomatika iktrattamentta u mhux iktrattamentta, 13 (1.3%) kellhom metastasi leptomeningeali ktrattamentta, 25 (2%) kellhom marda awtoimmuni, u 84 (8%) kellhom Reazzjonijiet avversi (Aes) relatati mal-immunità ta' Grad 3-4 b'terapija kontra CTLA-4 preċedenti. Ma ġie identifikat ebda sinjal ġdid tas-sigurtà fil-pazjenti ttrattati kollha u l-profil tas-sigurtà ġenerali ta' nivolumab kien simili tul is-subgruppi. Ir-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq ir-rati tar-rispons evalwati minn investigatur fil-ġimgha 12 huma ppreżentati fit-Tabella 13 hawn taħt.

Tabella 13: Rata tar-rispons fil-ġimgha 12 - il-pazjenti kollha evalwabbli għar-rispons u skont is-subgrupp (CA209172)

	Total	Melanoma okulari/ Uveali	ECOG PS 2	Metastasi tas-CNS	Marda awtoimmuni	irAEs ta' Grad 3-4 b'kontra 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 Ir-risponsi huma evalwati skont RECIST 1.1 għal 588/1 008 (58.3%) tal-pazjenti li komplew il-trattament tul il-ġimgha 12 u li kellhom sken ta' segwitu fil-ġimgha 12.

Studju ta' Fażi 3 Randomizzat ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab jew nivolumab bħala monoterapija kontra ipilimumab bħala monoterapija (CA209067)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 1 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg jew nivolumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 3 mg/kg bħala monoterapija għal trattament ta' melanoma avvanzata (ma tistax titneħħa jew metastatika) ġew evalwati fi studju double-blind, randomizzat ta' fażi 3 (CA209067). Id-differenzi bejn iż-żewġ gruppi li fihom nivolumab ġew evalwati b'mod deskrittiv. L-istudju kien jinkludi pazjenti adulti b'melanoma ta' Stadju III jew Stadju IV kkonfermata li ma tistax titneħħa. Il-pazjenti kellu jkollhom punteġġ ta' status ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. Il-pazjenti li ma kinux irċievew terapija kontra l-kanċer sistemiku qabel għall-melanoma li ma tistax tintneħħa jew metastatika kienu reklutati. Kienet permessa terapija aġġuvanti jew neo-aġġuvanti preċedenti jekk din tlestiet mill-inqas 6 ġimghat qabel ir-randomizzazzjoni. Il-pazjenti b'marda awtoimmuni, melanoma okulari/uveali, jew metastasi tal-moħħ attiv jew leptomeningeali kienu esklużi mill-istudju.

Total ta' 945 pazjent kienu randomizzati biex jirċievew nivolumab flimkien ma' ipilimumab (n=314), nivolumab bħala monoterapija (n=316), jew ipilimumab bħala monoterapija (n=315). Il-pazjenti fil-fergħa kkombinata rċievew nivolumab 1 mg/kg għal 60 minuta u ipilimumab 3 mg/kg għal 90 minuta mogħti fil-vina kull 3 ġimghat għall-ewwel 4 dożi, segwit minn nivolumab 3/mg bħala monoterapija kull ġimagħtejn. Il-pazjenti fil-fergħa tal-monoterapija ta' nivolumab irċievew nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn. Il-pazjenti fil-fergħa ta' paragun irċievew ipilimumab 3 mg/kg u placebo li jaqbel ma' nivolumab fil-vina kull 3 ġimghat għal 4 dożi segwiti minn placebo kull ġimagħtejn. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata mill-espressjoni PD-L1 ($\geq 5\%$ kontra $< 5\%$ espressjoni membrana taċ-ċellula tat-tumur), l-istatus BRAF, u l-istadju M skont is-sistema ta' waqfien tal-Kumitat Kongunt Amerikan fuq il-Kanċer (American Joint Committee on Cancer) (AJCC). It-trattament tkompla sakemm ġie osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma kienx ittollerat iżjed. Il-valutazzjonijiet tat-tumuri saru 12-il ġimgha wara r-randomizzazzjoni, imbagħad kull 6 ġimghat għall-ewwel sena, u kull 12-il ġimgha minn dak iż-żmien 'il quddiem. Il-miżuri tar-riżultat primarji kienu sopravivenza mingħajr progressjoni u OS. L-ORR u t-tul taż-żmien tar-rispons kienu vvalutati wkoll.

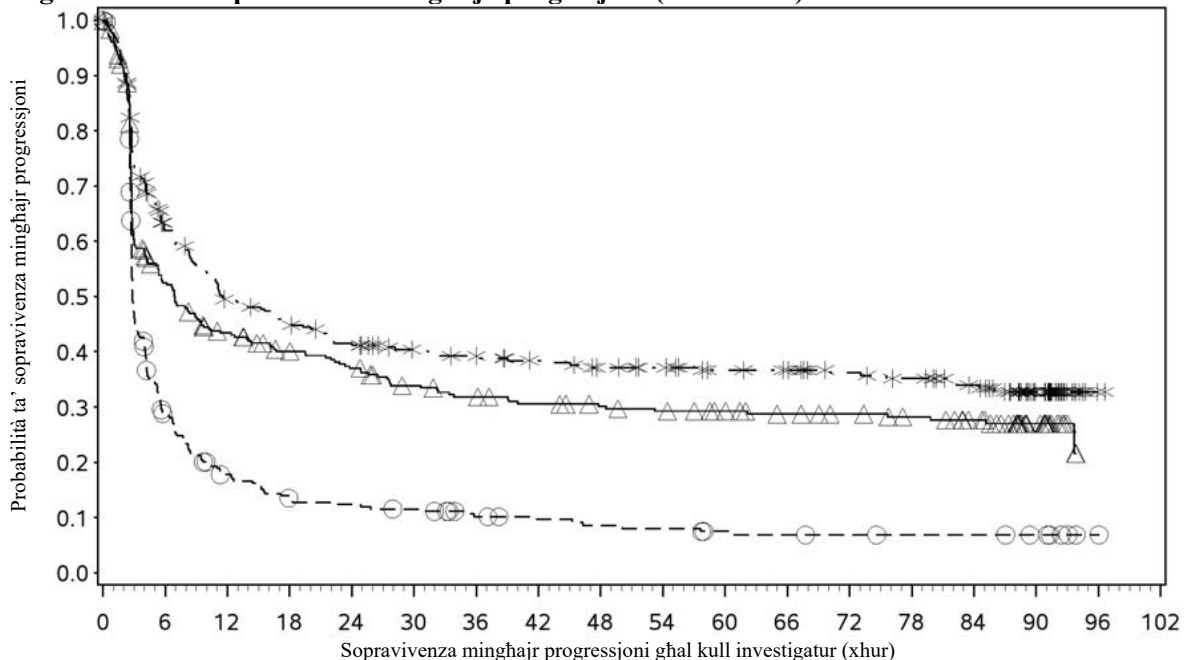
Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati fit-tliet gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet 61 sena (firxa ta': 18 sa 90 sena), 65% tal-pazjenti kienu rġiel, u 97% kienu bojod. Il-punteġġ tal-istat ta' prestazzjoni ta' ECOG kien 0 (73%) jew 1 (27%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom il-marda

AJCC ta' Stadju IV (93%); 58% kellhom il-marda M1c meta bdew l-istudju. Tnejn u għoxrin fil-mija tal-pazjenti rċewew terapija aġġuvanti qabel. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti kellhom melanoma pożittiva għal mutazzjoni BRAF; 26.5% tal-pazjenti kellhom PD-L1 $\geq$ 5% espressjoni tal-membrana taċ-ċelloli tat-tumur. Erbgħa fil-mija tal-pazjenti kellhom passat ta' metastasi fil-moħħ, u 36% tal-pazjenti kellhom livell LDH tal-linja bażi ikbar mill-ULN fil-bidu tal-istudju. Fost il-pazjenti b'espressjoni PD-L1 ta' tumur kwantifikabbli, id-distribuzzjoni tal-pazjenti kienet ibbilanċjata tul it-tliet gruppi ta' trattament. L-espressjoni PD-L1 tat-tumuri giet iddeterminata permezz tal-assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Fl-analizi primarja (segwitu minimu ta' 9 xhur) il-PFS medjana kienet ta' 6.9 xhur fil-grupp ta' nivolumab meta mqabbel ma' 2.9 xhur fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.57, 99.5% CI: 0.43, 0.76; $p < 0.0001$). Il-PFS medjana kienet ta' 11.5 xhur fil-grupp ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel ma' 2.9 xhur fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.42, 99.5% CI: 0.31, 0.57; $p < 0.0001$).

Ir-riżultati tal-PFS mill-analizi deskrittiva (b'segwitu minimu ta' 90 xahar) huma murija fil-Figura 2 (il-popolazzjoni randomizzata kollha), Figura 3 (fit-tumur ta' PD-L1 ta' 5% cut off), u Figura 4 (fit-tumur ta' PD-L1 ta' 1% cut off).

Figura 2: Sopravivenza mingħajr progressjoni (CA209067)



Numru ta' individwi f'riskju

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	-

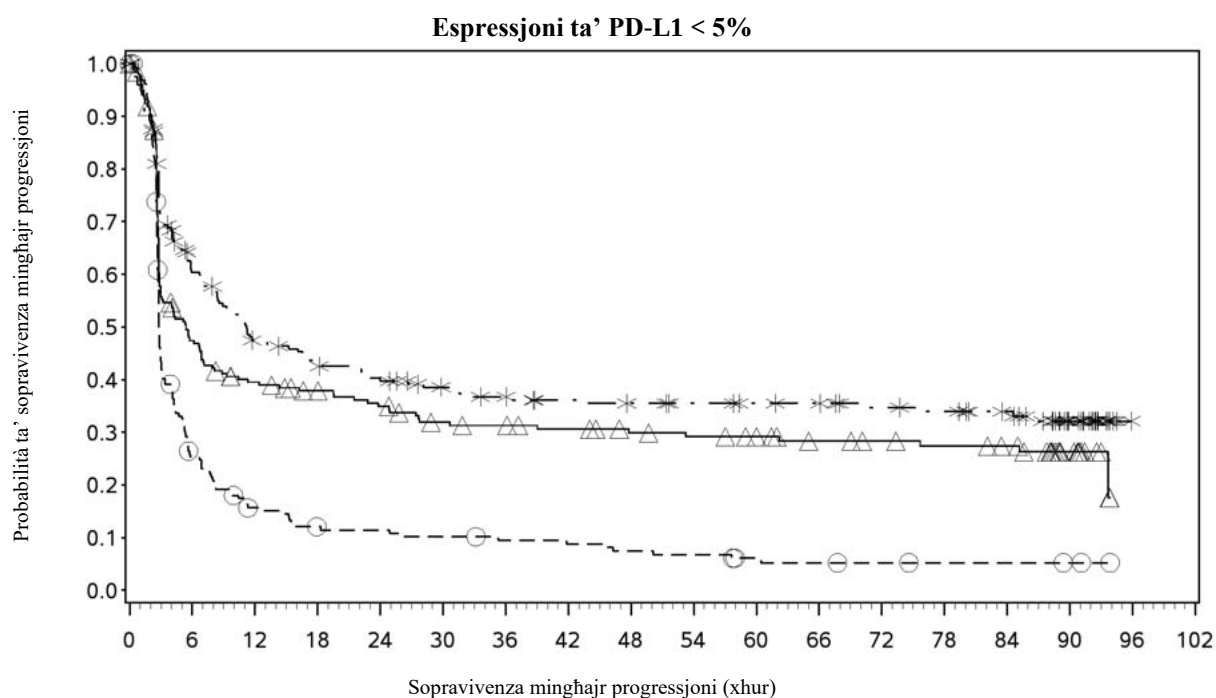
- - * - - Nivolumab+ipilimumab (avvenimenti: 189/314), medjan u 95% CI: 11.50 (8.90, 20.04).
Rata ta' PFS wara 12-il xahar u 95% CI: 49% (44, 55), Rata ta' PFS wara 60 xahar u 95% CI: 36% (32, 42), rata ta' PFS wara 90 xahar u 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (avvenimenti: 208/316), medjan u 95% CI: 6.93 (5.13, 10.18).
Rata ta' PFS wara 12-il xahar u 95% CI: 42% (36, 47), Rata ta' PFS wara 60 xahar u 95% CI: 29% (24, 35), rata ta' PFS wara 90 xahar u 95% CI: 27% (22, 33)
- - ○ - - Ipilimumab (avvenimenti: 261/315), medjan u 95% CI: 2.86 (2.79, 3.09).
Rata ta' PFS wara 12-il xahar u 95% CI: 18% (14, 23), Rata ta' PFS wara 60 xahar u 95% CI: 8% (5, 12), rata ta' PFS wara 90 xahar u 95% CI: 7% (4, 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.42 (0.35, 0.51)

Nivolumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.53 (0.44, 0.64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.79 (0.65, 0.97)

Figura 3: Sopravivenza minghajr progressjoni mill-espressjoni ta' PD-L1: cut off ta' 5% (CA209067)



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 127/210), medjan u 95% CI: 11.17 (7.98, 17.51)

—△—

Nivolumab (avvenimenti: 139/208), medjan u 95% CI: 5.39 (2.96, 7.13)

---○---

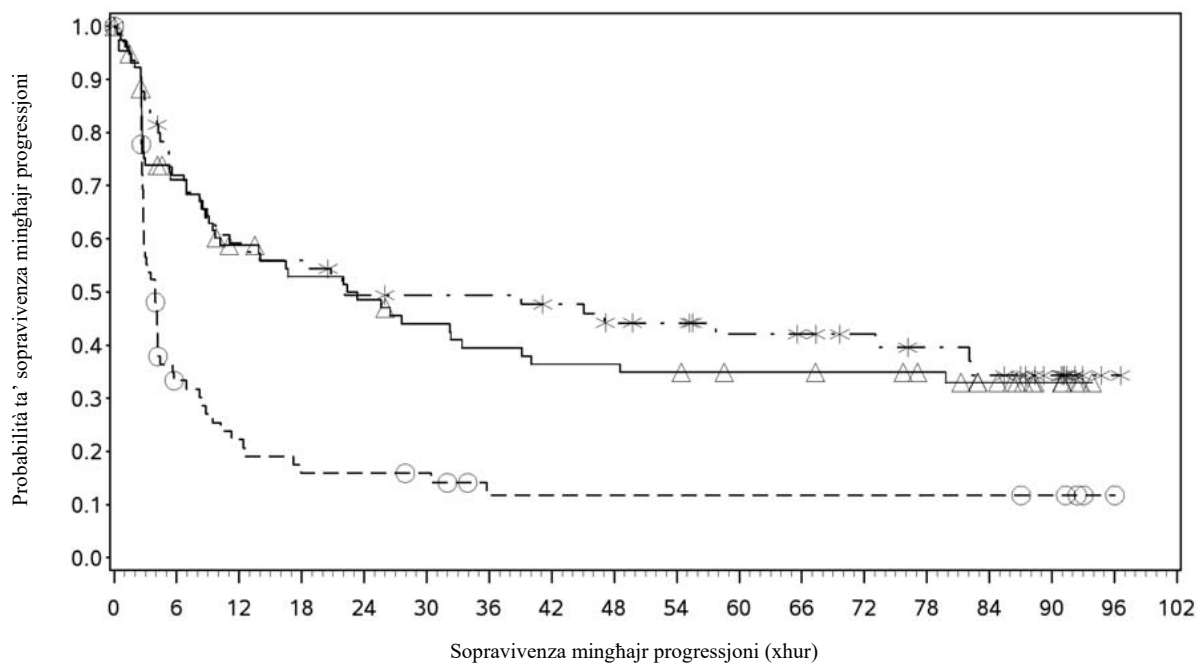
Ipilimumab (avvenimenti: 171/202), medjan u 95% CI: 2.79 (2.76, 3.02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.42 (0.33, 0.53)

Nivolumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.54 (0.43, 0.68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.77 (0.61, 0.98)

Espressjoni ta' PD-L1 $\geq 5\%$



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*---

Nivolumab+ipilimumab (avvenimenti: 36/68), medjan u 95% CI: 22.11 (9.72, 82.07)

---△---

Nivolumab (avvenimenti: 48/80), medjan u 95% CI: 22.34 (9.46, 39.13)

---○---

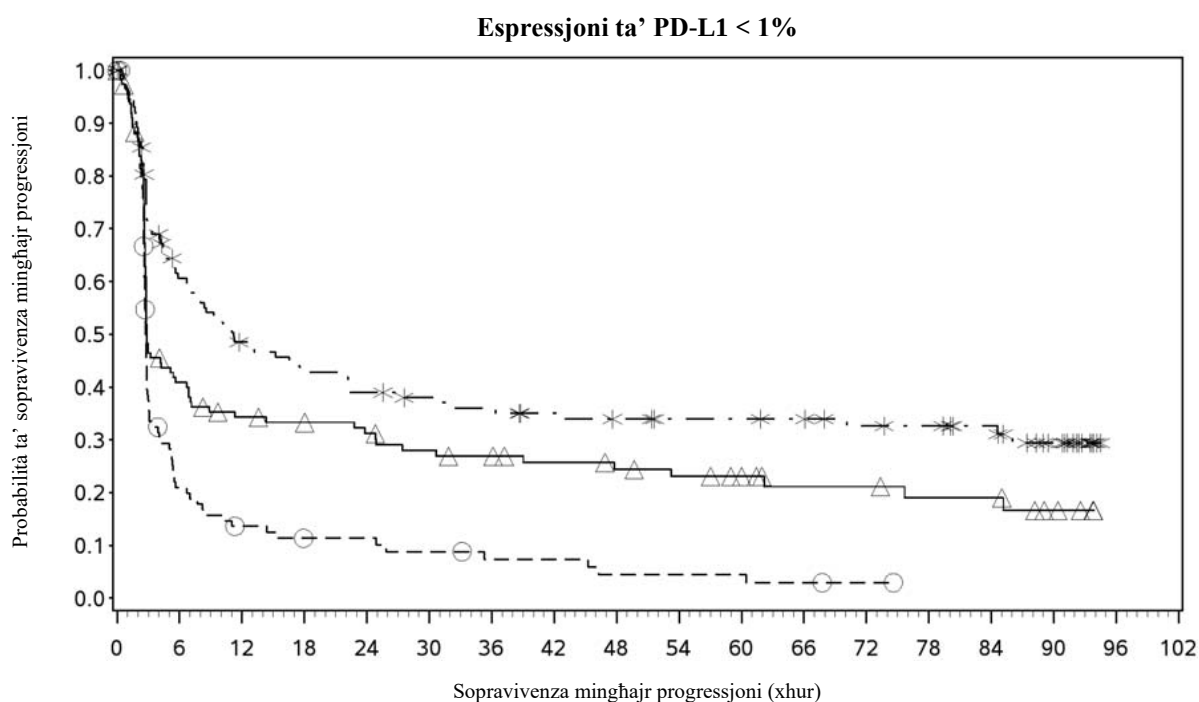
Ipilimumab (avvenimenti: 60/75), medjan u 95% CI: 3.94 (2.79, 4.21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.38 (0.25, 0.58)

Nivolumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.43 (0.29, 0.64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.89 (0.58, 1.35)

Figura 4: Sopravivenza minghajr progressjoni mill-espressjoni ta' PD-L1: cut off ta' 1% (CA209067)



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 76/123), medjan u 95% CI: 11.17 (6.93, 22.18)

—△—

Nivolumab (avvenimenti: 85/117), medjan u 95% CI: 2.83 (2.76, 5.62)

---○---

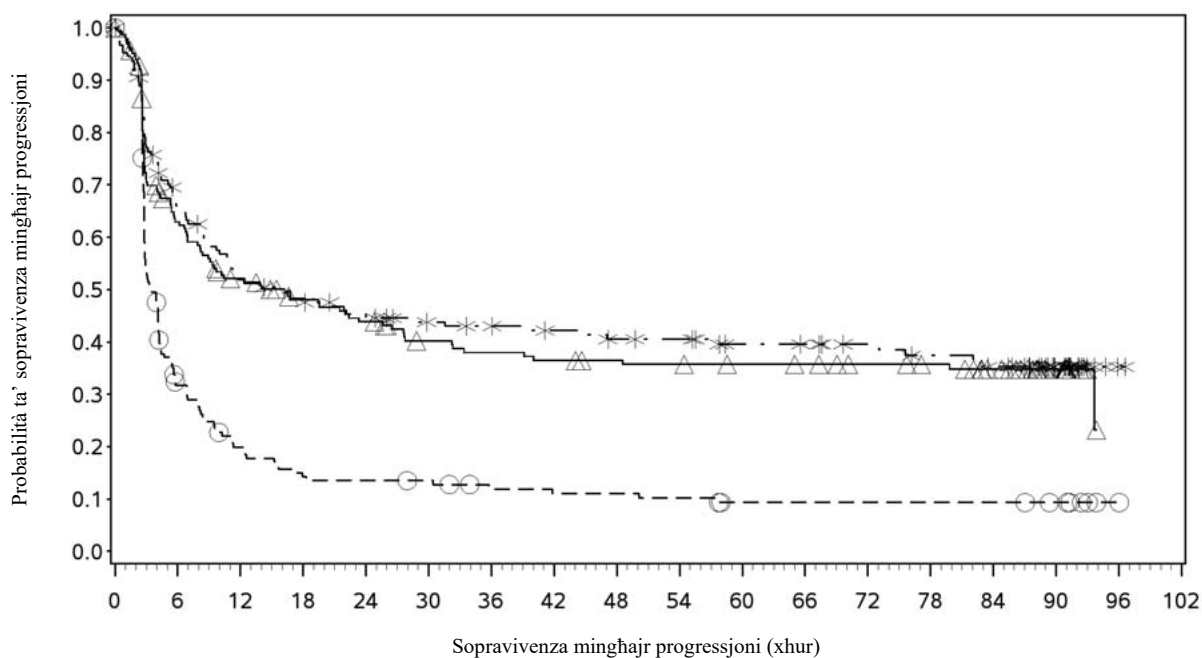
Ipilimumab (avvenimenti: 94/113), medjan u 95% CI: 2.73 (2.66, 2.83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.39 (0.28, 0.53)

Nivolumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.59 (0.44, 0.79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.66 (0.48, 0.90)

Espressjoni ta' PD-L1 $\geq 1\%$



Numru ta' individwi f'riskju

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

---*--- Nivolumab+ipilimumab (avvenimenti: 90/155), medjan u 95% CI: 16.13 (8.90, 45.08)
 ---△--- Nivolumab (avvenimenti: 102/171), medjan u 95% CI: 16.20 (8.11, 27.60)
 ---○--- Ipilimumab (avvenimenti: 137/164), medjan u 95% CI: 3.48 (2.83, 4.17)

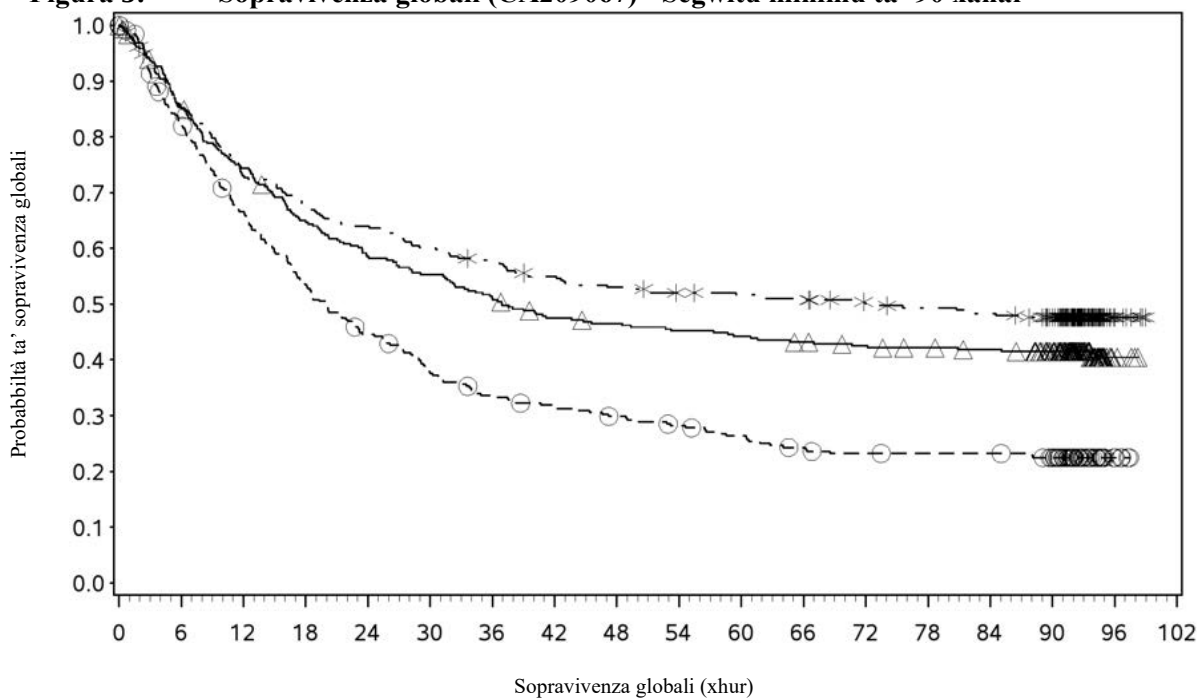
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.42 (0.32, 0.55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.45 (0.35, 0.59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - proporzjon ta' periklu u 95% CI: 0.92 (0.69, 1.22)

L-analizi tal-OS (primarja) finali sehhiet meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 28 xahar. Wara 28 xahar, l-OS medjana ma ntlahqitx fil-grupp ta' nivolumab meta mqabbel ma' 19.98-il xahar fil-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.63, 98% CI: 0.48, 0.81; valur-p: < 0.0001). L-OS medjana ma ntlahqitx fil-grupp ta' nivolumab f'kombinazzjoni ma' ipilimumab meta mqabbel mal-grupp ta' ipilimumab (HR = 0.55, 98% CI: 0.42, 0.72; valur-p: < 0.0001).

Ir-riżultati tal-OS f'analizi deskrittiva addizzjonali mwettqa f'follow-up minimu ta' 90 xahar juru riżultati konsistenti mal-analizi primarja oriġinali. Riżultati tal-OS minn din l-analizi ta' follow-up huma murija fil-Figura 5 (kollha randomizzati), Figura 6 u 7 (bil-cut off tal-PD-L1 5% u 1% tat-tumur).

L-analizi tal-OS ma kinitx agġustata biex tikkunsidra t-terapija sussegwenti riċevuti. It-terapija sistemika sussegwenti giet riċevuta minn 36.0%, 49.1%, u 66.3% tal-pazjenti fil-kombinazzjoni, il-fergħat ta' monoterapija ta' nivolumab, u ipilimumab, rispettivament. L-immunoterapija sussegwenti (inkluż terapija kontra PD1, antikorp kontra CTLA-4, jew immunoterapija oħra) giet riċevuta minn 19.1%, 34.2%, u 48.3% tal-pazjenti fil-fergħat tal-kombinazzjoni, monoterapija ta' nivolumab, u ipilimumab, rispettivament.

Figura 5: Sopravivenza globale (CA209067) - Segwitu minimu ta' 90 xahar



Numru ta' individwi f'riskju

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

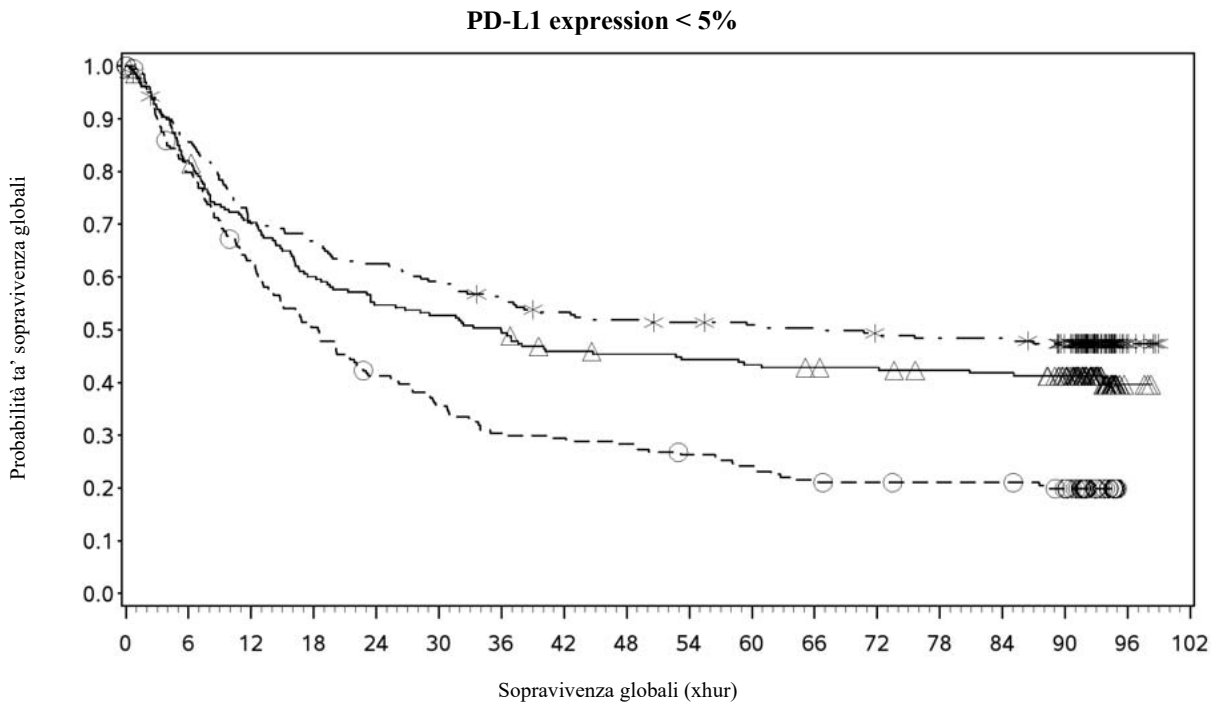
- *--- Nivolumab+ipilimumab (avvenimenti: 162/314), medjan u 95% CI: 72.08 (38.18, N.A.)
Rata ta' OS u 95% CI wara 12-il xahar: 73% (68, 78), 24 xahar: 64% (59, 69), 36 xahar: 58% (52, 63),
60 xahar: 52% (46, 57), u 90 xahar: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (avvenimenti: 182/316), medjan u 95% CI: 36.93 xhur (28.25, 58.71)
Rata ta' OS u 95% CI wara 12-il xahar: 74% (69, 79), 24 xahar: 59% (53, 64), 36 xahar: 52% (46, 57),
60 xahar: 44% (39, 50), u 90 xahar: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (avvenimenti: 235/315), medjan u 95% CI: 19.94 xhur (16.85, 24.61)
Rata ta' OS u 95% CI wara 12-il xahar: 67% (61, 72), 24 xahar: 45% (39, 50), 36 xahar: 34% (29, 39),
60 xahar: 26% (22, 31), u 90 xahar: 22% (18, 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0.53 (0.44, 0.65)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% CI): 0.63 (0.52, 0.77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% CI): 0.84 (0.68, 1.04)

Figura 6: Sopravivenza globale skont l-espressjoni PD-L1: 5% cut off (CA209067) - Segwitu minimu ta' 90 xahar



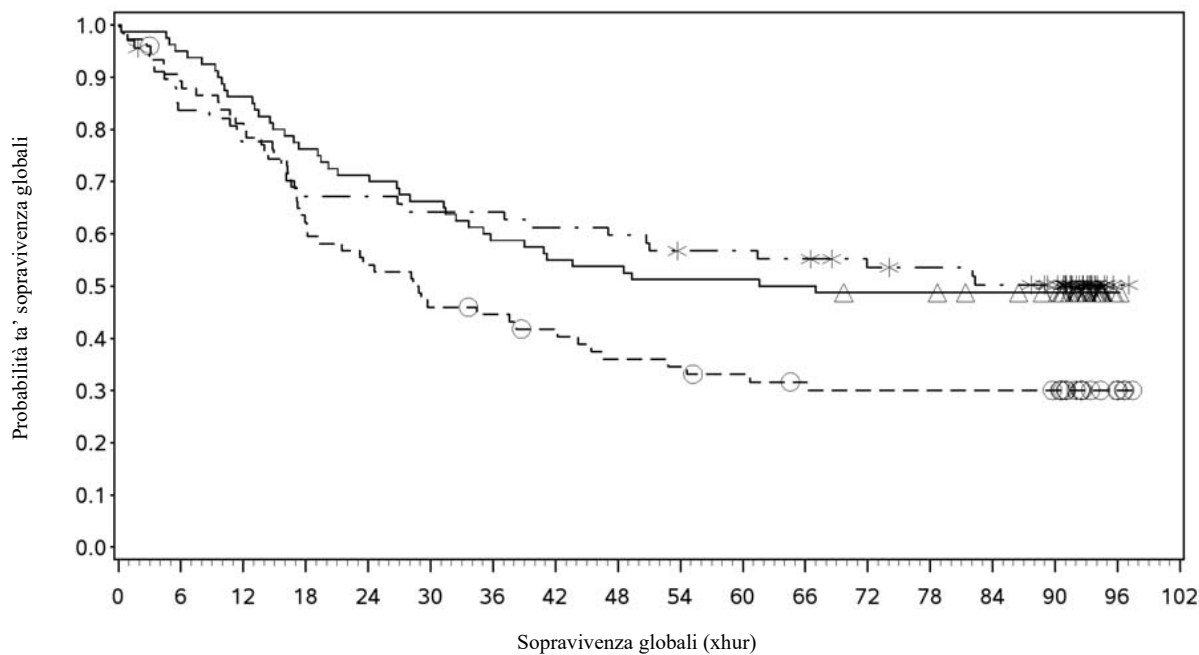
Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 109/210), medjan u 95% CI: 65.94 (32.72, N.A.)
 —△— Nivolumab (avvenimenti: 121/208), medjan u 95% CI: 35.94 xhur (23.06, 60.91)
 ---○--- Ipilimumab (avvenimenti: 157/202), medjan u 95% CI: 18.40 xhur (13.70, 22.51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.51 (0.40, 0.66)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.62 (0.49, 0.79)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0.83 (0.64, 1.07)

Espressjoni PD-L1 $\geq 5\%$



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 33/68), medjan u 95% CI: N.A. (39.06, N.A.)

---△---

Nivolumab (avvenimenti: 41/80), medjan u 95% CI: 64.28 xhur (33.64, N.A.)

---○---

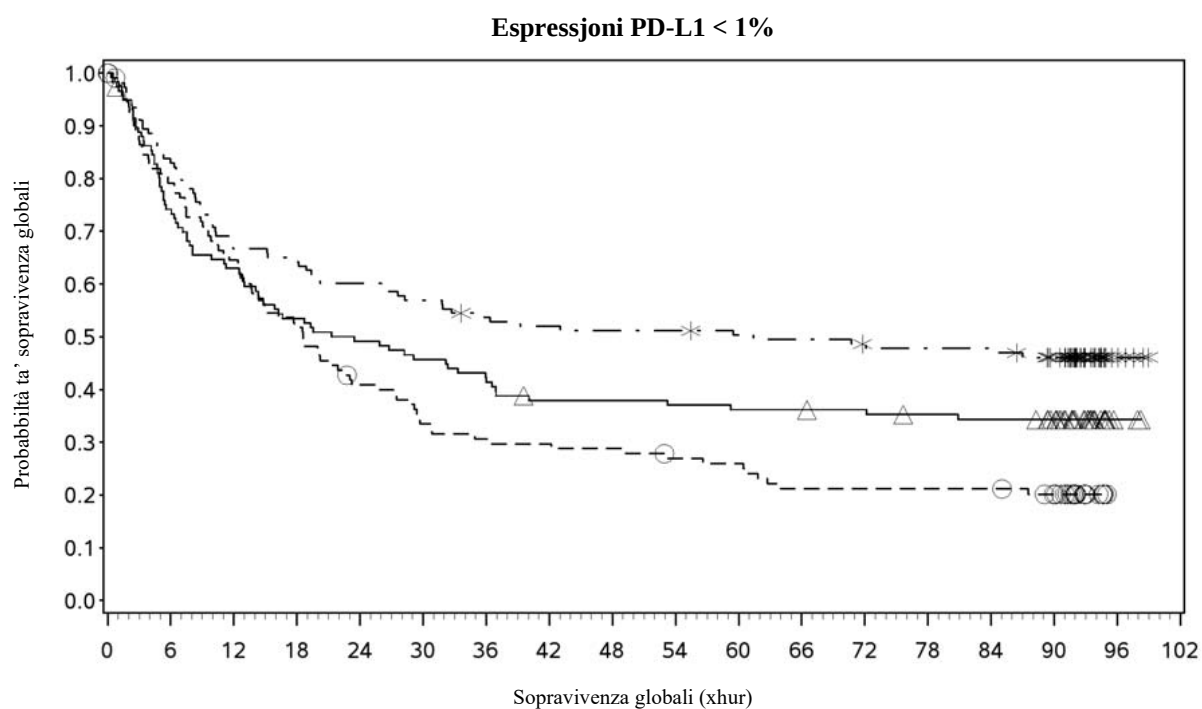
Ipilimumab (avvenimenti: 51/75), medjan u 95% CI: 28.88 xhur (18.10, 44.16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.61 (0.39, 0.94)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.61 (0.41, 0.93)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0.99 (0.63, 1.57)

Figura 7: Sopravivenza globale skont l-espressjoni PD-L1: 1% cut off (CA209067) - Segwitu minimu ta' 90 xahar



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 66/123), medjan u 95% CI: 61.44 (26.45, N.A.)

—△—

Nivolumab (avvenimenti: 76/117), medjan u 95% CI: 23.46 xhur (13.01, 36.53)

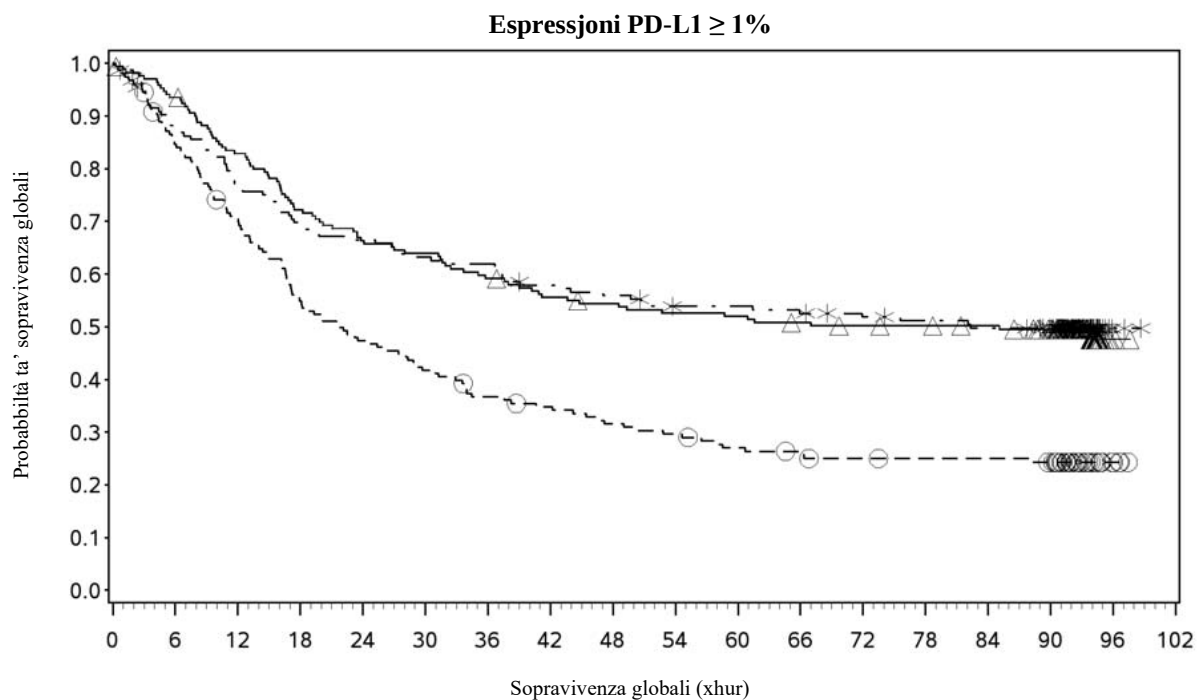
---○---

Ipilimumab (avvenimenti: 87/113), medjan u 95% CI: 18.56 xhur (13.67, 23.20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.55 (0.40, 0.76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.77 (0.57, 1.05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 0.71 (0.51, 0.99)



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 76/155), medjan u 95% CI: 82.30 (39.06, N.A.)

---△---

Nivolumab (avvenimenti: 86/171), medjan u 95% CI: 85.09 xhur (39.00, N.A.)

---○---

Ipilimumab (avvenimenti: 121/164), medjan u 95% CI: 21.49 xhur (16.85, 29.08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.52 (0.39, 0.70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% CI): 0.52 (0.39, 0.69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% CI): 1.01 (0.74, 1.37)

Is-segwitu minimu għall-analiżi tal-ORR kien ta' 90 xahar. Ir-risponsi huma miġbura fil-qosor f'Tabella 14.

Tabella 14: Rispons oġġettiv (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Rispons oġġettiv	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52.6, 63.8)	(39.4, 50.6)	(14.9, 23.8)
Proporzjon ta' probabbiltà (vs. ipilimumab)	6.35	3.5	
(95% CI)	(4.38, 9.22)	(2.49, 5.16)	
Rispons shiħ (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Rispons parzjali (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Marda stabbli (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Tul għar-rispons			
Medjan (firxa), xhur	N.A. (69.1-N.A.)	90.8 (45.7-N.A.)	19.3 (8.8-47.4)
Proporzjon ≥12-il xahar fit-tul	68%	73%	44%
Proporzjon ≥24 xahar fit-tul	58%	63%	30%
ORR (95% CI) minn espressjoni tat-tumur ta' PD-L1			
< 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

Iż-żewġ ferġhat li kien fihom nivolumab urew benefiċċju ta' PFS u OS sinifikanti u ORR oġġettiv meta mqabbla ma' ipilimumab waħdu. Ir-riżultati osservati ta' PFS fi 18-il xahar ta' segwitu u r-riżultati ta' ORR u ta' OS fi 28 xahar ta' segwitu ntwerew b'mod konsistenti fis-sottogruppi tal-pazjenti inkluż l-istatus ta' prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi, l-istatus BRAF, l-istadju M, l-età, il-passat ta' metastasi tal-mohħ, u l-livell LDH tal-linja bażi. Din l-osservazzjoni nżammiet bir-riżultati ta' OS b'segwitu minimu ta' 90 xahar.

Fost 131 pazjent li waqqfu l-kombinazzjoni minhabba reazzjoni avversa wara 28 xahar ta' segwitu, l-ORR kien 71% (93/131) bi 20% (26/131) li kisbu rispons shiħ u l-OS medjana ma ntlahqitx.

Iż-żewġ ferġhat li fihom nivolumab urew rati ta' rispons oġġettiv ikbar minn ta' ipilimumab irrISPettivament mil-livelli ta' espressjoni ta' PD-L1. L-ORRs kienu oġġettivi għall-kombinazzjoni ta' nivolumab u ta' ipilimumab mqabbla mal-monoterapija ta' nivolumab fil-livelli ta' espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 (Tabella 14) wara 90 xahar ta' segwitu, bl-aħjar rispons globali shiħ li jikkorrelata ma' rata ta' sopravivenza mtejba.

Wara 90 xahar ta' segwitu, it-tul taż-żmien medjan tar-rispons għal pazjenti b'livell ta' espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 ≥ 5% kien ta' 78.19 xhur (firxa: 18.07-N.A.) fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 77.21 xhur (firxa: 26.25-N.A.) fil-fergħa tal-monoterapija ta' nivolumab u 31.28 xhur (firxa: 6.08-N.A.) fil-fergħa ta' ipilimumab. Fl-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 < 5%, it-tul ta' żmien medjan tar-rispons ma ntlehaqx (firxa: 61.93-N.A.) fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 90.84 xhur (firxa: 50.43-N.A.) fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab u 19.25 xhur (firxa: 5.32-47.44) fil-fergħa tal-monoterapija ta' ipilimumab.

L-ebda cut-off ċara għall-espressjoni ta' PD-L1 ma tista' tiġi stabbilita b'mod affidabbli meta jiġu kkunsidrati l-punti tat-tmim rilevanti tar-rispons tat-tumur u l-PFS u l-OS. Ir-riżultati minn analiżi, esploratorja, multivarjata identifikaw l-karatteristiċi tal-pazjent u tat-tumur (status ta' prestazzjoni ECOG, stadju M, linja bażi LDH, status tal-mutazzjoni BRAF, status ta' PD-L1, u sess) li jistgħu jagħtu kontribut għall-eżitu tas-sopravivenza.

Effikaċja mill-istatus BRAF:

Wara 90 xahar ta' segwitu, pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ u pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] randomizzati għal nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab kellhom PFS medjan ta' 16.76 xhur (95% CI: 8.28, 32.0) u 11.7 xhur (95% CI: 7.0, 19.32), waqt li daww fil-fergħa ta' monoterapija b' nivolumab kellhom PFS medjana ta' 5.62 xhur (95% CI: 2.79, 9.46) u 8.18 xhur (95% CI: 5.13, 19.55), rispettivament. Pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal monoterapija ta' ipilimumab kellhom PFS medjana ta' 3.09 xhur (95% CI: 2.79, 5.19) u 2.83 xhur (95% CI: 2.76, 3.06), rispettivament.

Wara 90 xahar ta' segwitu, pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ u pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] randomizzati għal nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab kellhom ORR ta' 67.0% (95% CI: 57.0, 75.9; n = 103) u 54.0% (95% CI: 47.1, 60.9; n = 211), waqt li daww fil-fergħa ta' monoterapija b' nivolumab kellhom ORR ta' 37.87% (95% CI: 28.2, 48.1; n = 98) u 48.2% (95% CI: 41.4, 55.0; n = 218), rispettivament. Pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ randomizzati għal monoterapija ta' ipilimumab kellhom ORR ta' 23.0% (95% CI: 15.2, 32.5; n = 100) u 17.2% (95% CI: 12.4, 22.9; n = 215).

Wara 90 xahar ta' segwitu, f'pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF [V600], l-OS medjana ma ntlahqitx fil-fergħa ta' kombinazzjoni u kienet ta' 45.5 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab. L-OS medjana għal pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF [V600] fil-fergħa ta' monoterapija ta' ipilimumab kienet ta' 24.6 xhur. F'pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ, l-OS medjana kienet ta' 39.06 xhur fil-fergħa ta' kombinazzjoni, 34.37 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' nivolumab u ta' 18.5 xhur fil-fergħa ta' monoterapija ta' ipilimumab. L-HRs tal-OS għal nivolumab mogħti flimkien ma' monoterapija ipilimumab vs. nivolumab kienu 0.66 (95% CI: 0.44, 0.98) għal pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF[V600] u 0.95 (95% CI: 0.74, 1.22) għal pazjenti bi BRAF tat-tip selvaġġ.

Studju ta' fażi 2 randomizzat ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab u ipilimumab (CA209069).

L-istudju CA209069 kien studju double-blind, ta' Fażi 2, randomizzat li jevalwa l-kombinazzjoni ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab mqabbla ma' ipilimumab mogħti waħdu f'142 pazjenti b'melanoma avvanzata (ma tistax titneħħa jew metastatika) bi kriterji ta' inkluzjoni simili għall-istudju CA209067 u l-analiżi primarja f'pazjenti b'melanoma tat-tip selvaġġ (77% tal-pazjenti). L-investigatur evalwa li l-ORR kienet 61% (95% CI: 48.9, 72.4) fil-fergħa ta' kombinazzjoni (n = 72) kontra 11% (95% CI: 3.0, 25.4) għall-fergħa ta' ipilimumab (n = 37). Ir-rati OS stmati ta' sentejn u 3 snin kienu 68% (95% CI: 56, 78) and 61% (95% CI: 49, 71), rispettivament għall-kombinazzjoni (n = 73) u 53% (95% CI: 36, 68) u 44% (95% CI: 28, 60), rispettivament għal ipilimumab (n = 37).

Trattament agġuvanti ta' melanoma

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab vs. placebo (CA20976K)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 480 mg bħala aġent waħdieni għat-trattament ta' pazjenti b'melanoma kompletament maqtugħa ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, double-blind (CA20976K). L-istudju inkluda pazjenti b'punteġġ ta' status ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, li kellhom melanoma kkonfermata istologikament ta' Stadju IIB jew IIC skont l-American Joint Committee on Cancer (AJCC), it-8 edizzjoni, li giet imneħħija kompletament kirurġikament. Ir-reġistrazzjoni kienet teħtieġ qutugħ shih tal-melanoma primarja b'marġini negattivi u bijopsija negattiva tal-glandoli limfatiċi sentinel fi żmien 12-il ġimgha qabel ir-randomizzazzjoni. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus tal-PD-L1 tat-tumur tagħhom. L-istudju eskluda pazjenti b'melanoma okulari/uveali jew tal-mukoża, marda awtoimmuni attiva, kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemiku b'kortikosterojdi (≥ 10 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) jew

medicini immunosoppressivi ohra, kif ukoll pazjenti b'terapija preċedenti għal melanoma minbarra kirurgija.

Total ta' 790 pazjent ġew randomizzati (2:1) biex jirċievu nivolumab (n = 526) mogħti ġol-vini għal 30 minuta b'doża ta' 480 mg kull 4 ġimgħat jew placebo (n = 264) għal perjodu sa sena jew sakemm il-marda terġa' tohrōg jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont il-kategorija T (T3b vs. T4a vs. T4b) tat-8 edizzjoni tal-AJCC. Il-valutazzjonijiet tat-tumur twettqu kull 26 ġimgħa matul is-snin 1-3 u kull 52 ġimgħa minn 3 snin sa 5 snin. Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kienet is-sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, *recurrence-free survival*). RFS, ivvalutata mill-investigatur, ġiet definita bħala ż-żmien bejn id-data tar-randomizzazzjoni u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastażi lokali, reġjonali, jew distanti), melanoma primarja ġdida, jew mewta dovuta għal kwalunkwe każ, skont liema jseħh l-ewwel. Il-kejl tar-riżultat sekondarju kien jinkludi OS u sopravivenza mingħajr metastasi distanti (DMFS, *distant metastasis-free survival*).

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet 62 sena (medda: 19-92), 61% kienu rġiel, u 98% kienu bojod. Il-punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG tal-linja bażi kien 0 (94%) jew 1 (6%). Sittin fil-mija kellhom stadju IIB u 40% kellhom stadju IIC.

F'analizi interim primarja speċifikata minn qabel (segwitu minimu ta' 7.8 xhur) intwera titjib statistikament sinifikanti fl-RFS b'nivolumab meta mqabbel ma' placebo b'HR ta' 0.42 (95% CI: 0.30, 0.59; p < 0.0001). F'analizi deskrittiva aġġornata tal-RFS (segwitu minimu ta' 15.6 xhur), nivolumab kompli juri titjib fl-RFS b'HR ta' 0.53 (95% CI: 0.40, 0.71). OS ma kinitx matura. Ir-riżultati rrappurtati mill-analizzijiet b'segwitu minimu ta' 15.6 xhur huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 15 u l-Figura 8.

Tabella 15: Riżultati tal-effikaċja (CA20976K)

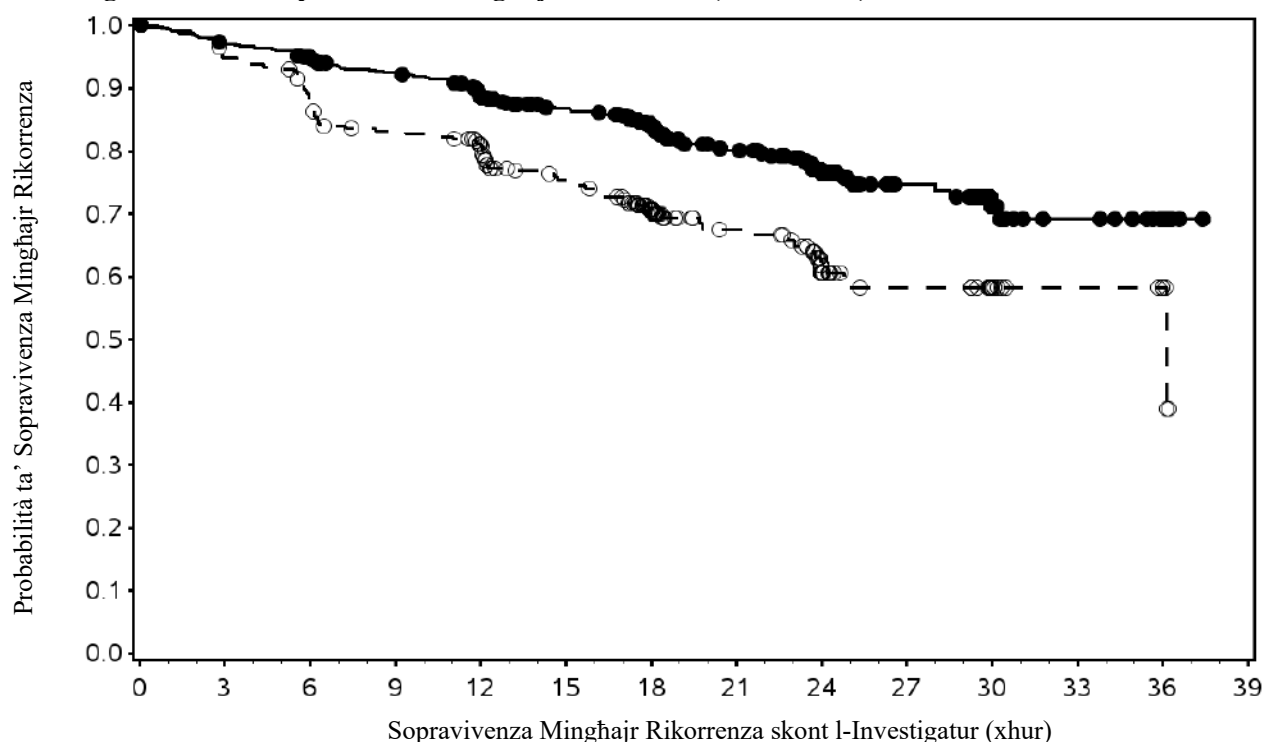
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Soprarivenza mingħajr rikorrenza b'segwitu minimu sa 15.6 xhur		
Sopravivenza mingħajr rikorrenza		
Avvenimenti	102 (19.4%)	84 (31.8%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.53
95% CI		(0.40, 0.71)
Medjan (95% CI) xhur	NR	36.14 (24.77, NR)
Rata (95% CI) wara 12-il xhar ^b	88.8 (85.6, 91.2)	81.1 (75.7, 85.4)
Rata (95% CI) wara 18-il xhar ^b	83.9 (80.3, 86.9)	70.7 (64.5, 76.1)

^a Ibbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^b Ibbażata fuq stimi ta' Kaplan-Meier.

Il-benefiċċju tal-RFS kien konsistenti fis-sottogruppi ewlenin kollha, inkluż l-istadju tal-marda, il-kategorija T, u l-età.

Figura 8: Sopravivenza minghajr rikorrenza (CA20976K)



Numru ta' inividui f'riskju

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

- Nivolumab (avvenimenti: 102/526), medjan u 95% CI: NR
- - -○- - - Plaċebo (avvenimenti: 84/264), medjan u 95% CI: 36.14 (24.77, NR)
- Nivolumab vs. Plaċebo – HR (95% CI): 0.53 (0.40, 0.71)

Abbażi ta' cut-off tad-data: 21 ta' Frar 2023, segwitu minimu ta' 15.6 xhur

Data dwar l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur kienet disponibbli għal 302/790 (38.2%) pazjenti randomizzati (36.3% u 42.0% fil-fergħat ta' nivolumab u tal-plaċebo, rispettivamente), billi l-espressjoni PD-L1 ma kinitx fattur ta' stratifikazzjoni għar-randomizzazzjoni. L-analiżijiet RFS esploratorji skont l-espressjoni ta' PD-L1 urew HR għal nivolumab vs plaċebo ta' 0.43 (95% CI: 0.22, 0.84) f'pazjenti (N = 167) b'espressjoni ta' PD-L1 $\geq 1\%$, 0.82 (95% CI: 0.44, 1.54) f'pazjenti (N = 135) b'espressjoni ta' PD-L1 $< 1\%$, u 0.50 (95% CI: 0.34, 0.73) f'pazjenti (N = 488) b'espressjoni ta' PD-L1 indeterminata/mhux irrapportata/li ma tistax tiġi evalwata.

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab vs ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għal trattament ta' pazjenti b'melanoma kompletament maqtugħa ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, double-blind (CA209238). L-istudju inkluda pazjenti adulti, li kellhom punteġġ ta' status ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, b'melanoma kkonfermata istoloġikament ta' Fażi IIIB/C jew Fażi IV tal-American Joint Committee on Cancer (AJCC), is-7 edizzjoni, li għet maqtugħa kompletament. Skont it-8 edizzjoni tal-AJCC, dan jikkorrespondi għal pazjenti b'involvement tan-nodi limfatiċi jew metastazi. Il-pazjenti ġew arwolati kien x'kien l-istatus tal-PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b'marda awtoimmuni preċedenti, u bi kwalunkwe kundizzjoni li teħtieġ trattament sistemika b'jew kortikosterodji (≥ 10 mg prednisone kuljum jew ekwivalenti) jew b'medikazzjonijiet immunosuppressivi oħrajn, kif ukoll pazjenti b'terapija preċedenti għal melanoma (għajr pazjenti b'kirurgija, radjoterapija aġġuvanti wara risezzjoni newroloġika għal leżjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali, u interferon aġġuvanti preċedenti mlesti ≥ 6 xhur qabel ir-randomizzazzjoni) terapija preċedenti b'antikorp, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, jew anti CTLA-4 (inkluż ipilimumab jew bi kwalunkwe antikorp jew mediċina oħra li speċifikament timmira l-ko-stimulazzjoni taċ-ċellola T jew passaġġi ta' checkpoint), ġew esklużi mill-istudju.

Total ta' 906 pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab 3 mg/kg (n = 453) mogħti kull ġimagħtejn jew ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) mogħti kull 3 ġimghat għal 4 dozi, imbagħad kull 12-il ġimgha li jibdw minn ġimgha 24 għal massimu ta' sena. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminat), u fażi tal-marda skont is-sistema ta' fażi ta' AJCC. Il-valutazzjonijiet tat-tumuri saru kull 12-il ġimgha għall-ewwel sentejn u mbagħad kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem. Il-punt ta' tmien primarju kien sopravivenza mingħajr rikorrenza (RFS, *recurrence-free survival*). RFS, ivvalutata minn investigatur, ġiet definita bħala ż-żmien bejn id-data tar-randomizzazzjoni u d-data tal-ewwel rikorrenza (metastazi lokali, reġjonali, jew distanti), melanoma primarja ġdida, jew mewta dovuta għal kwalunkwe każ, ikun li jkun liema jsehh l-ewwel.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet 55 sena (medda: 18-86), 58% kienu rġiel, u 95% kienu bojod. Il-punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG ta' linja bażi kien 0 (90%) jew 1 (10%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda ta' Fażi III tal-AJCC (81%), u 19% kellhom marda ta' Fażi IV. Tmienja u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom nodi limfatiċi makroskopiċi u 32% kellhom ulċerazzjoni ta' tumor. Tnejn u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kienu BRAF V600 pożittivi għall-mutazzjoni filwaqt li 45% kienu BRAF tip selvaġġ u 13% kienu status BRAF mhux magħruf. Għal espressjoni ta' PD-L1 ta' tumor, 34% tal-pazjenti kellhom espressjoni PD-L1 $\geq 5\%$ u 62% kellhom $< 5\%$ stabbilita b'assagġ ta' prova klinika. Fost pazjenti b'espressjoni PD-L1 ta' tumor kwantifikabbli, id-distribuzzjoni tal-pazjenti kienet ibbilanċjata tul il-gruppi ta' trattament kollha. L-espressjoni PD-L1 ta' tumor ġiet determinata permezz tal-assagġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

F'analizi interim primarja speċifikata minn qabel (segwitu minimu ta' 18-il xahar) intwera titjib statistikament sinifikanti fl-RFS b'nivolumab meta mqabbel ma' ipilimumab b'HR ta' 0.65 (97.56% CI: 0.51, 0.83; log-rank stratifikat $p < 0.0001$). F'analizi deskrittiva aġġornata tal-RFS, b'segwitu minimu ta' 24 xahar, it-titjib fl-RFS ġie kkonfermat b'HR ta' 0.66 (95% CI: 0.54, 0.81; $p < 0.0001$) u l-OS ma kinitx matura. Ir-riżultati tal-effikaċja b'segwitu minimu ta' 36 xahar (analizi finali speċifikata minn qabel tal-RFS) u 48 xahar (analizi finali speċifikata minn qabel tal-OS) huma muriġa fit-Tabella 16 u fil-Figura 9 u 10 (popolazzjoni kollha randomizzata).

Tabella 16: Riżultati tal-effikaċja (CA209238)

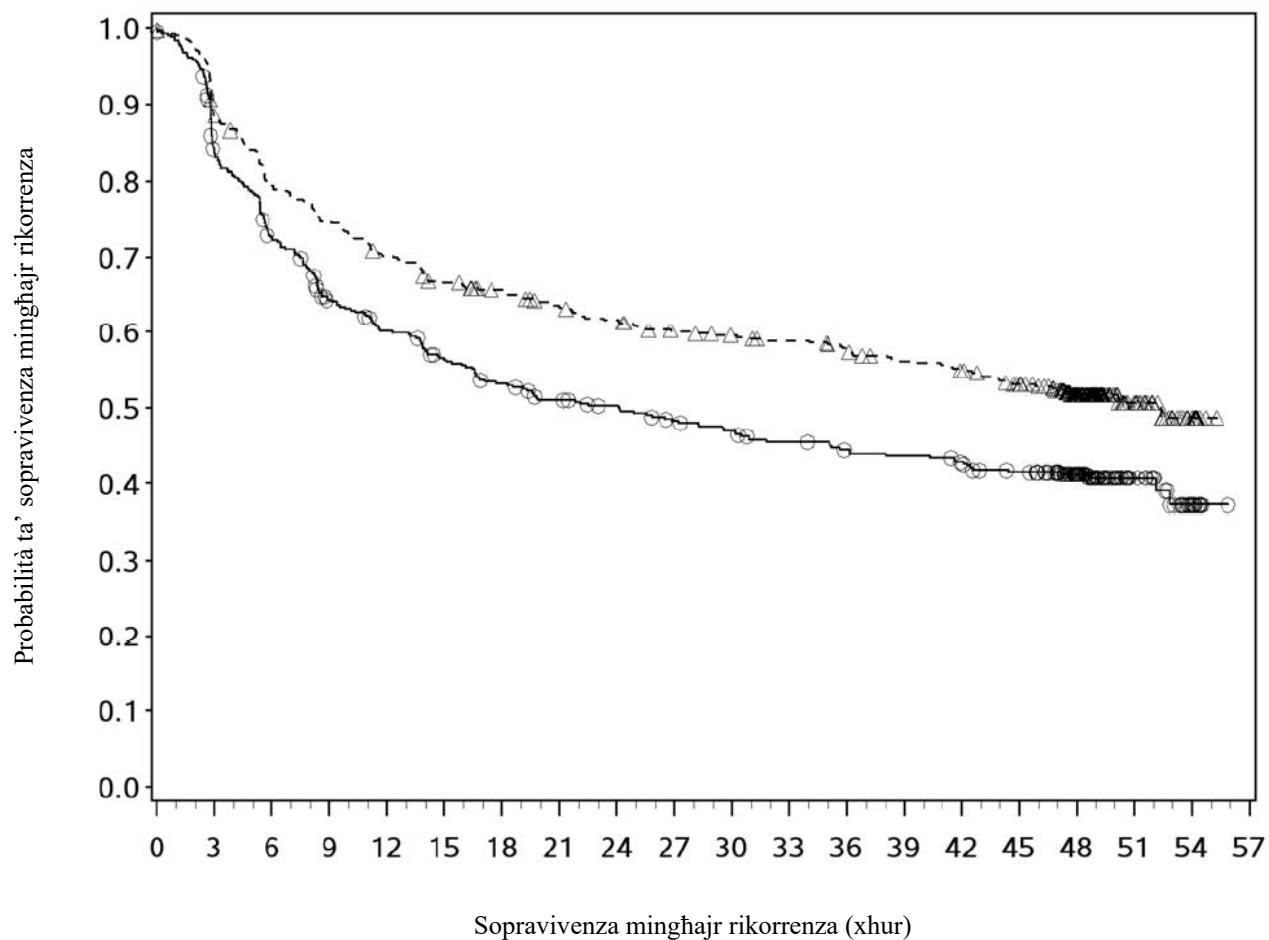
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Analizi finali speċifikata minn qabel		
Soprarivenza mingħajr rikorrenza b'segwitu minimu sa 36 xahar		
Episodji	188 (41.5%)	239 (52.8%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.68
95% CI		(0.56, 0.82)
Valur-p		$p < 0.0001$
Medjan (95% CI) xhur	NR (38.67, NR)	24.87 (16.62, 35.12)
Soprarivenza mingħajr rikorrenza b'segwitu minimu sa 48 xahar		
Episodji	212 (46.8%)	253 (55.8%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.71
95% CI		(0.60, 0.86)
Medjan (95% CI) xhur	52.37 (42.51, NR)	24.08 (16.56, 35.09)
Rata (95% CI) fi 12-il xahar	70.4 (65.9, 74.4)	60.0 (55.2, 64.5)
Rata (95% CI) fi 18-il xahar	65.8 (61.2, 70.0)	53.0 (48.1, 57.6)
Rata (95% CI) f'24 xahar	62.6 (57.9, 67.0)	50.2 (45.3, 54.8)
Rata (95% CI) f'36 xahar	57.6 (52.8, 62.1)	44.4 (39.6, 49.1)
Rata (95% CI) fi 48 xahar	51.7 (46.8, 56.3)	41.2 (36.4, 45.9)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Analizi finali speċifikata minn qabel Soprarivenza globali b'segwitu minimu sa 48 xahar		
Episodji	100 (22.1%)	111 (24.5%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.87
95.03% CI		(0.66, 1.14)
Valur-p		0.3148
Medjan (95% CI) xhur	Ma Ntlaħaqx	Ma Ntlaħaqx
Rata (95% CI) fi 12-il xahar	96.2 (93.9, 97.6)	95.3 (92.8, 96.9)
Rata (95% CI) fi 18-il xahar	91.9 (88.9, 94.1)	91.8 (88.8, 94.0)
Rata (95% CI) f'24 xahar	88.0 (84.6, 90.7)	87.8 (84.4, 90.6)
Rata (95% CI) f'36 xahar	81.7 (77.8, 85.1)	81.6 (77.6, 85.0)
Rata (95% CI) fi 48 xahar	77.9 (73.7, 81.5)	76.6 (72.2, 80.3)

^a Miksub minn mudell tal-perikli proporzjonali stratifikat.

B'segwitu minimu ta' 36 xahar, il-prova wriet titjib statistikament sinifikanti fl-RFS għal pazjenti randomizzati għall-fergħa ta' nivolumab meta mqabbel mal-fergħa ta' ipilimumab 10 mg/kg. Il-benefiċċju tal-RFS intwera b'mod konsistenti fis-sottogruppi, inkluż l-espressjoni PD-L1 tat-tumur, l-istatus BRAF, u l-istadju tal-marda. B'segwitu minimu ta' 48 xahar, muri fil-Figura 9, il-prova kompliet turi titjib fl-RFS fil-fergħa ta' nivolumab meta mqabbel mal-fergħa ta' ipilimumab. Il-benefiċċju tal-RFS inżamm fis-sottogruppi kollha.

Figura 9: Sopravivenza minghajr rikorrenza (CA209238)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab

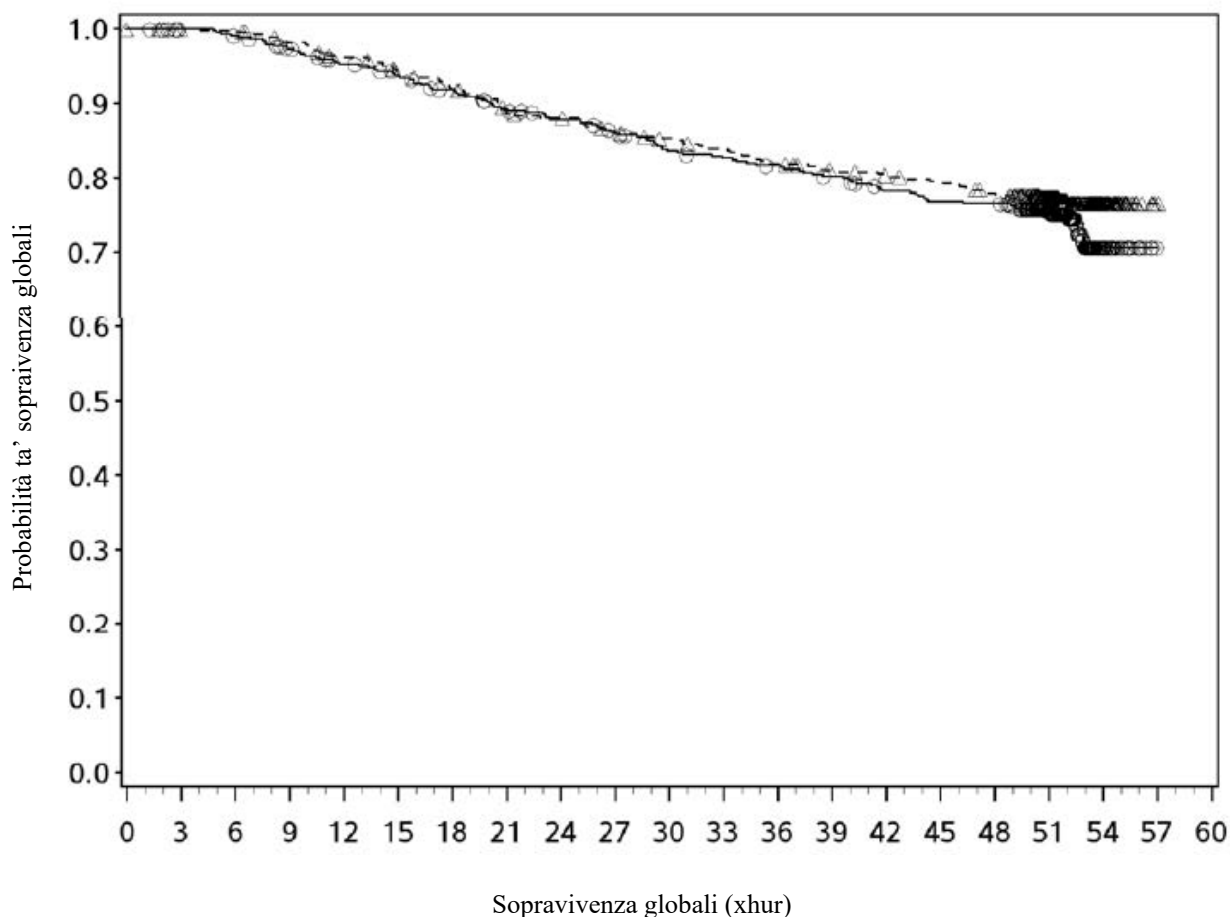
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figura 10: Sopravivenza globale (CA209238)



Numru ta' inividwi f'riskju

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

B'segwitu minimu ta' 48 xahar, muri f'Figura 10, l-OS medjana ma ntlahqet fl-ebda grupp (HR = 0.87, 95.03% CI: 0.66, 1.14; p-value: 0.3148). Id-dejta tas-sopravivenza globali giet imfixkla mill-effetti ta' terapiji kontra l-kancer sussegwenti effettivi. Inghatat terapija sistemika sussegwenti fi 33 % u fi 42 % tal-pazjenti fil-ferghat ta' nivolumab u ipilimumab, rispettivament. Inghatat immunoterapija sussegwenti (inkluz terapija kontra PD1, antikorp kontra CTLA-4, jew immunoterapija ohra) fi 23 % u f'34 % tal-pazjenti fil-ferghat ta' nivolumab u ipilimumab, rispettivament.

Il-Kwalita' tal-Hajja (Quality of life, QoL) b'nivolumab baqghet stabbli u qrib il-valuri tal-linja bazi matul il-trattament, kif ivvalutati bi skali validi u affidabbli bhall-Organizzazzjoni Ewropea ghar-Ricerka u l-Trattament tal-Kancer (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) QLQ-C30 u l-indici tal-utilita' tal-EQ-5D u l-iskala analog viziva (visual analog scale, VAS).

Kancer tal-pulmun mhux b'celloli zghar

Trattament neoagguvanti ta' NSCLC

Studju ta' fazi 3, randomizzat, open-label ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra kimoterapija bbażata fuq il-platinu (CA209816)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu ghal 3 cikli gew evalwati fi studju ta' fazi 3, randomizzat, open-label (CA209816). L-istudju inkluda pazjenti bi status

ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1, marda li titkejjel (skont RECIST verżjoni 1.1), u li t-tumuri tagħhom kienu NSCLC li jitneħħa, ikkonfermat istoloġikament ta' Stadju IB (≥ 4 cm), II, jew IIIA (skont il-kriterji ta' determinazzjoni tas-7 edizzjoni tal-AJCC/Unjoni għall-Kontroll Internazzjonali tal-Kanċer (UICC, Union for International Cancer Control)).

Il-kriterji tal-għażla li ġejjin jiddefinixxu pazjenti f'riskju għoli ta' rikorrenza li huma inklużi fl-indikazzjoni terapewtika u jirriflettju popolazzjoni ta' pazjenti b'mard ta' Stadju II-IIIa skont il-kriterji ta' determinazzjoni tas-7 edizzjoni tal-AJCC/UICC: kull pazjent b'daqs tat-tumur ta' ≥ 5 cm; kwalunkwe pazjent b'mard N1 jew N2 (irrispettivament mid-daqs tat-tumur primarju); pazjenti b'noduli multipli tat-tumur jew fl-istess lobu jew f'lobi ipsilaterali differenti; pazjenti b'tumuri li huma invażivi fl-istrutturi toraċiċi (jinvađu direttament il-plewra vixxerali, il-plewra parjetali, il-ħajt tas-sider, id-dijaframma, in-nerv freniku, il-plewra medjastinali, il-perikardju parjetali, il-medjastinum, il-qalb, il-važi l-kbar, it-trakea, in-nerv laringali rikorrenti, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina); jew tumuri li jinvolvu l-bronku prinċipali; jew tumuri li huma assoċjati ma' atelektazi jew pulmonite ostruttiva li testendi sar-reġjun ilarju jew tinvolvi l-pulmun kollu.

L-istudju ma kienx jinkludi pazjenti li kellhom status N2 b'tumuri li wkoll kienu jinvađu l-medjastinum, il-qalb, il-važi l-kbar, it-trakea, in-nerv laringali rikorrenti, l-esofagu, il-korp vertebrali, il-karina, jew b'nodulu/i separat(i) tat-tumur f'lobu ipsilaterali differenti.

Pazjenti b'NSCLC li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK magħrufa (testijiet għal mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK ma kinux obligatorji fid-dhul tal-istudju), newropatija periferali ta' Grad 2 jew aktar, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li kienu jehtiegu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata mil-livell tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew mhux kwantifikabbli), l-istadju tal-mard (IB/II kontra IIIA), u l-generu (maskil kontra femminil). Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. L-espressjoni PD-L1 tat-tumur giet iddeterminata permezz tal-assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Total ta' 358 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu ($n = 179$) jew kimoterapija bbażata fuq il-platinu ($n = 179$). Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija rċewew nivolumab 360 mg mogħti ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kull 3 ġimgħat sa 3 ċikli. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċewew kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat sa 3 ċikli. Kimoterapija bbażata fuq il-platinu kienet tikkonstisti mill-għażla tal-investigatur ta' paclitaxel 175 mg/m² jew 200 mg/m² u carboplatin AUC 5 jew AUC 6 (kwalunkwe istoloġija); pemetrexed 500 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² (istoloġija mhux skwamuża); jew gemcitabine 1 000 mg/m² jew 1 250 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² (istoloġija skwamuża). Fil-fergħa tal-kimoterapija, żewġ għażliet addizzjonali ta' korsijiet tat-trattament kienu jinkludu vinorelbine 25 mg/m² jew 30 mg/m² u cisplatin 75 mg/m²; jew docetaxel 60 mg/m² jew 75 mg/m² u cisplatin 75 mg/m² (kwalunkwe istoloġija).

Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru fil-linja bażi, fi żmien 14-il jum mill-kirurgija, kull 12-il ġimgħa wara kirurgija għal sentejn, imbagħad kull 6 xhur għal 3 snin, u kull sena għal 5 snin sar-rikorrenza jew il-progressjoni tal-marda. Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS) abbażi tal-valutazzjoni BICR u r-rata ta' rispons patoloġiku komplet (pCR) minn rieżami patoloġiku blinded-indipendenti (BIPR). OS kienet miżura tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja ewlenija u punti tat-tmieni esploratorji kienu jinkludu l-vijabbiltà tal-kirurgija.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi fil-popolazzjoni ITT kienu ġeneralment ibbilanċjati fil-gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet 65 sena (medda: 34-84) b'51 % tal-pazjenti ≥ 65 sena u 7 % tal-pazjenti ≥ 75 sena; 50 % tal-pazjenti kienu Asjatiċi, 47 % kienu bojod, u 71 % kienu rġiel. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (67 %) jew 1 (33 %); 50 % tal-pazjenti b'PD-L1 $\geq 1\%$ u 43 % b'PD-L1 $< 1\%$; 5 % kellhom marda ta' Stadju IB, 17 % kellhom marda ta' Stadju IIA, 13 % kellhom marda ta' Stadju IIB, u 64 % kellhom marda ta' Stadju IIIA; 51 % kellhom istoloġija skwamuża u 49 % kellhom istoloġija mhux skwamuża; u 89 % kienu jpejpu qabel/kienu jpejpu meta sar l-istudju. Saret kirurgija definittiva fuq 83 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija u fuq 75 % tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija. Trattament sistemiku aġġuvanti ġie

rċevut minn 14.8 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija u minn 25 % tal-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija.

Fl-analiżi finali tal-pCR u fl-analiżi interim tal-EFS speċifikata minn qabel (segwitu minimu ta' 21 xahar) fil-pazjenti randomizzati kollha, titjib statistikament sinifikanti ntweraw f'pCR u EFS għal pazjenti randomizzati għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel ma' kimoterapija waħidha. Ir-rata ta' rispons tal-pCR kienet ta' 24 % fil-fergħa ta' nivolumab flimkien mal-kimoterapija u 2.2 % fil-fergħa tal-kimoterapija (differenza ta' pCR 21.6, 99 % CI: 13.0, 30.3; odds ratio ta' pCR 13.9, 99 % CI: 3.49, 55.7; valur p stratifikat < 0.0001). L-EFS medjana kienet ta' 31.6 xhur fil-fergħa ta' nivolumab flimkien mal-kimoterapija u 20.8 xhur fil-fergħa tal-kimoterapija (HR = 0.63, 97.38 % CI: 0.43, 0.91; log-rank stratifikat valur p ta' 0.0052). L-HR għal OS kien ta' 0.57 (99.67% CI: 0.30, 1.07) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra kimoterapija.

Analiżi esploratorja tas-sottogrupp tal-espressjoni tat-tumur PD-L1 u l-istadju tal-marda

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għas-sottogrupp ta' pazjenti tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ≥ 1 % u l-istadju tal-marda II-IIIa minn analiżi esploratorja b'segwitu minimu ta' 32.9 xhur huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 17.

Tabella 17: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'tumur PD-L1 ≥ 1 % u marda ta' stadju II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + kimoterapija (n = 81)	kimoterapija (n = 86)
Sopravivenza mingħajr avvenimenti skont il-BICR		
Avvenimenti	22 (27.2 %)	39 (45.3 %)
Proporzjon ta' periklu ^a (95% CI)		0.49 (0.29, 0.83)
Medjan (xhur) ^b (95% CI)	NR (44.42, NR)	26.71 (13.40, NR)
Rispons patoloġiku komplet skont il-BIPR		
Risponsi	26 (32.1 %)	2 (2.3 %)
95 % CI ^c	(22.2, 43.4)	(0.3, 8.1)
Differenza ta' pCR (95% CI) ^d		29.8 % (19.0, 40.7)

^a Ibbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

^b Stima ta' Kaplan-Meier.

^c Ibbażat fuq il-metodu ta' Clopper u Pearson.

^d Intervall ta' kunfidenza ta' 95 % fuq żewġ naħat għal differenza mhux ponderata ġie kkalkulat bl-użu tal-metodu Newcombe.

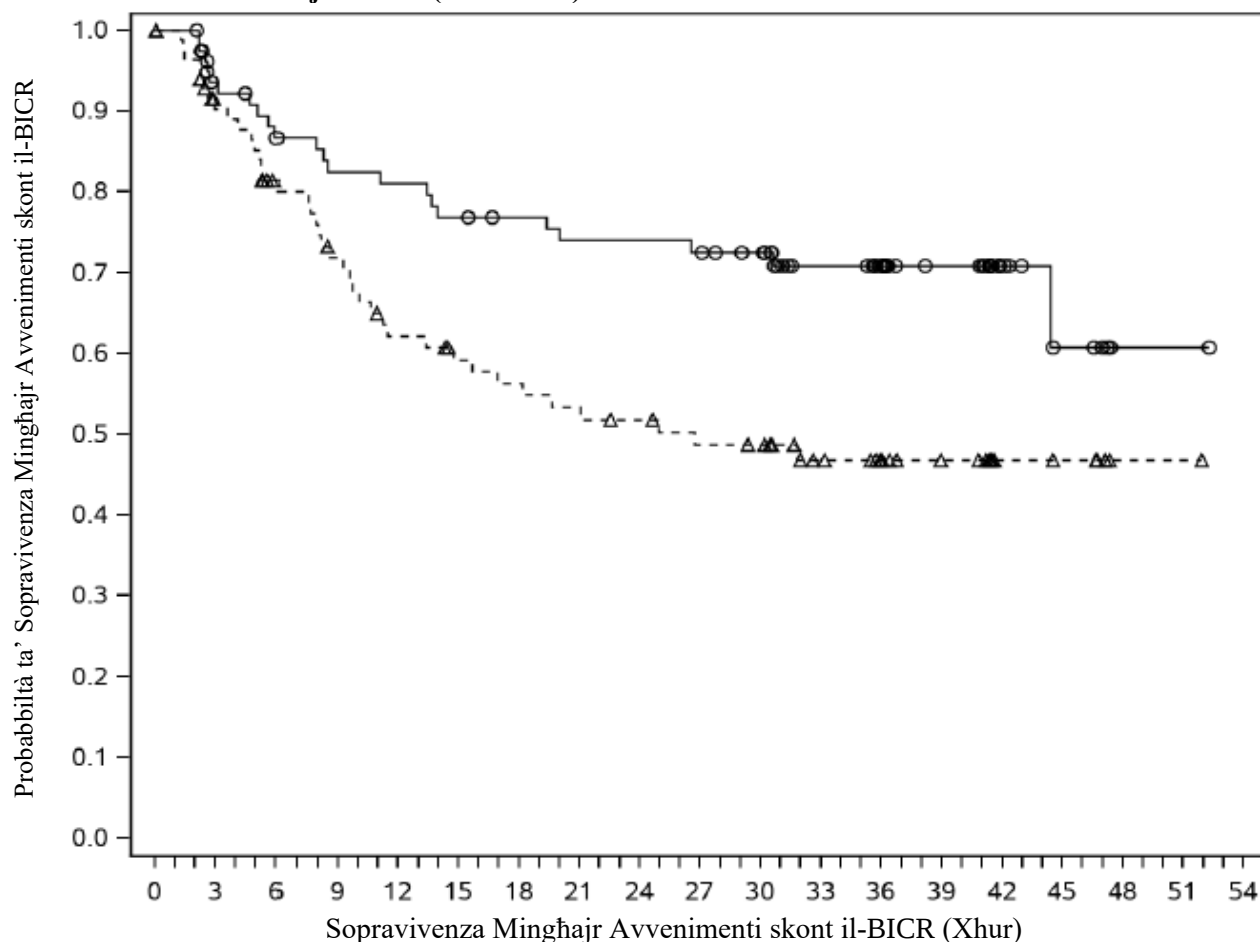
* skont il-kriterji ta' determinazzjoni tas-7 edizzjoni tal-AJCC/UICC.

Segwitu minimu għal EFS kien 32.9 xhur, cut-off tad-data: 06-Settembru-2022

cut-off tad-data pCR: 28-Lulju-2020

Il-kurvi KaplanMeier għall-EFS għas-sottogrupp ta' pazjenti b'espressjoni ta' tumur PD-L1 ≥ 1 % u l-marda tal-istadju II-IIIa, b'segwitu minimu ta' 32.9 xhur, huma murija fil-Figura 11.

Figura 11: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-EFS f'pazjenti b'tumur PD-L1 $\geq 1\%$ u marda ta' stadju II-IIIa (CA209816)



Numru ta' Indivdwi f'Riskju

Nivolumab + kimoterapija

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

Kimoterapija

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

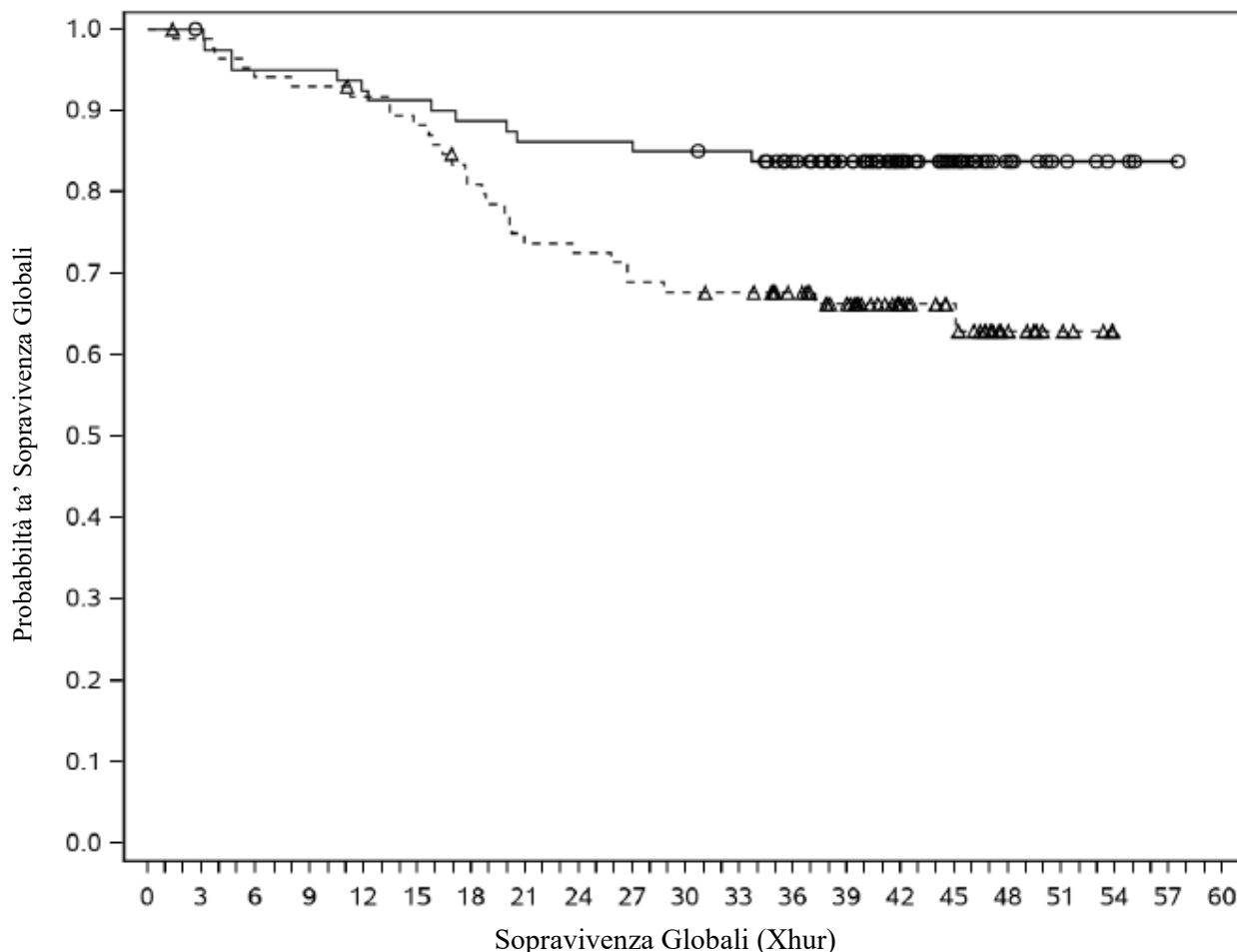
—○— Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 22/81), medjan u 95% CI: NR (44.42, NR)

---△--- Kimoterapija (avvenimenti: 39/86), medjan u 95 % CI: 26.71 (13.40, NR)

Ibbażat fuq il-cut-off tad-data: 06-Settembru-2022, segwitu minimu ta' 32.9 xhur

Fiz-żmien tal-analiżi aġġornata tal-EFS, twettqet analiżi interim għal OS (segwitu minimu ta' 32.9 xhur). L-HR esploratorju u deskrittiv għall-OS f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur PD-L1 $\geq 1\%$ u marda ta' stadju II-IIIa kienet 0.43 (95 % CI: 0.22, 0.83) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija vs kimoterapija. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS għas-sottogrupp ta' pazjenti b'espressjoni ta' tumor PD-L1 $\geq 1\%$ u marda ta' stadju II-IIIa, b'segwitu minimu ta' 32.9 xhur, huma murija fil-Figura 12.

Figura 12: Il-kurvi Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'tumur PD-L1 $\geq 1\%$ u marda ta' stadju II-IIIa(CA209816)



Numru ta' Indivdwi f'Riskju

Nivolumab + kimoterapija

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

Kimoterapija

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

—○— Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 13/81), medjan u 95% CI: NR

---△--- Kimoterapija (avvenimenti: 29/86), medjan u 95% CI: NR

Ibbażat fuq il-cut-off tad-data: 06-Settembru-2022, segwitu minimu ta' 32.9 xahar

Trattament tal-ewwel linja ta' NSCLC

Studju randomizzat ta' fażi 3 ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu kontra 4 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu (CA2099LA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 360 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat u 2 ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, open-label (CA2099LA). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew aktar) b'NSCLC ikkonfermat istoloġikament mhux skwamuż jew skwamuż ta' Stadju IV jew rikorrenti (skont is-Seba' klassifikazzjoni tal-Assoċjazzjoni Internazzjonali għall-Istudju tal-Kanċer tal-Pulmun), status ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1, u l-ebda terapija preċedenti kontra l-kanċer (inkluż inibituri EGFR u ALK). Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom.

Pazjenti b' mutazzjonijiet EGFR jew translokazzjonijiet ALK sensitizzanti, metastasi fil-moħħ attiva (mhux iktrattamentta), meningite karċinomatua, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti b' metastasi fil-moħħ iktrattamentta kienu elegibbli jekk newroloġikament irritornaw għal-linja bażi tal-inqas ġimagħtejn qabel ir-reġistrazzjoni, u jew ma kinux fuq il-kortikosterojdi, jew kienu fuq doża stabbli jew li bdiet

titnaqqas ta' < 10 mg ekwivalenti ta' prednisone kuljum. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istologija (skwamuż kontra mhux skwamuż), il-livell tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ vs < 1%), u s-sess (maskili kontra femminili).

Total ta' 719-il pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 361) jew kimoterapija bbażata fuq il-platinu (n = 358). Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu rċievu nivolumab 360 mg mogħti ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg mogħti ġol-vini għal 30 minuta kull 6 ġimgħat u kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat għal 2 ċikli. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċievu kimoterapija bbażata fuq il-platinu mogħtija kull 3 ġimgħat għal 4 ċikli; il-pazjenti mhux skwamużi setgħu jirċievu terapija ta' manteniment fakultattiva b'pemetrexed.

Il-kimoterapija bbażata fuq il-platinu kienet tikkonsisti minn carboplatin (AUC 5 jew 6) u pemetrexed 500 mg/m²; jew cisplatin 75 mg/m² u pemetrexed 500 mg/m² għal NSCLC mhux skwamuż; jew carboplatin (AUC 6) u paclitaxel 200 mg/m² għal NSCLC skwamuż.

It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar. It-trattament seta' tkompla wara l-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien meqjus bħala li qed jikseb benefiċċju kliniku skont l-investigatur. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba avveniment avvers attribwit għal ipilimumab kienu permessi li jkomplu monoterapija b'nivolumab. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat wara l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju għall-ewwel 12-il xahar, imbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni tal-marda jew sakemm twaqqaf il-trattament tal-istudju.

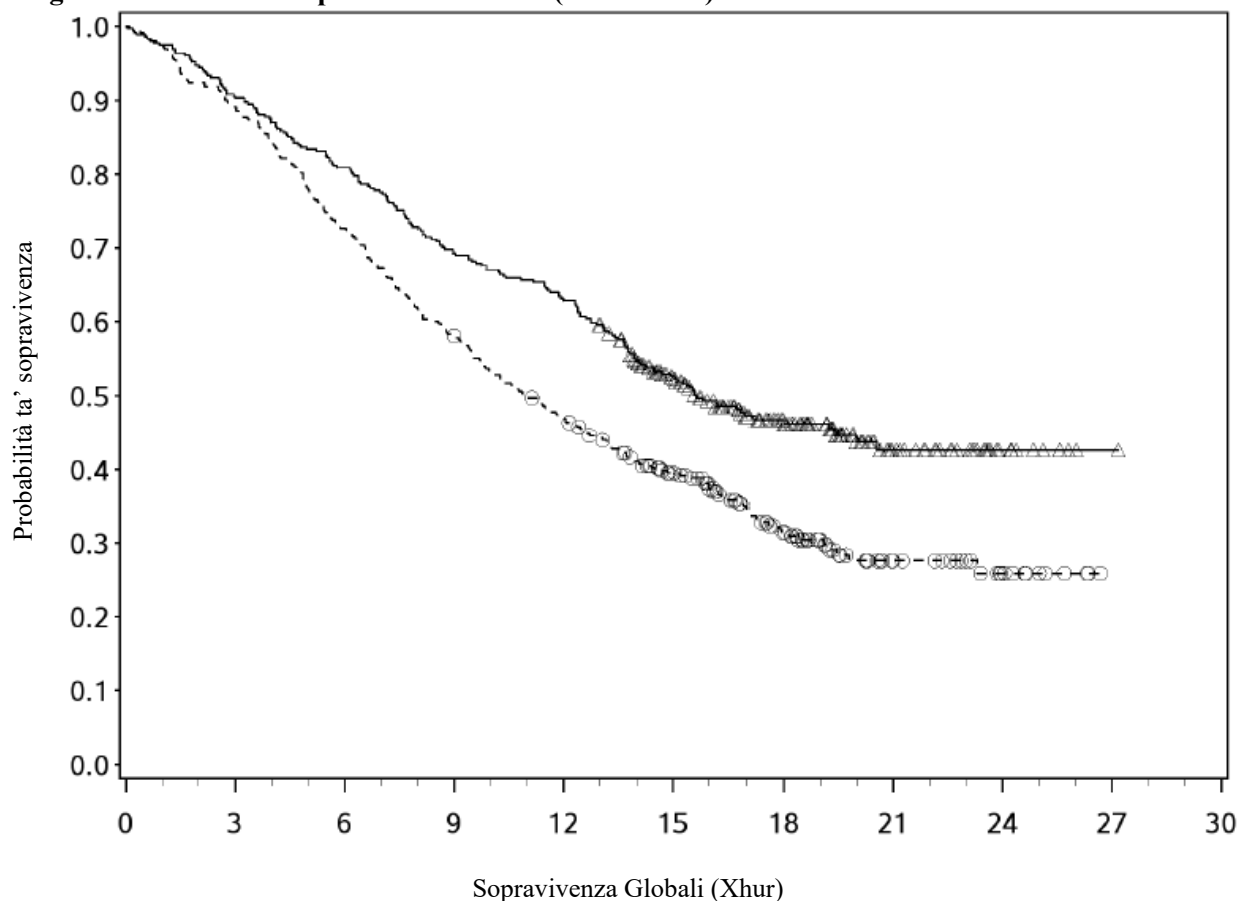
Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' CA2099LA kienu ġeneralment ibbilanċjati fil-gruppi kollha tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 65 sena (medda: 26-86) b'51% ta' età ta' ≥ 65 sena u 10% ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (89%) u rġiel (70%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (31%) jew 1 (68%), 57% tal-pazjenti b'PD-L1 $\geq 1\%$ u 37% b'PD-L1 < 1%, 31% kellhom istologija skwamuża u 69% kellhom istologija mhux skwamuża, 17% kellhom metasasi fil-moħħ, u 86% kienu jpejpu qabel/kienu jpejpu meta sar l-istudju. L-ebda pazjent ma rċieva immunoterapija preċedenti.

Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja ta' CA2099LA kien l-OS. Il-punti tat-tmiem tal-effikaċja addizzjonali kienu l-PFS, l-ORR u d-durata tar-rispons kif ivvalutata mill-BICR.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fl-OS, fil-PFS, u fl-ORR għal pazjenti randomizzati għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija bbażata fuq il-platinu meta mqabbel ma' kimoterapija bbażata fuq il-platinu waħidha fl-analiżi interim speċifikata minn qabel meta ġew osservati 351 avvenimenti (87% tan-numru ppjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali). Is-segwitu minimu għall-OS kien ta' 8.1 xhur.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija f'Figura 13 (analiżi aġġornata tal-OS b'segwitu minimu ta' 12.7 xhur) u f'Tabella 18 (analiżi primarja b'segwitu minimu ta' 8.1 xhur). Saret analiżi tal-effikaċja aġġornata meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 12.7 xhur (ara Figura 13). Meta saret din l-analiżi, il-proporzjon ta' periklu għall-OS kien ta' 0.66 (95% CI: 0.55, 0.80) u l-proporzjon ta' periklu għall-PFS kien ta' 0.68 (95% CI: 0.57, 0.82).

Figura 13: Plott Kaplan-Meier tal-OS (CA2099LA)



Numru ta' Indivdwi f'Riskju

Nivolumab + ipilimumab + kimoterapija

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Kimoterapija

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kimoterapija (avvenimenti: 190/361), medjan u 95% CI: 15.64 (13.93, 19.98)

---○--- Kimoterapija (avvenimenti: 242/358), medjan u 95% CI: 10.91 (9.46, 12.55)

Tabella 18: Riżultati tal-effikaċja (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija (n = 361)	kimoterapija (n = 358)
Sopravvivenza globali		
Avvenimenti	156 (43.2%)	195 (54.5%)
Proporzjon ta' periklu (96.71% CI) ^a	0.69 (0.55, 0.87)	
Valur p log-rank stratifikat ^b	0.0006	
Medjan (xhur) (95% CI)	14.1 (13.24, 16.16)	10.7 (9.46, 12.45)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	80.9 (76.4, 84.6)	72.3 (67.4, 76.7)

	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija (n = 361)		kimoterapija (n = 358)
Sopravivenza minghajr progressjoni			
Avvenimenti	232 (64.3%)		249 (69.6%)
Proporzjon ta' periklu (97.48% CI) ^a		0.70 (0.57, 0.86)	
Valur p log-rank stratifikat ^c		0.0001	
Medjan (xhur) ^d (95% CI)	6.83 (5.55, 7.66)		4.96 (4.27, 5.55)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	51.7 (46.2, 56.8)		35.9 (30.5, 41.3)
Rata tar-rispons globali^e			
(95% CI)	136 (37.7%) (32.7, 42.9)		90 (25.1%) (20.7, 30.0)
Valur p tat-test CMH stratifikat ^f		0.0003	
Rispons shih (CR)	7 (1.9%)		3 (0.8%)
Rispons parzjali (PR)	129 (35.7%)		87 (24.3%)
Durata tar-rispons			
Medjan (xhur) (95% CI) ^d	10.02 (8.21, 13.01)		5.09 (4.34, 7.00)
% b' durata ta' ≥ 6 xhur ^g	74		41

^a Ibbazat fuq mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^b Il-valur p huwa mqabbel mal-alfa allokat ta' 0.0329 ghal din l-analizi interim.

^c Il-valur p huwa mqabbel mal-alfa allokat ta' 0.0252 ghal din l-analizi interim.

^d Stima ta' Kaplan-Meier.

^e Proportion b'rispons shih jew parzjali; CI bbażat fuq il-Metodu ta' Clopper u Pearson.

^f Il-valur p huwa mqabbel mal-alfa allokat ta' 0.025 ghal din l-analizi interim.

^g Ibbazat fuq stimi ta' Kaplan-Meier tad-durata tar-rispons.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Terapija sistemika sussegwenti giet ricevuta minn 28.8 % u 41.1 % tal-pazjenti fil-fergha ta' kombinazzjoni u kimoterapija, rispettivament. Immunoterapija sussegwenti (inkluż anti-PD-1, anti-PD-L1, u anti-CTLA4) giet ricevuta minn 3.9 % u 27.9 % tal-pazjenti fil-fergha ta' kombinazzjoni u kimoterapija, rispettivament.

Fl-istudju CA2099LA, analizi deskrittiva tas-sottogrupp relatattiva għall-kimoterapija, intwera l-benefiċċju tal-OS f'pazjenti ttrattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija b'istologija skwamuża (HR [95% CI] 0.65 [0.46, 0.93], n = 227) u f'pazjenti b'istologija mhux skwamuża (HR [95% CI] 0.72 [0.55, 0.93], n = 492).

Tabella 19 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja ta' OS, PFS u ORR skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur f'analizi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel.

Tabella 19: Rizultati tal-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija	kimo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija	kimo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija	kimo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kimoterapija	kimo- terapija
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% to 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Proporz- jon ta’ periklu tal-OS (95% CI)^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)	
Proporz- jon ta’ periklu tal-PFS (95% CI)^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 Proporzjon ta’ periklu bbażat fuq mudell ta’ perikli proporzjonali ta’ Cox mhux stratifikat.

Total ta’ 70 pazjent b’NSCLC li kellhom ≥ 75 sena ġew irreġistrati fl-istudju CA2099LA (37 pazjent fil-fergħa ta’ nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija u 33 pazjent fil-fergħa tal-kimoterapija). Ġie osservat HR ta’ 1.36 (95% CI: 0.74, 2.52) fl-OS u HR ta’ 1.12 (95% CI: 0.64, 1.96) fil-PFS għal nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija kontra kimoterapija fi hdan dan is-sottogrupp tal-istudju. L-ORR kienet ta’ 27.0 % fil-fergħa ta’ nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija u 15.2 % fil-fergħa tal-kimoterapija. Tlieta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti li kellhom ≥ 75 sena waqqfu l-trattament b’nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija. Id-dejta tal-effikaċja u s-sigurtà ta’ nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija hija limitata f’din il-popolazzjoni tal-pazjenti.

F’analizi tas-sottogrupp, ġie osservat benefiċċju mnaqqas tas-sopravivenza għal nivolumab flimkien ma’ ipilimumab u kimoterapija meta mqabbel ma’ kimoterapija f’pazjenti li qatt ma kienu pejpu. Madankollu, minhabba n-numru żgħir ta’ pazjenti, ma tista’ tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva minn din id-dejta.

Trattament ta’ NSCLC wara kimoterapija preċedenti

NSCLC skwamuż

Studju ta’ fażi 3 randomizzat vs. docetaxel (CA209017)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għal trattament ta’ NSCLC skwamuż metastatiku jew avvanzat ġew evalwati fi studju ta’ fażi 3, b’tikketta mikxufa, randomizzat (CA209017). L-istudju inkluda pazjenti (li għandhom 18-il sena jew iktar) li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara reġim wiehed preċedenti ta’ kimoterapija bbażata fuq platinum doublet u punteġġ ta’ stat ta’ prestazzjoni ta’ ECOG ta’ 0 jew 1. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b’mard awtoimmuni attiv, b’mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, jew b’metastasi fil-moħħ attivi kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ttrattati għal metastasi fil-moħħ kienu eliġibbli jekk mill-aspett newroloġiku reġġu lura għal-linja bażi tal-anqas ġimagħtejn qabel ma ġew irreġistrati, u ma kinux fuq kortikosteroidi, jew kienu fuq doża stabbli jew li qieghda titnaqqas ta’ < 10 mg ekwivalenti ta’ prednisone kuljum.

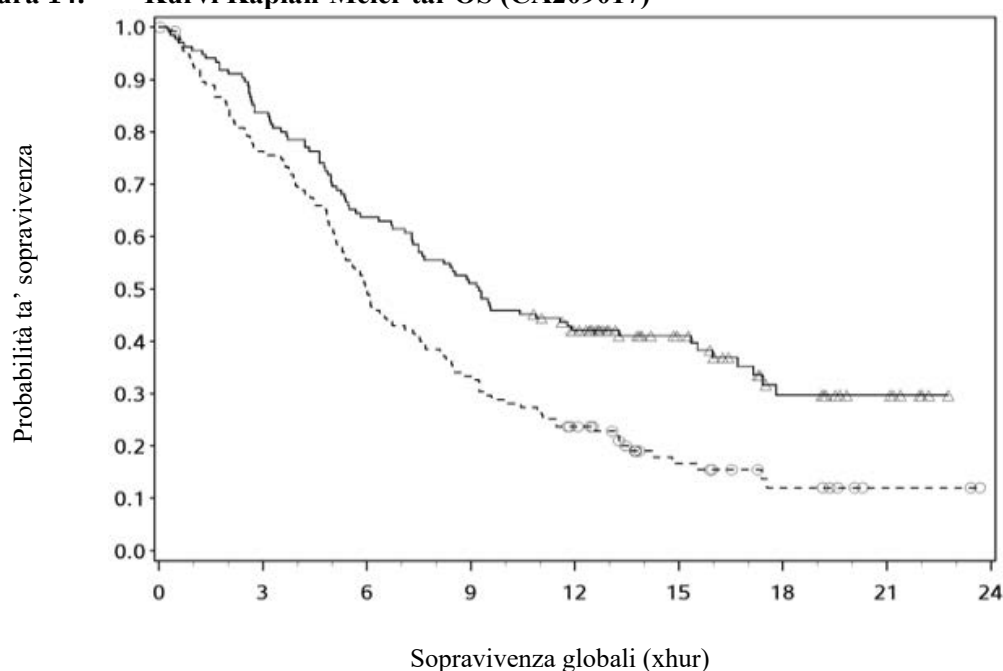
Total ta’ 272 pazjent intgħażlu b’mod każwali sabiex jirċievew jew 3 mg/kg nivolumab (n = 135) mogħti għol-vina għal 60 minuta kull ġimagħtejn jew docetaxel (n = 137) 75 mg/m² kull 3 ġimgħat. It-trattament tkompla sakemm kien għadu jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-trattament ma baqax jiġi ttollerat. 9 ġimgħat wara r-randomizzazzjoni saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont ir-RECIST, verżjoni 1.1, u komplew kull 6 ġimgħat minn hemm ‘il quddiem. Il-miżura ewlenija tal-eżitu

tal-effikaċja kienet l-OS. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-eżitu tal-effikaċja kienu l-ORR ivvalutat mill-investigatur u l-PFS. Barra minn hekk, it-titjib fis-sintomi u l-istatus globali tas-saħħa kienu vvalutati permezz tal-medja tal-indiċi tal-piż tas-sintomi tal-Punteġġ tas-sintomi tal-kanċer tal-pulmun (LCSS – *Lung cancer symptom score*) u l-Iskala Analoga Viżwali EQ-5D (EQ-VAS – *EQ-5D Visual Analogue Scale*), rispettivament.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 63 sena (medda: 39-85) b'44% li għandhom ≥ 65 sena u 11% li għandhom ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (93%) u rġiel (76%). Wieħed u tletin fil-mija kellhom marda progressiva rrapportata bħala l-aqwa rispons għar-reġim preċedenti l-aktar riċenti tagħhom u 45% irċevew nivolumab fi żmien 3 xhur minn meta lestew ir-reġim preċedenti l-aktar riċenti tagħhom. Il-punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) fil-Linja Bażi kien 0 (24%) jew 1 (76%).

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS qed jintwerew f'Figura 14.

Figura 14: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (CA209017)



Għadd ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 86/135), medjan u 95% CI: 9.23 (7.33, 13.27)

---○--- Docetaxel (avvenimenti: 113/137), medjan u 95% CI: 6.01 (5.13, 7.33)

Il-benefiċċju OS osservat intwera b'mod konsistenti fis-sottogruppi tal-pazjenti. Il-benefiċċju tas-sopravivenza ġie osservat irrispettivament minn jekk il-pazjenti kellhomx tumuri li kienu kklassifikati bħala PD-L1 negattivi jew PD-L1 pożittivi (cut off għall-espressjoni tal-membrana tat-tumur ta' 1%, 5% jew 10%). Madankollu, ir-rwol ta' dan il-bijomarkatur (espressjoni PD-L1 tat-tumur) ma ġietx spjegata b'mod sħiħ. B'minimu ta' 62.6 xhur ta' segwitu, il-benefiċċju OS jibqa' jintwera fis-sottogruppi b'mod konsistenti.

L-istudju CA209017 inkluda numru limitat ta' pazjenti ≥ 75 sena (11 fil-grupp ta' nivolumab u 18 fil-grupp ta' docetaxel). Nivolumab wera, numerikament, effett inqas fuq l-OS (HR 1.85; 95% CI: 0.76, 4.51), PFS (HR = 1.76; 95%-CI: 0.77, 4.05) u l-ORR (9.1% vs. 16.7%). Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, ma tista' tinstilet ebda konklużjoni definittiva minn dawn id-dejta.

Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 20.

Tabella 20: Riżultati tal-effikaċja (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analizi primarja Segwitu minimu: 10.6 xhur		
Sopravivenza totali		
Avvenimenti	86 (63.7%)	113 (82.5%)
Proporzjon ta' periklu		0.59
96.85% CI		(0.43, 0.81)
valur-p		0.0002
Medjan (95% CI) xhur	9.23 (7.33, 13.27)	6.01 (5.13, 7.33)
Rata (95% CI) wara 12-il xhar	42.1 (33.7, 50.3)	23.7 (16.9, 31.1)
Rispons oggettiv ikkonfermat		
(95% CI)	27 (20.0%) (13.6, 27.7)	12 (8.8%) (4.6, 14.8)
Proporzjon tal-probabbiltà (95% CI)		2.64 (1.27, 5.49)
valur-p		0.0083
Rispons komplet (CR - <i>complete response</i>)	1 (0.7%)	0
Rispons parzjali (PR - <i>partial response</i>)	26 (19.3%)	12 (8.8%)
Marda stabbli (SD - <i>stable disease</i>)	39 (28.9%)	47 (34.3%)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	Ma ntlahaqx (2.9-20.5 ⁺)	8.4 (1.4 ⁺ -15.2 ⁺)
Żmien medjan ghar-rispons		
Xhur (medda)	2.2 (1.6-11.8)	2.1 (1.8-9.5)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Avvenimenti	105 (77.8%)	122 (89.1%)
Proporzjon ta' periklu		0.62
95% CI		(0.47, 0.81)
valur-p		< 0.0004
Medjan (95% CI) (xhur)	3.48 (2.14, 4.86)	2.83 (2.10, 3.52)
Rata (95% CI) wara 12-il xhar	20.8 (14.0, 28.4)	6.4 (2.9, 11.8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Analizi aġġornata Segwitu minimu: 24.2 xhur		
Sopravivenza totali^a		
Avvenimenti	110 (81.4%)	128 (93.4%)
Proporzjon ta' periklu 95% CI	0.62 (0.47, 0.80)	
Rata (95% CI) wara 24 xahar	22.9 (16.2, 30.3)	8 (4.3, 13.3)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (95% CI)		
	20.0% (13.6, 27.7)	8.8% (4.6, 14.8)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	25.2 (2.9-30.4)	8.4 (1.4 ⁺ -18.0 ⁺)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Rata (95% CI) wara 24 xahar	15.6 (9.7, 22.7)	Il-pazjenti kollha jew għamli progress, jew ġew iċċensurati jew ma ġewx segwiti.
Analizi aġġornata Segwitu minimu: 62.6 xhur		
Soprvaivenza globali^a		
Avvenimenti	118 (87.4%)	133 (97.1%)
Proporzjon ta' periklu 95% CI	0.62 (0.48, 0.79)	
Rata (95% CI) wara 60 xahar	12.3 (7.4, 18.5)	3.6 (1.4, 7.8)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (95% CI)		
	20.0% (13.6, 27.7)	8.8% (4.6, 14.8)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	25.2 (2.9-70.6 ⁺)	7.5 (0.0 ⁺ -18.0 ⁺)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Rata (95% CI) wara 60 xahar	9.4 (4.8, 15.8)	Il-pazjenti kollha jew għamli progress, jew ġew iċċensurati jew ma ġewx segwiti

^a Sitt pazjenti (4%) randomizzati għal docetaxel ġew trasferiti fi kwalunkwe hin biex jirċievu trattament b'nivolumab. “++” Turi osservazzjoni iċċensurata.

Ir-rata ta' titjib fis-sintomi relatati mal-marda, kif imkejla mil-LCSS, kienet simili bejn il-grupp ta' nivolumab (18.5%) u l-grupp ta' docetaxel (21.2%). L-EQ-VAS medju żdied maż-żmien għaż-żewġ gruppi ta' trattament, li jindika stat ta' saħħa globali aħjar għal pazjenti li baqgħu fuq il-trattament.

Studju ta' fażi 2 b'fergħa waħda (CA209063)

Studju CA209063 kien studju b'fergħa waħda, open-label li sar fuq 117-il pazjent b'NSCLC skwamuż lokalment avanzat jew metastatiku wara żewġ linji ta' terapija jew aktar; inkella ġew applikati kriterji ta' inkluzjoni simili għal dawg tal-istudju CA209017. Nivolumab 3 mg/kg wera ORR ta' 14.5% (95% CI: 8.7-22.2), OS medjan ta' 8.21 xhur (95% CI: 6.05-10.9 xhur), u PFS medjana ta' 1.87 xhur (95% CI 1.77-3.15 xhur. Il-PFS tkejjel b'RECIST, verżjoni 1.1. Ir-rata ta' sopravivenza ta' sena stmata kienet 41%.

Studju ta' fergħa waħda ta' fażi 2 (CA209171)

L-istudju CA209171 kien studju ta' fergħa waħda, bit-tikketta mikxufa ta' monoterapija ta' nivolumab f'pazjenti b'NSCLC skwamuż avvanzat jew metastatiku ktrattamentt preċedentament. Is-sigurtà kienet il-punt ta' tmiem primarju u l-effikaċja kienet il-punt ta' tmiem sekondarju. Mit-811-il pazjent iktrattamentt, 103 (13%) kellhom punteġġ ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' 2, 686 (85%) kellhom < 75 sena u 125 (15%) kellhom ≥ 75 sena. Ma gie identifikat ebda sinjal ġdid tas-sigurtà fil-pazjenti kollha ttrattati u l-profil tas-sigurtà ġenerali ta' nivolumab kien simili tul is-subgruppi kollha. Ir-risultati tal-effikaċja abbażi tal-ORR ivvalutat minn investigatur huma ppreżentati fit-Tabella 21 hawn taħt.

Tabella 21: ORR abbażi tal-pazjenti evalwabbli fuq ir-rispons – total u skont is-subgroup (CA209171)

Risultati	Total	ECOG PS 2	< 75 sena	≥ 75 sena
N dawk li wieġbu/ N evalwabbli ^a (%)	66/671 (9.8)	1/64 (6.1)	55/568 (9.7)	11/103 (10.7)
95% CI ^b	(7.7, 12.3)	(0.0, 8.4)	(7.4, 12.4)	(5.5, 18.3)

^a jinkludu risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati, l-iskennis kienu obligatorji biss fil-ġimgħa 8/9 u fil-ġimgħa 52.

^b CR+PR, intervall ta' fiduċja abbażi tal-metodu Clopper and Pearson

NSCLC mhux skwamuż

Studju ta' fażi 3 randomizzat vs. docetaxel (CA209057)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għal trattament ta' NSCLC mhux skwamuż metastatiku jew avvanzat ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, b'tikketta mikxufa, randomizzat (CA209057). L-istudju inkluda pazjenti (li kellhom 18-il sena jew iktar) li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara reġim wiehed preċedenti ta' kimoterapija bbażata fuq platinum doublet li setgħet tinkludi terapija ta' manteniment u punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. Linja addizzjonali ta' terapija TK1 kienet permessa għal pazjenti b'mutazzjoni EGFR jew translokazzjoni ALK magħrufa. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, b'mard interstizjali sintomatiku tal-pulmun, jew b'metastasi fil-moħħ attivi kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ttrattati għal metastasi fil-moħħ kienu eliġibbli jekk mill-aspett newroloġiku reġġu lura għal-linja bażi tal-anqas ġimagħtejn qabel ma ġew irreġistrati, u ma kinux fuq kortikosteroidi, jew kienu fuq doża stabbli jew li qiegħda titnaqqas ta' < 10 mg ekwivalenti ta' prednisone kuljum.

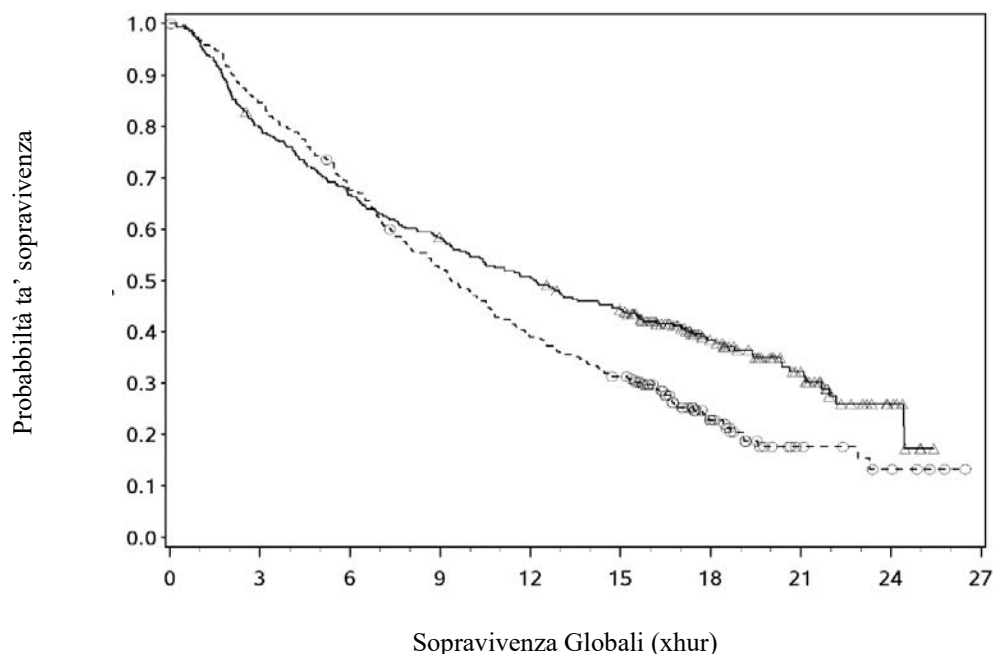
Total ta' 582 pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievew jew 3 mg/kg nivolumab (n = 292) mogħti ġol-vina għal 60 minuta kull ġimagħtejn jew docetaxel (n = 290) 75 mg/m² kull 3 ġimgħat. It-trattament tkompla sakemm kien għadu jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-trattament ma baqax jiġi ttollerat. Il-valutazzjonijiet tat-tumur twettqu skont ir-RECIST verżjoni 1.1. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet l-OS. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-eżitu tal-effikaċja kienu l-ORR ivvalutat mill-investigatur u l-PFS. Analizi addizzjonali speċifikata minn qabel tas-sottogrupp twettqu sabiex jevalwaw l-effikaċja tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur f'livelli definiti minn qabel ta' 1%, 5% u 10%. Valutazzjoni skont intervalli tal-espressjoni PD-L1 diskreti ma twettqux fl-analizi speċifikati minn qabel minhabba d-daqsijiet żgħar ta' kampjuni fi hdan l-intervalli.

Kampjuni tat-tessuti tat-tumur ta' qabel l-istudju kienu sistemikament miġbura qabel l-għażla każwali sabiex jitwettqu analizi ppjanati minn qabel tal-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur. L-espressjoni PD-L1 tat-tumur kienet iddeterminata bl-użu ta' assaġġ pharmDx PD-L1 IHC 28-8.

L-età medjana kienet ta' 62 sena (medda: 21 sa 85) bi 34% li għandhom ≥65 sena u 7% li għandhom ≥75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (92%) u rġiel (55%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-Linja Bażi kien 0 (31%) jew 1 (69%). Disa' u sebgħin fil-mija tal-pazjenti kienu jpejpu/ghadhom ipejpu.

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS qed jintwerew f'Figura 15.

Figura 15: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (CA209057)



Għadd ta' individwi f'riskju

Nivolumab 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (avvenimenti: 190/292), medjan u 95% CI: 12.19 (9.66, 14.98)

---○--- Docetaxel (avvenimenti: 223/290), medjan u 95% CI: 9.36 (8.05, 10.68)

Il-prova uriet titjeb statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti magħżula b'mod każwali għal nivolumab meta mqabbel ma' docetaxel fl-analiżi interim speċifikata minn qabel meta 413-il avveniment kienu osservati (93% tan-numru ppjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali). Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 22.

Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analizi interim speċifikata minn qabel		
Segwitu minimu: 13.2 xhur		
Sopravivenza totali		
Avvenimenti	190 (65.1%)	223 (76.9%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.73
(95.92% CI)		(0.59, 0.89)
valur-p ^b		0.0015
Medjan (95% CI) xhur	12.19 (9.66, 14.98)	9.36 (8.05, 10.68)
Rata (95% CI) wara 12-il xhar	50.5 (44.6, 56.1)	39.0 (33.3, 44.6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Rispons oġġettiv ikkonfermat	56 (19.2%)	36 (12.4%)
(95% CI)	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
Proporzjon tal-probabbiltà (95% CI)	1.68 (1.07, 2.64)	
valur-p	0.0246	
Rispons komplet (CR)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Rispons parzjali (PR)	52 (17.8%)	35 (12.1%)
Marda stabbli (SD)	74 (25.3%)	122 (42.1%)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	17.15 (1.8-22.6 ⁺)	5.55 (1.2 ⁺ -15.2 ⁺)
Żmien medjan ghar-rispons		
Xhur (medda)	2.10 (1.2-8.6)	2.61 (1.4-6.3)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Avvenimenti	234 (80.1%)	245 (84.5%)
Proporzjon ta' periklu 95% CI	0.92 (0.77, 1.11)	
valur-p	0.3932	
Medjan (95% CI) (xhur)	2.33 (2.17, 3.32)	4.21 (3.45, 4.86)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	18.5 (14.1, 23.4)	8.1 (5.1, 12.0)
Analizi aġġornata		
Segwitu minimu: 24.2 xhur		
Sopravivenza totali^c		
Avvenimenti	228 (78.1%)	247 (85.1%)
Proporzjon ta' periklu ^a (95% CI)	0.75 (0.63, 0.91)	
Rata (95% CI) wara 24 xahar	28.7 (23.6, 34.0)	15.8 (11.9, 20.3)
Rispons oġġettiv ikkonfermat	19.2%	12.4%
(95% CI)	(14.8, 24.2)	(8.8, 16.8)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	17.2 (1.8-33.7 ⁺)	5.6 (1.2 ⁺ -16.8)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Rata (95% CI) wara 24 xahar	11.9 (8.3, 16.2)	1.0 (0.2, 3.3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Analizi aġġornata Segwitu minimu: 62.7 xhur		
Soprvaivenza globali^d		
Avvenimenti	250 (85.6%)	279 (96.2%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.70
95% CI		(0.58, 0.83)
Rata (95% CI) wara 60 xahar	14.0 (10.2, 18.3)	2.1 (0.9, 4.4)
Rispons oġġettiv ikkonfermat		
(95% CI)	19.5% (15.1, 24.5)	12.4% (8.8, 16.8)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	17.2 (1.8-70.4 ⁺)	5.6 (0.0 ⁺ -33.4)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Rata (95% CI) wara 60 xahar	7.5 (4.5, 11.4)	Il-pazjenti kollha jew għamlu progress, jew ġew iċċensurati jew ma ġewx segwiti

^a Mehud minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikati.

^b Il-valur-p huwa mehud minn test log-rank stratifikat permezz ta' terapija ta' manteniment u linja ta' terapija; il-livell korrispondenti O'Brien-Fleming ta' sinifikanza tal-livell tal-effikaċja huwa ta' 0.0408.

^c Sittax-il pazjent (6%) randomizzat għal docetaxel ġew trasferiti fi kwalunkwe hin biex jirċievu trattament b'nivolumab.

^d Sbatax-il pazjent (6%) randomizzat għal docetaxel ġew trasferiti fi kwalunkwe hin biex jirċievu trattament b'nivolumab.

⁺⁺ Tfisser osservazzjoni iċċensurata.

L-espressjoni kwantifikabbli PD-L1 tat-tumur kienet imkejla f'79% tal-pazjenti fil-grupp nivolumab u 77% tal-pazjenti fil-grupp docetaxel. Il-livelli tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur kienu b'bilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament (nivolumab vs. docetaxel) f'kull livell tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur definit minn qabel ta' $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%), jew $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Il-pazjenti b'espressjoni PD-L1 tat-tumur mil-livelli kollha tal-espressjoni definiti minn qabel fil-grupp nivolumab urew probabilità akbar ta' sopravivenza mtejbja meta mqabbla ma' docetaxel, mentri s-sopravivenza f'pazjenti b'espressjoni PD-L1 tat-tumur baxxa jew mingħajra kienet simili għal docetaxel. F'termini ta' ORR, żieda fl-espressjoni PD-L1 kienet assoċjata ma' ORR ikbar. Meta mqabbel mal-popolazzjoni globali, id-dewmien tar-rispons medjan kien ikbar b'nivolumab vs. docetaxel għal pazjenti mingħajr espressjoni PD-L1 (18.3 xhur vs. 5.6 xhur) u għal pazjenti b'espressjoni PD-L1 (16.0 xhur vs. 5.6 xhur).

It-Tabella 23 tagħmel sommarju tar-riżultati ta' ORR u OS permezz tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur.

Tabella 23: ORR u OS permezz tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CA209057)

Espressjoni PD-L1	nivolumab	Docetaxel	
ORR permezz tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur			
Segwitu minimu: 13.2 xhur			
			Proporzjon tal-probabilità (95% CI)
< 1%	10/108 (9.3%) 95% CI: 4.5, 16.4	15/101 (14.9%) 95% CI: 8.6, 23.3	0.59 (0.22, 1.48)
≥ 1%	38/123 (30.9%) 95% CI: 22.9, 39.9	15/123 (12.2%) 95% CI: 7.0, 19.3	3.22 (1.60, 6.71)
≥ 1% sa < 10% ^a	6/37 (16.2%) 95% CI: 6.2, 32.0	5/44 (11.4%) 95% CI: 3.8, 24.6	1.51 (0.35, 6.85)
≥ 10% sa < 50% ^a	5/20 (25.0%) 95% CI: 8.7, 49.1	7/33 (21.2%) 95% CI: 9.0, 38.9	1.24 (0.26, 5.48)
≥ 50% ^a	27/66 (40.9%) 95% CI: 29.0, 53.7	3/46 (6.5%) 95% CI: 1.4, 17.9	9.92 (2.68, 54.09)
OS permezz tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur			
Segwitu minimu: 13.2 xhur			
	Numru ta' avvenimenti (numru ta' pazjenti)		Proporzjon mhux stratifikat ta' periklu (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0.90 (0.66, 1.24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0.59 (0.43, 0.82)
≥ 1% to < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1.33 (0.79, 2.24)
≥ 10% sa < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0.61 (0.30, 1.23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0.32 (0.20, 0.53)
Analizi aġġornata			
Segwitu minimu: 24.2 xhur			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0.91 (0.67, 1.22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0.62 (0.47, 0.83)
Analizi aġġornata			
Segwitu minimu: 62.7 xhur			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0.87 (0.66, 1.16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0.55 (0.42, 0.73)

^a Analizi post-hoc; ir-riżultati għandhom ikunu interpretati b'kawtela minhabba li d-daqsijiet ta' kampjuni fi ħdan is-sottogruppi huma żgħir u, fiż-żmien tal-analizi l-assaġġ tal-pharmDx tal-PD-L1 IHC 28-8 ma kienx validat b'mod analitiku fil-livelli tal-espressjoni ta' 10% jew 50%.

Proporzjon oġhla ta' pazjenti mietu fi ħdan l-ewwel 3 xhur fil-fergħa ta' nivolumab (59/292, 20.2%) meta mqabbel mal-fergħa ta' docetaxel (44/290, 15.2%). Ir-riżultati ta' analizi esploratorja, multivarjata post-hoc indikat li pazjenti ttrattati b'nivolumab b'karatteristiċi pronjoſtiċi ifqar u/jew mard aggressiv meta kombinat ma' espressjoni PD-L1 aktar baxxa (eż., < 50%) jew mingħajr espressjoni PD-L1 jistgħu jkunu f'riskju oġhla ta' mewt fi żmien l-ewwel 3 xhur.

Fl-analizi tas-sottogrupp il-benefiċċju tas-sopravivenza mqabbel ma' docetaxel ma kienx muri għal pazjenti li qatt ma pejpu jew li t-tumuri tagħhom kellhom mutazzjonijiet li jattivaw l-EGFR; madankollu, minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti, ma tista' tinsilet ebda konklużjoni definittiva minn dawn id-dejta.

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra kimoterapija (CA209743)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimghat ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, open-label (CA209743). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew aktar) b'mesoteljoma plewrali malinna kkonfermata istoloġikament u li ma gietx iktrattamentta qabel ta' istoloġija epitelojode jew mhux epitelojode, status tal-prestazzjoni ECOG 0 jew 1, u l-ebda radjuterapija palljattiva fi żmien 14-il jum mill-ewwel terapija tal-istudju. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 tat-tumur tagħhom.

Il-pazjenti b'mesoteljoma peritoneali primittiva, perikardijaka, tat-testikoli jew vaġinali tunica, mard interstizjali tal-pulmun, mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika, u metastasi fil-moħħ (sakemm ma titneħhiex b'mod kirurġiku jew tiġi ktrattamentta b'radjuterapija stereotassika u l-ebda evoluzzjoni fi żmien 3 xhur qabel l-inkluzjoni fl-istudju) ġew esklużi mill-prova. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istoloġija (sottotipi ta' istoloġija epitelojode kontra sarkomatojode jew imħallta) u s-sess (raġel kontra mara).

Total ta' 605 pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab (n = 303) jew kimoterapija (n = 302). Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab irċiew nivolumab 3 mg/kg għal 30 minuta permezz ta' infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg għal 30 minuta permezz ta' infużjoni ġol-vini kull 6 ġimghat sa sentejn. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċiew kimoterapija sa 6 ċikli (kull ċiklu kien ta' 21 jum). Il-kimoterapija kienet tikkonsisti minn cisplatin 75 mg/m² u pemetrexed 500 mg/m² jew carboplatin 5 AUC u pemetrexed 500 mg/m².

It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew sa 24 xahar. It-trattament seta' jkompli lil hinn mill-progressjoni tal-marda jekk il-pazjent kien klinikament stabbli u kien meqjus bħala li kien qed jikseb benefiċċju kliniku skont l-investigatur. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu l-monoterapija b'nivolumab. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimghat wara l-ewwel doża tat-trattament tal-istudju għall-ewwel 12-il xahar, imbagħad kull 12-il ġimgha sal-progressjoni tal-marda jew sakemm twaqqaf it-trattament tal-istudju.

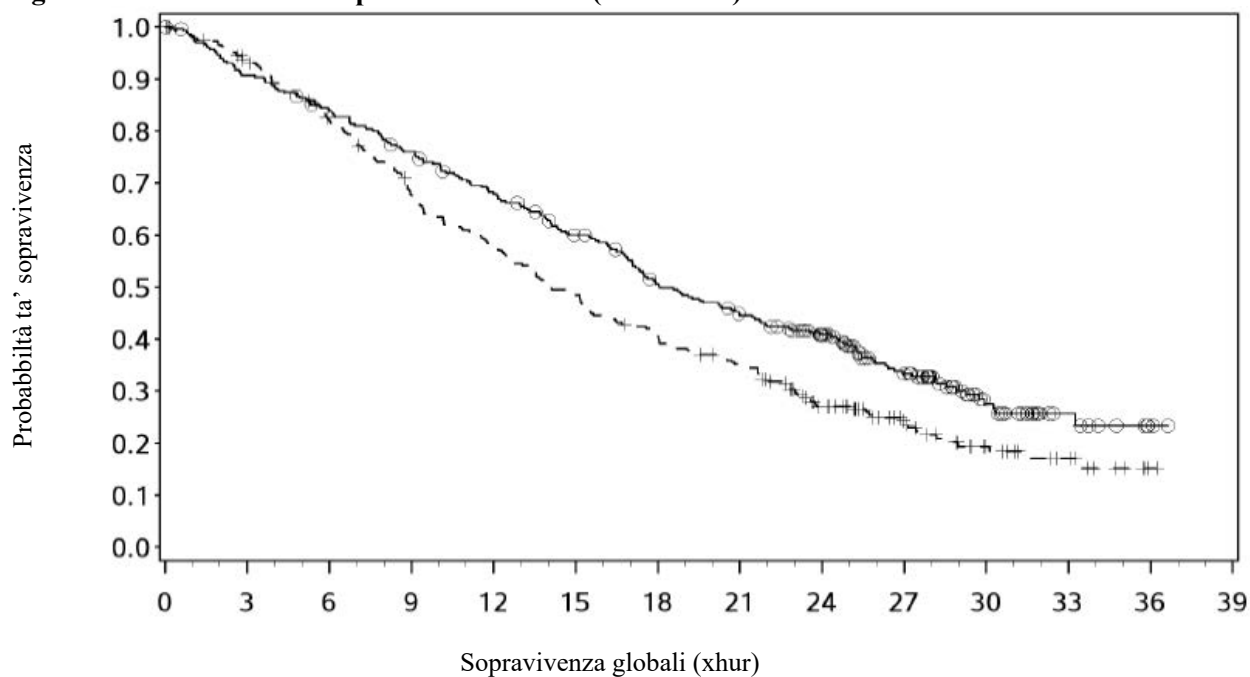
Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' CA209743 kienu generalment ibbilanċjati fil-gruppi kollha tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 69 sena (firxa: 25-89) b'72% ta' età ta' ≥ 65 sena u 26% ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (85%) u rġiel (77%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (40%) jew 1 (60%), 80% tal-pazjenti b'PD-L1 ≥ 1% u 20% b'PD-L1 < 1%, 75% kellhom istoloġija epitelojode u 25% kellhom istoloġija mhux epitelojode.

Il-miżura tal-eżitu tal-effikaċja primarja ta' CA209743 kienet l-OS. Il-punti aħarin tal-effikaċja sekondarja ewlenin kienu l-PFS, l-ORR u d-durata tar-rispons kif ivvalutati minn Rieżami Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR) bl-użu ta' kriterji ta' RECIST modifikati għal mesoteljoma plewrali. L-analiżi deskrittiva għal dawn il-punti aħharin sekondarji hija ppreżentata f'Tabella 24.

L-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti randomizzati għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel mal-kimoterapija fl-analiżi interim speċifikata minn qabel meta ġew osservati 419-il avveniment (89% tal-ghadd ippjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali). Is-segwitu minimu għall-OS kien ta' 22 xahar.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma muriġa f'Figura 16 u Tabella 24.

Figura 16: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-OS (CA209743)



Numru ta' Individi f'Riskju

Nivolumab + ipilimumab

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

Kimoterapija

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

--○-- Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 200/303), medjan u 95% CI: 18.07 (16.82, 21.45)

--+-- Kimoterapija (avvenimenti: 219/302), medjan u 95% CI: 14.09 (12.45, 16.23)

Tabella 24: Riżultati tal-effikaċja (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kimoterapija (n = 302)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	200 (66%)	219 (73%)
Proporzjon ta' periklu (96.6% CI) ^a	0.74 (0.60, 0.91)	
Valur p log-rank stratifikat ^b	0.002	
Medjan (xhur) ^c (95% CI)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Rata (95% CI) wara 24 xhar ^c	41% (35.1, 46.5)	27% (21.9, 32.4)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	218 (72%)	209 (69%)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	1.0 (0.82, 1.21)	
Medjan (xhur) ^c (95% CI)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kimoterapija (n = 302)
Rata ta' rispons globali	40%	43%
(95% CI)	(34.1, 45.4)	(37.1, 48.5)
Rispons sħiħ (CR)	1.7%	0
Rispons parzjali (PR)	38%	43%
Durata tar-rispons		
Medjan (xhur) ^c	11.0	6.7
(95% CI)	(8.1, 16.5)	(5.3, 7.1)

^a Mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^b Il-valur p huwa mqabbel mal-alfa allokat ta' 0.0345 għal din l-analiżi interim.

^c Stima ta' Kaplan-Meier.

Terapija sistemika sussegwenti għet riċevuta minn 44.2 % u 40.7 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u tal-kimoterapija, rispettivament. Immunoterapija sussegwenti (inkluż anti-PD-1, anti-PD-L1, u anti-CTLA-4) għet riċevuta minn 3.3 % u 20.2 % tal-pazjenti fil-fergħat ta' kombinazzjoni u tal-kimoterapija, rispettivament.

Tabella 25 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS, il-PFS u l-ORR skont l-istologija fl-analiżi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel.

Tabella 25: Riżultati tal-effikaċja skont l-istologija (CA209743)

	Epiteljojde (n = 471)		Mhux epiteljojde (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kimoterapija (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kimoterapija (n = 67)
Sopravivenza globali				
Avvenimenti	157	164	43	55
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.85 (0.68, 1.06)		0.46 (0.31, 0.70)	
Medjan (xhur) (95% CI)	18.73 (17.05, 21.72)	16.23 (14.09, 19.15)	16.89 (11.83, 25.20)	8.80 (7.62, 11.76)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	41.2 (34.7, 47.6)	31.8 (25.7, 38.1)	39.5 (27.5, 51.2)	9.7 (3.8, 18.9)
Sopravivenza mingħajr progressjoni				
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	1.14 (0.92, 1.41)		0.58 (0.38, 0.90)	
Medjan (xhur) (95% CI)	6.18 (5.49, 7.03)	7.66 (7.03, 8.31)	8.31 (3.84, 11.01)	5.59 (5.13, 7.16)
Rata ta' rispons globali (95% CI) ^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)
Durata tar-rispons				
Medjan (xhur) (95% CI) ^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 Proporzjon ta' periklu bbażat fuq mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

^b Intervall ta' kunfidenza bbażat fuq il-metodu ta' Clopper u Pearson

^c Il-medjan komputat permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier

Tabella 26 tiġbor fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja tal-OS, il-PFS, u l-ORR skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur fil-linja bażi f'analizi tas-sottogrupp speċifikata minn qabel.

Tabella 26: Riżultati tal-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kimoterapija (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kimoterapija (n = 219)
Sopravivenza globali				
Avvenimenti	40	58	150	157
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.94 (0.62, 1.40)		0.69 (0.55, 0.87)	
Medjan (xhur) (95% CI) ^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)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	38.7 (25.9, 51.3)	24.6 (15.5, 35.0)	40.8 (34.3, 47.2)	28.3 (22.1, 34.7)
Sopravivenza minghajr progressjoni				
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	1.79 (1.21, 2.64)		0.81 (0.64, 1.01)	
Medjan (xhur) (95% CI) ^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)
Rata ta' rispons globali				
(95% CI) ^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 Proporzjon ta' periklu bbażat fuq mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox mhux stratifikat.

^b Il-medjan komputat permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier.

^c Intervall ta' kunfidenza bbażat fuq il-metodu ta' Clopper u Pearson.

Total ta' 157 pazjent b'MPM li kellhom ≥ 75 sena ġew irregjistrati fl-istudju CA209743 (78 fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab u 79 fil-fergħa tal-kimoterapija). Ġie osservat HR ta' 1.02 (95% CI: 0.70, 1.48) fl-OS għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra l-kimoterapija f'dan is-sottogrupp tal-istudju. Intweriet rata oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar meta mqabbel mal-pazjenti kollha li rċievu nivolumab flimkien ma' ipilimumab (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, minhabba n-natura esploratorja ta' din l-analiżi tas-sottogrupp, ma tista' tinsile l-ebda konklużjoni definittiva.

Karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab bħala monoterapija vs. everolimus (CA209025)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala sustanza waħedha għal trattament ta' RCC avanzata b'komponent taċ-ċelloli ċari kienu evalwati fi studju ta' Fażi 3, każwali, open-label (CA209025). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew akbar) li esperjenzaw progressjoni tal-marda matul jew wara 1 jew 2 korsijiet ta' terapija anti-aġġoġenika u mhux aktar minn 3 korsijiet ta' trattament sistemiku minn qabel. Il-pazjenti kellu jkollhom punteġġ tal-prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) ≥ 70%. Dan l-istudju inkluda pazjenti irrispettivament mill-istat PD-L1 tat-tumur tagħhom. Pazjenti bi kwalunkwe storja ta' jew metastasi fil-moħħ konkorrenti, trattament minn qabel b'mira mammifera ta' inibitur ta' rapamycin (mTOR), mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu l-immunosuppressjoni sistemika kienu esklużi mill-istudju.

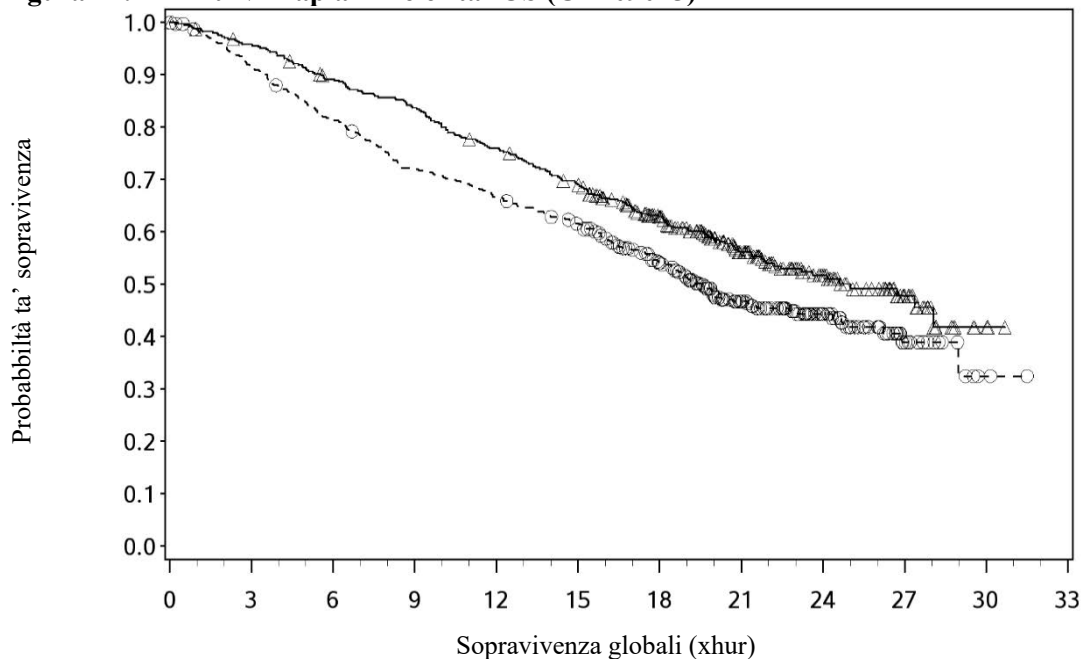
Total ta' 821 pazjent kienu magħżula b'mod każwali sabiex jirċievu jew nivolumab 3 mg/kg (n = 410) mogħti minn ġol-vina fuq 60 minuta kull ġimagħtejn jew everolimus (n = 411) 10 mg kuljum, mogħti minn ġol-ħalq. It-trattament tkompla diment li jkun osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerata. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur twettqu 8 ġimghat

wara l-ghażla każwali u tkomplew wara dan kull 8 ġimghat għall-ewwel sena u imbagħad kull 12-il ġimgha sal-progressjoni jew twaqqif tat-trattament, skont liem ġie l-aħħar. Il-valutazzjonijiet tat-tumur tkomplew wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti li waqqfu l-trattament għal raġunijiet għajr il-progressjoni. Il-trattament lil hinn mill-progressjoni inizjali valutata mill-investigatur tar- RECIST definita verżjoni 1.1 kienet permessa jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku u kien qiegħed jittollera il-mediċina tal-istudju kif determinat mill-investigatur. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet l-OS. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-effikaċja inkludew l-ORR ivvalutata minn investigatur u l-PFS.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 62 sena (firxa: 18-88) b'40% $\geq$ 65 sena u 9% $\geq$ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (75%) u bojod (88%), il-gruppi ta' riskju ta' Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) kienu rappreżentati, u 34% u 66% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80% u 90 sa 100%, rispettivament. Il-maġġoranza tal-pazjenti (72%) kienu ttrattati b'terapija anti-aġġoġenika minn qabel waħda. It-tul medjan taż-żmien mid-dijanjożi inizjali sal-ghażla każwali kien 2.6 snin kemm fil-grupp nivolumab u fil-grupp everolimus. It-tul medjan tat-trattament kien 5.5 xhur (firxa: 0-29.6+ xhur) f'pazjenti ttrattati b'nivolumab u kien 3.7 xhur (firxa: 6 ijiem-25.7+ xhur) f'pazjenti ttrattati b'everolimus. Nivolumab tkompla wara l-progressjoni f'44% tal-pazjenti.

Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS qed jintwerew f'Figura 17.

Figura 17: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (CA209025)



Għadd ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 183/410), medjan u 95% CI: 25.00 (21.75, N.A.)

---○--- Everolimus 10 mg (avvenimenti: 215/411), medjan u 95% CI: 19.55 (17.64, 23.06)

Il-prova uriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS għal pazjenti magħżula b'mod każwali għal nivolumab meta mqabbel ma' everolimus fl-analiżi interim speċifikata minn qabel meta 398 avveniment kienu osservati (70% tan-numru ppjanat ta' avvenimenti għall-analiżi finali) (Tabella 27 u Figura 17). Il-benefiċċju tal-OS kien osservat irrISPettivament mil-livell tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur.

Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 27.

Tabella 27: Riżultati tal-effikaċja (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	183 (45%)	215 (52%)
Proporzjon ta' periklu	0.73	
98.52% CI	(0.57, 0.93)	
valur-p	0.0018	
Medjan (95% CI)	25.0 (21.7, NE)	19.6 (17.6, 23.1)
Rata (95% CI)		
F'6 xhur	89.2 (85.7, 91.8)	81.2 (77.0, 84.7)
Fi 12-il xahar	76.0 (71.5, 79.9)	66.7 (61.8, 71.0)
Rispons ogġettiv		
(95% CI)	103 (25.1%) (21.0, 29.6)	22 (5.4%) (3.4, 8.0)
Proporzjon tal-probabbiltà	5.98 (3.68, 9.72)	
(95% CI)		
valur-p	< 0.0001	
Rispons komplet (CR)	4 (1.0%)	2 (0.5%)
Rispons parzjali (PR)	99 (24.1%)	20 (4.9%)
Marda stabbli (SD)	141 (34.4%)	227 (55.2%)
Tul medjan tar-rispons		
Xhur (medda)	11.99 (0.0-27.6 ⁺)	11.99 (0.0 ⁺ -22.2 ⁺)
Żmien medjan ghar-rispons		
Xhur (medda)	3.5 (1.4-24.8)	3.7 (1.5-11.2)
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni		
Avvenimenti	318 (77.6%)	322 (78.3%)
Proporzjon ta' periklu	0.88	
95% CI	(0.75, 1.03)	
valur-p	0.1135	
Medjan (95% CI)	4.6 (3.71, 5.39)	4.4 (3.71, 5.52)

^{“+”} Tfiżer osservazzjoni ċċensurata.

NE = ma jistax jiġi stmat

Iż-żmien medjan sal-bidu tar-rispons ogġettiv kien 3.5 xhur (firxa: 1.4-24.8 xhur) wara l-bidu tat-trattament b'nivolumab. Disgħa u erbghin (47.6%) ta' dawk li rrispondew kellhom risponsi li għadhom għaddejin b'tul li jvarja minn 0.0-27.6⁺ xhur.

Is-sopravivenza globali tista' tkun akkumpanjata minn titjib maż-żmien f' sintomi relatati mal-mard u kwalità tal-ħajja (QoL) speċifika mhux tal-mard kif valutata bl-użu ta' skali validi u affidabbli fil-Valutazzjoni Funzjonali tas-Sintomi Relatati tal-Indiċi tal-Mard tas-Sintomu tat-Terapija tal-Kanċer tal-Kliwi (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms, FKSI-DRS*) u l-EuroQoL EQ-5D. It-titjib apparentament sinifikanti tas-sintomi (MID = 2 bidla fil-punt fil-puntegġ FKSI-DRS; $p < 0.001$) u l-hin għat-titjib (HR = 1.66 (1.33, 2.08), $p < 0.001$) kienu aħjar b'mod sinifikanti għall-pazjenti fil-fergħa nivolumab. Filwaqt li ż-żewġ fergħat tal-istudju rċiew terapija attiva, it-tagħrif tal-QoL għandu jkun interpretat fil-kuntest tad-disinn tal-istudju open-label u għalhekk jittiehed b'kawtela.

Studju tas-sigurtà ta' Fażi 3b/4 (CA209374)

Data dwar is-sigurtà addizzjonali u dwar l-effikaċja deskrittiva hija disponibbli minn studju CA209374, studju tas-sigurtà ta' Fażi 3b/4 bit-tikketta mikxufa ta' monoterapija ta' nivolumab (itrattati b'240 mg kull ġimagħtejn) għal trattament ta' pazjenti b'RCC avanzat jew metastatiku (n = 142), inkluż 44 pazjent b'istoloġija taċ-ċelloli mhux ċara.

F'individwi b'istoloġija taċ-ċelloli mhux ċara, b'follow-up minimu ta' madwar 16.7 xhur, l-ORR u d-durata medja tar-rispons kienu 13.6% u 10.2 xhur, rispettivament. Għet osservata attività klinika, kien x'kien l-istatus tal-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur.

Studju każwali ta' fażi 3 ta' nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg għal trattament ta' RCC avanzata/metastatika kienu evalwati fi studju ta' fażi 3, każwali, open-label (CA209214). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew akbar) b'karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi li preċedentement ma għetx iktrattamentta, avanzata jew metastatika b'komponent ta' ċellola ċara. Il-popolazzjoni tal-effikaċja primarja inkludiet dawk il-pazjenti ta' riskju intermedju/baxx b'tal-inqas fattur ta' riskju pronjostiku 1 jew aktar minn 6 skont il-kriterji tal-Konsorzju tal-Baži tad-dejta ta' RCC Metastatika Internazzjonali (IMDC) (inqas minn sena mid-dijanjożi inizjali tal-karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi għar-randomizzazzjoni, status tal-prestazzjoni ta' Karnofsky <80%, emoglobina inqas mil-limitu aktar baxx tan-normal, kalċju kkoreġut ta' akbar minn 10 mg/dL, għadd ta' pjastrini akbar mil-limitu ta' fuq tan-normal, u għadd ta' newtrofili assolut akbar mil-limitu ta' fuq tan-normal). Dan l-istudju inkluda pazjenti irrispettivament mill-istat PD-L1 tat-tumur tagħhom. Pazjenti bi status tal-prestazzjoni ta' Karnofsky < 70% u pazjenti bi kwalunkwe storja ta' jew metastasi fil-moħħ konkorrenti, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jehtiegu l-immunosuppressjoni sistemika kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-punteġġ pronjostiku tal-IMDC u l-parti.

Total ta' 1 096 pazjent kienu magħżula b'mod każwali fil-prova, li minnhom 847 pazjent kellhom RCC ta' riskju intermedju/baxx u rċewew jew nivolumab 3 mg/kg (n = 425) mogħti minn ġol-vina fuq 60 minuta flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg mogħti minn ġol-vina fuq 30 minuta kull 3 ġimgħat għal 4 dożi segwit minn monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn jew sunitinib (n = 422) 50 mg kuljum, mogħti mill-ħalq għal 4 ġimgħat segwit minn ġimagħtejn mingħajr terapija, kull ċiklu. It-trattament tkompladiment li kien osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur twettqu 12-il ġimgħa wara l-għażla każwali u tkomplew wara dan kull 6 ġimgħat għall-ewwel sena u mbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni jew twaqqif tat-trattament, skont liem ġie l-ewwel. It-trattament lil hinn mill-progressjoni inizjali valutata mill-investigatur tar- RECIST definita verżjoni 1.1 kien permess jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku u kien qiegħed jittollera l-mediċina tal-istudju kif determinat mill-investigatur. Il-miżuri tal-eżitu tal-effikaċja primarja kienu l-OS, l-ORR u l-PFS kif determinat minn BICR f'pazjenti b'riskju intermedju/baxx.

Il-karatteristiċi fil-linja baži kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 61 sena (firxa: 21-85) bi 38% ≥ 65 sena u 8% ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (73%) u bojod (87%), u 31% u 69% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja baži ta' 70 sa 80% u 90 sa 100%, rispettivament. It-tul medjan taż-żmien mid-dijanjożi inizjali sal-għażla każwali kien 0.4 snin kemm fil-grupp nivolumab 3 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg u fil-grupp sunitinib. It-tul medjan tat-trattament kien 7.9 xhur (firxa: jum 1 -21.4+ xhur) f'pazjenti ttrattati b'nivolumab ma' ipilimumab u kien 7.8 xhur (firxa: jum 1-20.2+ xhur) f'pazjenti ttrattati b'sunitinib. Nivolumab ma' ipilimumab tkompla wara l-progressjoni f'29% tal-pazjenti.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti b'riskju intermedju/baxx jidhru f'Tabella 28 (analizi primarja b'segwitu minimu ta' 17.5 xhur u b'segwitu minimu ta' 60 xahar) u f'Figura 18 (segwitu minimu ta' 60 xahar).

Ir-riżultati tal-OS f'analizi deskrittiva addizzjonali li twettqet b'segwitu minimu ta' 60 xahar juru eżiti konsistenti mal-analizi primarja oriġinali.

Tabella 28: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'riskju intermedju/baxx (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analizi primarja segwitu minimu: 17.5 xhur		
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	140 (33%)	188 (45%)
Proporzjon ta' periklu ^a	0.63	
99.8% CI	(0.44, 0.89)	
valur p ^{b, c}	< 0.0001	
Medjan (95% CI)	NE (28.2, NE)	25.9 (22.1, NE)
Rata (95% CI)		
Wara 6 xhur	89.5 (86.1, 92.1)	86.2 (82.4, 89.1)
Wara 12-il xahar	80.1 (75.9, 83.6)	72.1 (67.4, 76.2)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	228 (53.6%)	228 (54.0%)
Proporzjon ta' periklu ^a	0.82	
99.1% CI	(0.64, 1.05)	
valur p ^{b, h}	0.0331	
Medjan (95% CI)	11.6 (8.71, 15.51)	8.4 (7.03, 10.81)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (BICR)		
	177 (41.6%)	112 (26.5%)
(95% CI)	(36.9, 46.5)	(22.4, 31.0)
Differenza fl-ORR (95% CI) ^d	16.0 (9.8, 22.2)	
valur p ^{e, f}	< 0.0001	
Rispons sħiħ (CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)
Rispons parzjali (PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)
Marda stabbli (SD)	133 (31.3%)	188 (44.5%)
Durata medjana tar-rispons^g		
Xhur (firxa)	NE (1.4 ⁺ -25.5 ⁺)	18.17 (1.3 ⁺ -23.6 ⁺)
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (firxa)	2.8 (0.9-11.3)	3.0 (0.6-15.0)
Analizi aġġornata* segwitu minimu: 60 xahar		
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	242 (57%)	282 (67%)
Proporzjon ta' periklu ^a	0.68	
95% CI	(0.58, 0.81)	
Medjan (95% CI)	46.95 (35.35, 57.43)	26.64 (22.08, 33.54)
Rata (95% CI)		
Wara 24 xahar	66.3 (61.5, 70.6)	52.4 (47.4, 57.1)
Wara 36 xahar	54.6 (49.7, 59.3)	43.7 (38.7, 48.5)
Wara 48 xahar	49.9 (44.9, 54.6)	35.8 (31.1, 40.5)
Wara 60 xahar	43.0 (38.1, 47.7)	31.3 (26.8, 35.9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	245 (57.6%)	253 (60.0%)
Proporzjon ta' periklu ^a		0.73
95% CI		(0.61, 0.87)
Medjan (95% CI)	11.6 (8.44, 16.63)	8.3 (7.03, 10.41)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (BICR)	179 (42.1%)	113 (26.8%)
(95% CI)	(37.4, 47.0)	(22.6, 31.3)
Differenza fl-ORR (95% CI) ^{d,e}	16.2 (10.0, 22.5)	
Rispons sħiħ (CR)	48 (11.3%)	9 (2.1%)
Rispons parzjali (PR)	131 (30.8%)	104 (24.6%)
Marda stabbli (SD)	131 (30.8%)	187 (44.3%)
Durata medjana tar-rispons^g		
Xhur (firxa)	NE (50.89-NE)	19.38 (15.38-25.10)
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (firxa)	2.8 (0.9-35.0)	3.1 (0.6-23.6)

^a Ibbażat fuq mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat.

^b Ibbażat fuq test log-rank stratifikat.

^c Il-valur p jitqabbel ma' alpha 0.002 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.

^d Differenza aġġustata mill-istrati.

^e Ibbażat fuq it-test ta' DerSimonian-Laird stratifikat.

^f Il-valur p jitqabbel ma' alpha 0.001 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.

^g Ikkalkulat permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier.

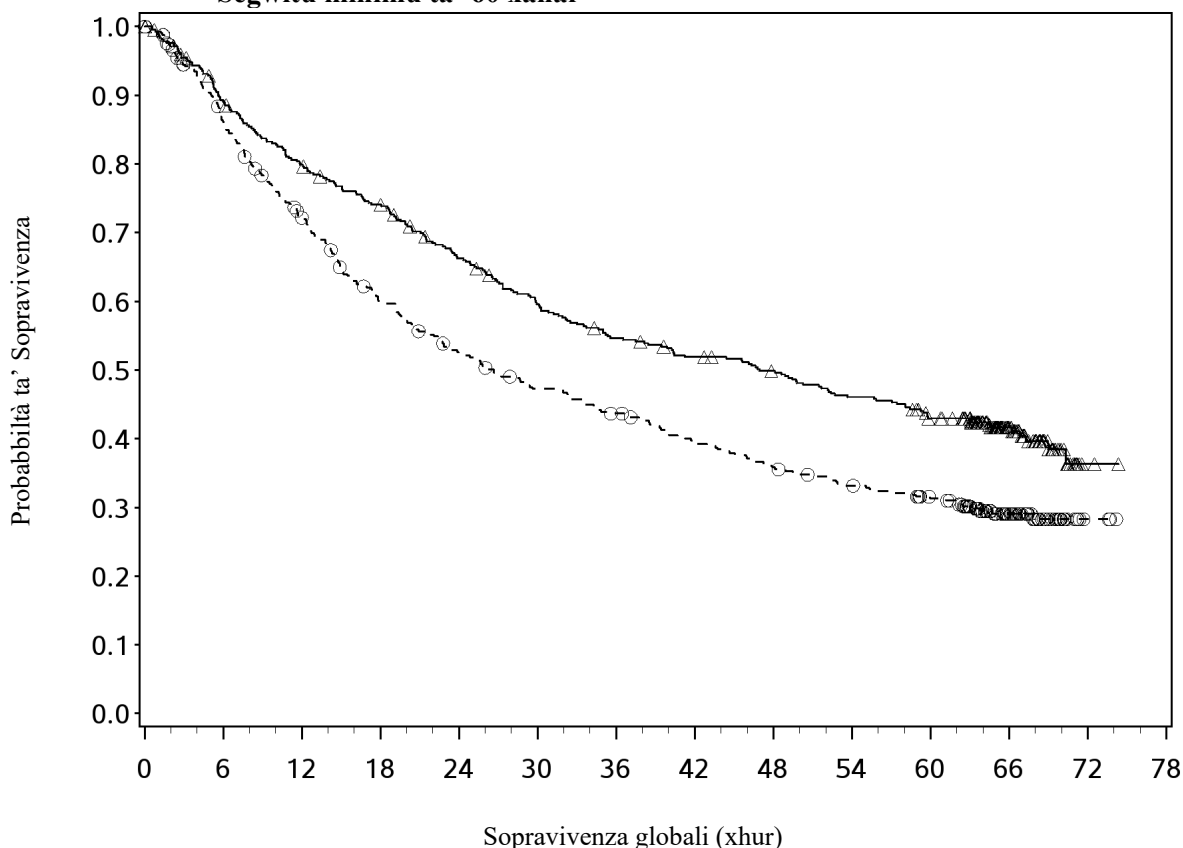
^h Il-valur p jitqabbel ma' alpha 0.009 sabiex tinkiseb sinifikanza statistika.

^{“+”} juri osservazzjoni ċċensurata.

NE = ma jistax jiġi stmat

*Analizi deskrittiva bbażata fuq cut-off tad-*data*: 26-Frar-2021.

Figura 18: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'riskju intermedju/baxx (CA209214) – Segwitu minimu ta' 60 xahar



Numru ta' individwi f'riskju

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 (avvenimenti: 242/425), medjan u 95.0% CI: 46.95 (35.35, 57.43)

---○--- Sunitinib (avvenimenti: 282/422), medjan u 95.0% CI: 26.64 (22.08, 33.54)

Analizi deskrittiva agġornata tal-OS saret meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 24 xahar. Meta saret l-analizi, il-proporzjon ta' periklu kien 0.66; (99.8% CI 0.48-0.91) b'166/425 avveniment fil-fergħa ta' kombinazzjoni u 209/422 avveniment fil-fergħa ta' sunitinib. F'pazjenti b'riskju intermedju/baxx, il-benefiċċju tal-OS kien osservat fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra sunitinib irrISPettivament mill-espressjoni PD-L1 tat-tumur. L-OS medjana għall-espressjoni PD-L1 tat-tumur $\geq 1\%$ ma ntlahqitx għal nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab, u kienet 19.61 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.52; 95% CI: 0.34, 0.78). Għall-espressjoni PD-L1 tat-tumur $< 1\%$, l-OS medjana kienet 34.7 xhur għal nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab, u kienet 32.2 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.70; 95% CI: 0.54, 0.92).

F'CA209214 ġew ukoll magħżula b'mod każwali 249 pazjent b'riskju favorevoli skont il-kriterji IMDC għal nivolumab u ipilimumab (n = 125) jew għal sunitinib (n = 124). Dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati bħala parti mill-popolazzjoni tal-effikaċja primarja. B'segwitu minimu ta' 24 xahar, l-OS f'pazjenti b'riskju favorevoli li rievew nivolumab u ipilimumab meta mqabbel ma' sunitinib kellha proporzjon ta' periklu ta' 1.13 (95% CI: 0.64, 1.99; p = 0.6710). B'segwitu minimu ta' 60 xahar, l-HR għall-OS kien 0.94 (95% CI: 0.65, 1.37).

M'hemm l-ebda data dwar l-użu ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'pazjenti b'istologija taċ-ċelloli mhux ċara biss f'RCC tal-ewwel linja.

Pazjenti ta' età ta' ≥ 75 sena rrapprezentaw 8 % tal-pazjenti kollha b'riskju intermedju/baxx f'CA209214, u l-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab uriet effett numerikament inqas fuq l-OS (HR 0.97, 95% CI: 0.48, 1.95) f'dan is-sottogrupp kontra l-popolazzjoni globali b'segwitu minimu ta' 17.5 xhur. Minhabba d-daqs żgħir ta' dan is-sottogrupp, ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva minn din id-dejta.

Studju każwali ta' fażi 3 ta' nivolumab mogħti flimkien ma' cabozantinib kontra sunitinib (CA2099ER)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 240 mg mogħti flimkien ma' cabozantinib 40 mg għal trattament tal-ewwel linja ta' RCC avvanzata/metastatika kienu evalwati fi studju ta' fażi 3, każwali, open-label (CA2099ER). L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew akbar) b'RCC avvanzata jew metastatika b'komponent ta' ċellola ċara, Status ta' Prestazzjoni ta' Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, u marda li titkejjel skont RECIST v1.1 irrispettivament mill-istatus PD-L1 jew il-grupp ta' riskju tal-IMDC tagħhom. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kundizzjonijiet mediċi oħra li jeħtieġu l-immunosuppressjoni sistemika, pazjenti li rċievew trattament preċedenti b'antikorp anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, jew anti-CTLA-4, ipertensjoni kkotrollata hażin minkejja terapija kontra l-ipertensjoni, metastasi fil-moħħ attiva u insuffiċjenza adrenali mhux ikkontrollata. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-punteġġ pronjostiku tal-IMDC, l-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 u l-parti.

Total ta' 651 pazjent kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew nivolumab 240 mg (n = 323) mogħti minn ġol-vina kull ġimagħtejn flimkien ma' cabozantinib 40 mg darba kuljum mogħti mill-halq jew sunitinib (n = 328) 50 mg kuljum, mogħti mill-halq għal 4 ġimgħat segwit minn ġimagħtejn mingħajr terapija. Il-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli bl-ghoti ta' nivolumab sa 24 xahar. Il-trattament lil hinn mill-progressjoni inizjali valutata mill-investigatur definita skont RECIST verżjoni 1.1 kienet permessa jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku u kien qiegħed jittollera l-mediċina tal-istudju kif determinat mill-investigatur. L-ewwel valutazzjoni tat-tumur wara l-linja bażi seħħet 12-il ġimgħa (± 7 ijiem) wara l-għażla każwali. Valutazzjonijiet sussegwenti tat-tumur seħħew wara kull 6 ġimgħat (± 7 ijiem) sa Ġimgħa 60, imbagħad kull 12-il ġimgħa (± 14 -il jum) sal-progressjoni radjografika, ikkonfermata mill-BICR. Il-miżura tal-eżitu tal-effikaċja primarja kienet il-PFS kif determinata minn BICR. Miżuri addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu l-OS u l-ORR bħala punti tat-tmiem sekondarji ewlenin.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 61 sena (firxa: 28-90) bi 38.4% ta' età ta' ≥ 65 sena u 9.5% ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (73.9%) u bojod (81.9%). Tmienja fil-mija tal-pazjenti kienu Asjatiċi, 23.2 % u 76.5 % tal-pazjenti kelhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80% u 90 sa 100%, rispettivament. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju tal-IMDC kienet 22.6 % favorevoli, 57.6 % intermedju, u 19.7 % hażin. Għall-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1, 72.5 % tal-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 ta' $< 1\%$ jew indeterminata u 24.9 % tal-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 ta' $\geq 1\%$. 11.5% tal-pazjenti kellhom tumuri b'karatteristiċi sarkomatojdi. It-tul medjan tat-trattament kien 14.26 xhur (firxa: 0.2-27.3 xhur) f'pazjenti ttrattati b'nivolumab ma' cabozantinib u kien 9.23 xhur (firxa: 0.8-27.6 xhur) f'pazjenti ttrattati b'sunitinib.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fil-PFS, fl-OS u fl-ORR għal pazjenti magħżula b'mod każwali għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib meta mqabbel ma' sunitinib. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja (segwitu minimu ta' 10.6 xhur; segwitu medjan ta' 18.1 xhur) jintwerew f'Tabella 29.

Tabella 29: Riżultati tal-effikaċja (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	144 (44.6%)	191 (58.2%)
Proporzjon ta' periklu ^a	0.51	
95% CI	(0.41, 0.64)	
valur p ^{b, c}	< 0.0001	
Medjan (95% CI) ^d	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	67 (20.7%)	99 (30.2%)
Proporzjon ta' periklu ^a	0.60	
98.89% CI	(0.40, 0.89)	
valur p ^{b, c, e}	0.0010	
Medjan (95% CI)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
Rata (95% CI)		
Wara 6 xhur	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
Rispons oġġettiv ikkonfermat (BICR)	180 (55.7%)	89 (27.1%)
(95% CI) ^f	(50.1, 61.2)	(22.4, 32.3)
Differenza fl-ORR (95% CI) ^g	28.6 (21.7, 35.6)	
valur p ^h	< 0.0001	
Rispons shiħ (CR)	26 (8.0%)	15 (4.6%)
Rispons parzjali (PR)	154 (47.7%)	74 (22.6%)
Marda stabbli (SD)	104 (32.2%)	138 (42.1%)
Durata medjana tar-rispons^d		
Xhur (firxa)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (firxa)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

^a Mudell ta' perikli proporzjonali stratifikat ta' Cox. Il-proporzjon ta' periklu huwa nivolumab u cabozantinib fuq sunitinib.

^b Test log-rank stratifikat skont il-punteġġ ta' riskju pronjostiku tal-IMDC (0, 1-2, 3-6), l-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew indeterminat) u l-parti (l-Istati Uniti/il-Kanada/l-Ewropa tal-Punent/l-Ewropa tat-Tramuntana, ROW) kif imdahhal fl-IRT.

^c Valuri p miż-żewġ naħat mit-test log-rank regolari stratifikat.

^d Abbażi ta' stimi ta' Kaplan-Meier.

^e Konfinarju għal sinifikanza statistika tal-valur p ta' < 0.0111 .

^f CI bbażat fuq il-metodu ta' Clopper u Pearson.

^g Differenza aġġustata skont l-istrati fir-rata ta' rispons oġġettiv (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) abbażi ta' DerSimonian u Laird.

^h valur p miż-żewġ naħat mit-test CMH.

NE = ma jistax jiġi stmat

L-analiżi primarja tal-PFS inkludiet ċensurar għal trattament ġdid kontra l-kanċer (Tabella 29). Ir-riżultati għall-PFS bi u minghajr ċensurar għal trattament ġdida kontra l-kanċer kienu konsistenti.

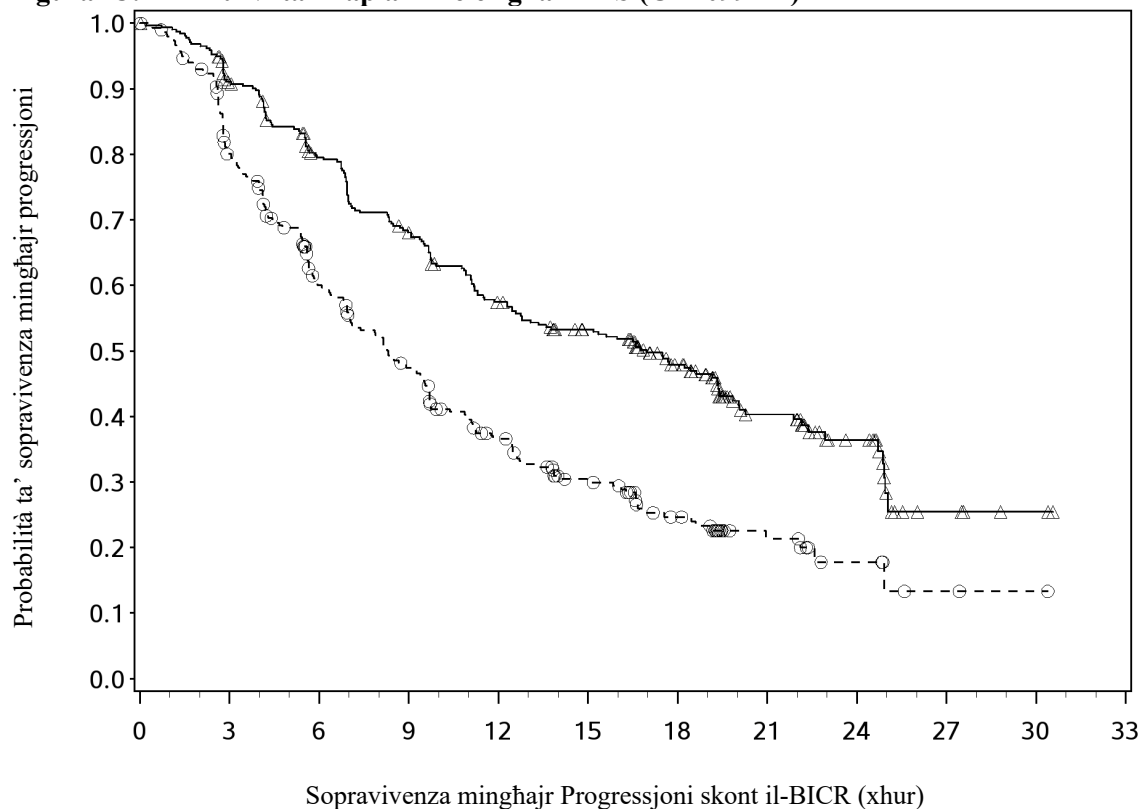
Il-benefiċċju tal-PFS ġie osservat fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' cabozantinib kontra sunitinib irriskettivament mill-kategorija ta' riskju tal-IMDC. Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju favorevoli ma ntlahqitx għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib, u kienet ta' 12.81 xhur fil-fergħa ta' sunitinib HR = 0.60; 95% CI: 0.37, 0.98). Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju intermedju kienet ta' 17.71 xhur għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib u ta' 8.38 xhur fil-fergħa ta' sunitinib

(HR = 0.54; 95% CI: 0.41, 0.73). Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju baxx kienet ta' 12.29 xhur għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib u kienet ta' 4.21 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.36; 95% CI: 0.23, 0.58).

Il-benefiċċju tal-PFS gie osservat fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' cabozantinib kontra sunitinib irrISPettivament mill-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1. Il-PFS medjana għall-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $\geq 1\%$ kienet 13.08 xhur għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib u ta' 4.67 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.45; 95% CI: 0.29, 0.68). Għall-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 $< 1\%$, il-PFS medjana kienet ta' 19.84 xhur għal nivolumab flimkien ma' cabozantinib u ta' 9.26 xhur fil-fergħa ta' sunitinib (HR = 0.50; 95% CI: 0.38, 0.65).

Saret analiżi aġġornata tal-PFS u l-OS meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 16.0 xhur u segwitu medjan ta' 23.5 xhur (ara Figuri 19 u 20). Il-proporzjon ta' periklu tal-PFS kien ta' 0.52 (95% CI: 0.43, 0.64). Il-proporzjon ta' periklu tal-OS kien ta' 0.66 (95% CI: 0.50, 0.87). Dejta tal-effikaċja aġġornata (PFS u OS) fis-sottogruppi għall-kategoriji ta' riskju tal-IMDC u l-livelli ta' espressjoni ta' PD-L1 ikkonfermat ir-riżultati originali. Bl-analiżi aġġornata, il-PFS medjana tintlahaq għall-grupp ta' riskju favorevoli.

Figura 19: Kurvi ta' Kaplan-Meier għall-PFS (CA2099ER)

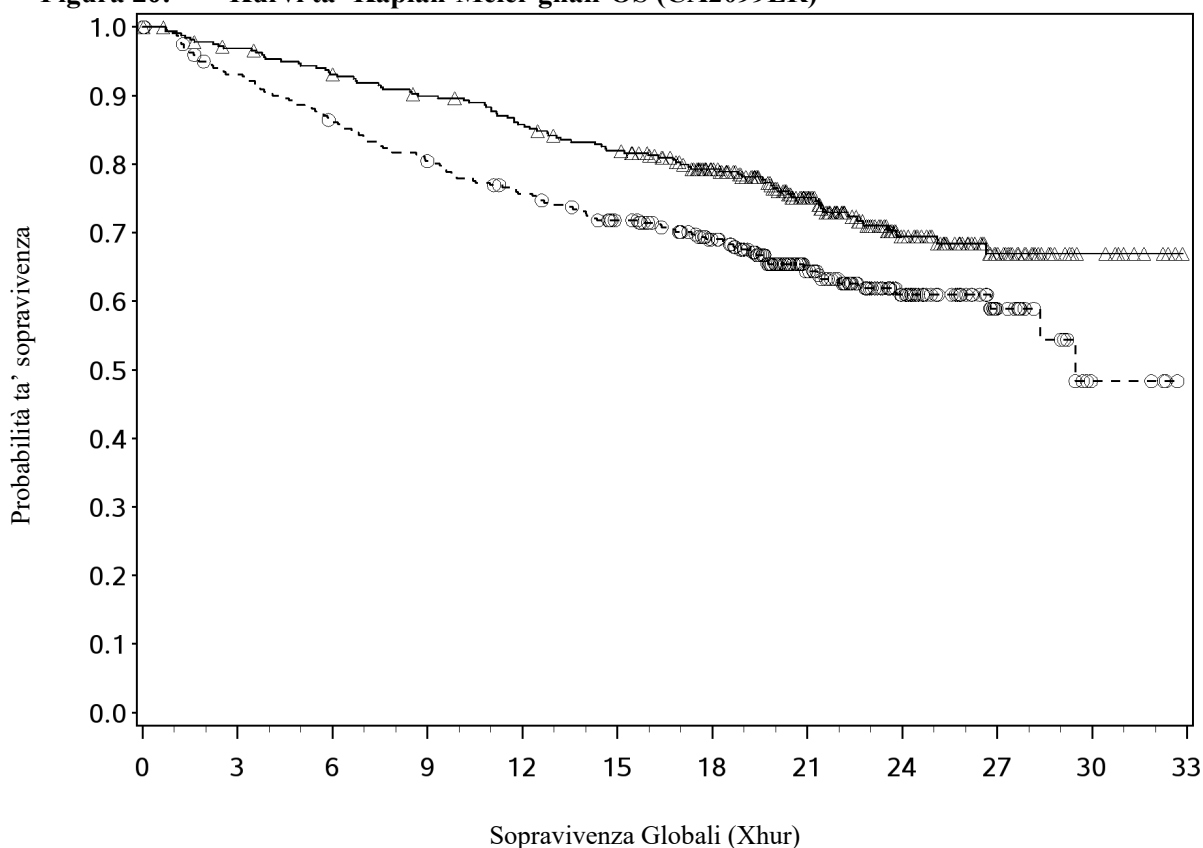


Numru ta' individwi f'riskju

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (avvenimenti: 175/323), medjan u 95.0% CI: 16.95 (12.58, 19.38)
 ---○--- Sunitinib (avvenimenti: 206/328), medjan u 95.0% CI: 8.31 (6.93, 9.69)

Figura 20: Kurvi ta' Kaplan-Meier għall-OS (CA2099ER)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + cabozantinib

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (avvenimenti: 86/323), medjan u 95% CI: NE

---○--- Sunitinib (avvenimenti: 116/328), medjan u 95% CI: 29.47 (28.35, NE)

Limfoma ta' Hodgkin klassika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala sustanza waħedha għal trattament ta' cHL li reggħet harġet jew refrattarja wara ASCT kienu evalwati f'żewġ studji multiċentriċi, open-label, ta' fergħa waħda (CA209205 u CA209039).

CA209205 huwa studju ta' Fażi 2, open-label, multi-koorti, ta' fergħa waħda ta' nivolumab fis-cHL. Jinkludi 243 pazjent li kellhom ASCT; Koorti A inkludiet 63 (26%) pazjent li qatt ma kienu ħadu brentuximab vedotin qabel; Koorti B inkluda 80 (33%) pazjent li kienu rċewew brentuximab vedotin wara li ASCT ma rnexxietx; u Koorti C inkludiet 100 (41%) pazjent li kienu rċewew brentuximab vedotin qabel u/jew wara ASCT li minnhom 33 (14%) pazjent irċewew brentuximab vedotin biss qabel ASCT. Il-pazjenti kollha rċewew monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg ġol-vina għal perjodu ta' 60 minuta kull ġimagħtejn. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur twettqu 9 ġimghat wara l-bidu tat-trattament u komplew wara sakemm kien hemm progress tal-marda jew twaqqif tat-trattament. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet l-ORR kif determinata minn IRRC. Miżuri addizzjonali tal-effikaċja inkludew iż-żmien tar-rispons, PFS u OS.

CA209039 huwa studju ta' Fażi 1b, open-label, multi-ċentriku, b'doża li toġħla, u b'ħafna doži ta' nivolumab f'tumuri ematoloġiċi li reggħu harġu/refrattarji, inkluż 23 pazjent bis-cHL ittrattati b'monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg; fejn fosthom, 15-il pazjent irċewew trattament minn qabel bi brentuximab vedotin bħala terapija tas-salvataġġ wara ASCT, b'mod simili għal Koorti B tal-istudju CA209205. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur twettqu 4 ġimghat wara l-bidu tat-trattament u

komplew wara sakemm kien hemm progress tal-marda jew twaqqif tat-trattament. Il-valutazzjonijiet tal-effikaċja inkludew ORR ivvalutata minn investigatur, investigata b'mod retrospettiv minn IRRC, u żmien tar-rispons.

Id-dejta minn 80 pazjent minn CA209205 Koorti B u mill-15-il pazjent minn CA209039 li rċevew trattament minn qabel bi brentuximab vedotin wara ASCT kienet integrata. Dejta addizzjonali minn 100 pazjent minn CA209205 Koorti C li rċevew brentuximab qabel u/jew wara ASCT hija pprezentata wkoll. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu simili fiż-żewġ studji u koorti (ara Tabella 30 hawn taħt).

Tabella 30: Karatteristiċi tal-linja bażi tal-pazjent f'CA209205 Koorti B, Koorti C u CA209039

	CA209205 Koorti B u CA209039 (n = 95)	CA209205 Koorti B^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Koorti C^b (n = 100)
Età medjana, snin (firxa)	37.0 (18–72)	37.0 (18–72)	40.0 (24–54)	32.0 (19–69)
Sess	61 (64%) M 34 (36%) F	51 (64%) M 29 (36%) F	10 (67%) M 5 (33%) F	56 (56%) M 44 (44%) F
Status tal-ECOG				
0	49 (52%)	42 (52.5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47.5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 linji minn qabel ta' terapija sistemika	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Terapija b'radjazzjoni preċedenti	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
ASCT minn qabel				
1	87 (92%)	74 (92.5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7.5%)	2 (13%)	0 (0%)
Snin mill-aktar trapjant riċenti għall-ewwel doża tat-terapija tal-istudju, medjana (min-mass)	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%) tal-pazjenti f'CA209205 Koorti B ipprezentaw is-Sintomi-B fil-linja bażi.

^b 25/100 (25%) tal-pazjenti f'CA209205 Koorti C ipprezentaw is-Sintomi-B fil-linja bażi.

L-effikaċja miż-żewġ studji kienet evalwata mill-istess IRRC. Ir-riżultati huma murija f'Tabella 31.

Tabella 31: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin klassika li reġghet harġet/refrattarja

	CA209205 Koorti B^a u CA209039 (n = 95/12.0)	CA209205 Koorti B^a (n = 80/12.0)	CA209039 (n = 15/12.0)
Numru (n)/segwitu minimu (xhur)			
Rispons oġġettiv, n (%); (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Remissjoni kompleta (CR), n (%); (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Remissjoni parzjali (PR), n (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Marda stabbli, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Durata tar-rispons (xhur)^b			
Medjana (95% CI)	13.1 (9.5, NE)	13.1 (8.7, NE)	12.0 (1.8, NE)
Medda	0.0 ⁺ -23.1 ⁺	0.0 ⁺ -14.2 ⁺	1.8-23.1 ⁺
Żmien medjan għar-rispons			
Xhur (medda)	2.0 (0.7-11.1)	2.1 (1.6-11.1)	0.8 (0.7-4.1)

	CA209205 Koorti B ^a u CA209039	CA209205 Koorti B ^a	CA209039
Numru (n)/segwitu minimu (xhur)	(n = 95/12.0)	(n = 80/12.0)	(n = 15/12.0)
Żmien medjan ta' segwitu			
Xhur (medda)	15.8 (1.9-27.6)	15.4 (1.9-18.5)	21.9 (11.2-27.6)
Sopravivenza hielsa minn progressjoni			
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

^a "+" ifisser osservazzjoni ċensurata.

^a Is-segwitu kien għaddej fiż-żmien tas-sottomissjoni tad-dejta.

^b Dejta mhux stabbli minhabba tul tar-rispons limitat għal Koorti B li jirriżulta minn ċensura.

NE = ma jistax jiġi stmat

Riżultati aġġornati tal-effikaċja minn dejta ta' segwitu itwal ta' Koorti B (minimu 68.7 xhur) u Koorti C (minimu ta' 61.9 xhur) minn CA209205 huma ppreżentati hawn taħt fit-Tabella 32.

Tabella 32: Riżultati tal-effikaċja aġġornati f'pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin klassika rikaduta/rifrattarja minn segwitu itwal ta' studju CA209205

	CA209205 Koorti B (n = 80/68.7)	CA209205 Koorti C (n = 100/61.9) ^a
Numru (n)/segwitu minimu (xhur)		
Rispons oġġettiv, n (%); (95% CI)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Remissjoni kompleta (CR), n (%); (95% CI)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Remissjoni parzjali (PR), n (%); (95% CI)	46 (58%); (46, 69)	541 (54%); (44, 64)
Marda stabbli, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Durata tar-rispons f'dawk kollha li wieġbu (xhur)^b		
Medjana (95% CI)	16.6 (9.3, 25.7)	18.2 (11.6, 30.9)
Medda	0.0 ⁺ -71.0 ⁺	0.0 ⁺ -59.8 ⁺
Durata tar-rispons f'CR (xhur)		
Medjana (95% CI)	30.3 (2.4, NE)	26.4 (7.1, NE)
Medda	0.7 ⁺ -50.0 ⁺	0.0 ⁺ -55.7 ⁺
Durata tar-rispons f'PR (xhur)		
Medjana (95% CI)	10.6 (7.5, 25.3)	14.7 (9.4, 30.4)
Medda	0.0 ⁺ -67.9 ⁺	0.0 ⁺ -55.9 ⁺
Żmien medjan għar-rispons		
Xhur (medda)	2.2 (1.6-11.1)	2.1 (0.8, 17.9)
Żmien medjan ta' segwitu		
Xhur (medda)	58.5 (1.9-74.3)	53.5 (1.4, 70.4)
Sopravivenza hielsa minn progressjoni		
Medjana (95% CI)	14.8 (11.0, 19.8)	15.1 (11.1, 19.1)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Rata (95% CI) wara 60 xahar	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Sopravivenza globali		
Medjana	Mhux Milhuq	Mhux Milhuq
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Rata (95% CI) wara 60 xahar	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^a "+" ifisser osservazzjoni ċensurata.

^a Pazjenti fil-Koorti C (n = 33) li rċewew brentuximab vedotin biss qabel ASCT kellhom ORR ta' 73% (95% CI: 55, 87), CR ta' 21% (95% CI: 9, 39), PR ta' 52% (95% CI: 34, 69). Id-durata medjana għar-rispons kienet 13.5 xhur (95% CI: 9.4, 30.9).

^b Determinata għal individwi b'CR jew b'PR.

NE = ma jistax jiġi stmat

Sintomi-B kienu preżenti fi 22% (53/243) tal-pazjenti f'CA209205 fil-linja bażi. Il-trattament b'nivolumab irriżultat f'solvien rapidu tas-sintomi-B fi 88.7% (47/53) tal-pazjenti, bi żmien medjan sal-fejqa ta' 1.9 xhur.

F'analizi post-hoc ta' 80 pazjent f'CA209205 Koorti B, 37 ma kellhomx rispons għal trattament minn qabel bi brentuximab vedotin. Fost dawn it-37 pazjent, il-trattament b'nivolumab irriżulta f'ORR ta' 62.2% (23/37). It-tul tar-rispons medjan huwa ta' 25.6 xhur (10.6, 56.5) għat-23 pazjent li rrispondew għal nivolumab li naqsu milli jilhqqu rispons b'trattament preċedenti b'brentuximab vedotin.

Kanċer taċ-ċelloli skwamuż tar-ras u tal-ghonq

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għal trattament ta' SCCHN metastatiku jew rikorrenti ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, b'tikketta mikxufa (CA209141). L-istudju inkluda pazjenti (li għandhom 18-il sena jew iktar), b'SCCHN rikorrenti jew metastatiku ikkonfermat istoloġikament (kavità orali, farinġi, larinġi), fażi III/IV u mhux amenabbli għal terapija lokali b'intenzjoni kurattiva (kirurġija jew terapija ta' radjazzjoni bi jew mingħajr kemoterapija) u li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew fi żmien 6 xhur minn meta rċivew reġim ta' terapija bbażata fuq platinum u puntegg ta' status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1. Terapija preċedenti bbażata fuq platinum ingħatat jew f'ambjent aġġuvanti, neo-aġġuvanti, primarju, rikorrenti jew metastatiku. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur jew tal-vajrus tal-papilloma uman (HPV, human papilloma virus) tagħhom. Il-pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni, b'karċinoma rikorrenti jew metastatika tan-nasofaringi, b'karċinoma taċ-ċelloli skwamuża ta' primarja mhux magħrufa, b'istoloġiji tal-glandoli tal-bżieq jew mhux skwamużi (eż., melanoma tal-mukus), jew b'metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali attivi kienu esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ttrattati għal metastasi fil-moħħ kienu eligibbli jekk mill-aspett newroloġiku reġġu lura għal-linja bażi tal-anqas ġimagħtejn qabel ma ġew irreġistrati, u ma kinux fuq kortikosteroidi, jew kienu fuq doża stabbli jew li qiegħda titnaqqas ta' < 10 mg ekwivalenti ta' prednisone kuljum.

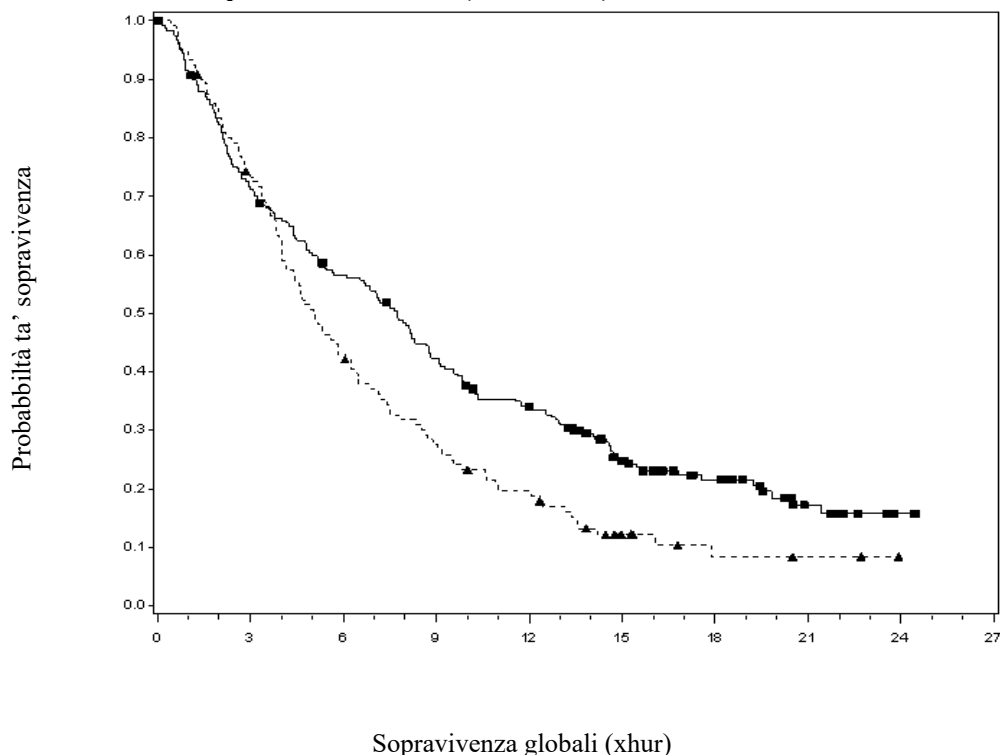
Total ta' 361 pazjent ġew randomizzati sabiex jirċievu jew nivolumab 3 mg/kg (n = 240) mogħti għal 60 minuta kull ġimagħtejn jew l-għażla tal-investigatur ta' jew cetuximab (n = 15), 400 mg/m² doża tat-tagħbija segwita minn 250 mg/m² kull ġimgħa jew methotrexate (n = 52) 40 sa 60 mg/m² kull ġimgħa, jew docetaxel (n = 54) 30 sa 40 mg/m² kull ġimgħa. Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata qabel il-trattament b'cetuximab. Il-trattament tkompla sakemm ġie osservat benefiċċju kliniku jew sakemm il-trattament ma baqax jiġi ttollerat. 9 ġimgħat wara r-randomizzazzjoni saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont ir-RECIST verżjoni 1.1, u komplew kull 6 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Il-trattament wara progressjoni definita mir-RECIST verżjoni 1.1 u vvalutata minn investigatur thalliet f'pazjenti li kienu qed jirċievu nivolumab, jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku jew kien qed jittollera l-mediċina tal-istudju, kif determinat mill-investigatur. Il-miżura primarja tal-eżitu tal-effikaċja kienet l-OS. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-eżitu tal-effikaċja kienu l-PFS u l-ORR ivvalutati mill-investigatur. Twettqu analizijiet addizzjonali ta' sottogrupp definit minn qabel biex tiġi vvalutata l-effikaċja mill-espressjoni PD-L1 tat-tumur f'livelli definiti minn qabel ta' 1 %, 5 %, u 10 %.

Kampjuni tat-tessuti tat-tumur ta' qabel l-istudju ngabru sistematikament qabel l-għażla każwali sabiex jitwettqu analizijiet ippjanati minn qabel tal-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur. L-espressjoni PD-L1 tat-tumur għet iddeterminata bl-użu ta' assaġġ pharmDx PD-L1 IHC 28-8.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 60 sena (medda: 28-83) b'31 % li għandhom ≥65 sena u 5 % li għandhom ≥75 sena, 83 % kienu rġiel u 83 % kienu bojod. Il-puntegg tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (20 %) jew 1 (78 %), 77 % kienu/għadhom ipejpu, 90 % kellhom marda fi Stadju IV, 66 % kellhom żewġ leżjonijiet jew aktar, 45 %, 34 % u 20 % rċivew linja 1, 2 jew 3 jew aktar ta' terapija sistemika preċedenti, rispettivament, u 25 % kellhom status pożittiv għal HPV-16.

B'segwitu minimu ta' 11.4 xhur, il-prova wriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-pazjenti randomizzati għal nivolumab meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur. Il-kurvi Kaplan-Meier għal OS qed jintwerew fil-Figura 21. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 33.

Figura 21: Kurvi Kaplan-Meier ta' OS (CA209141)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
L-għażla tal-investigatur								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumab 3 mg/kg (avvenimenti: 184/240), medjan u 95% CI: 7.72 (5.68, 8.77)
 ---▲--- L-għażla tal-investigatur (avvenimenti: 105/121), medjan u 95 % CI: 5.06 (4.04, 6.24)

Tabella 33: Riżultati tal-effikaċja (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	għażla tal-investigatur (n = 121)
Sopravivenza Globali		
Avvenimenti	184 (76.7%)	105 (86.8%)
Proporzjon ta' periklu ^a (95% CI)		0.71 (0.55, 0.90)
valur-p ^b		0.0048
Medjan (95% CI) (xhur)	7.72 (5.68, 8.77)	5.06 (4.04, 6.24)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	56.5 (49.9, 62.5)	43.0 (34.0, 51.7)
Rata (95% CI) wara 12-il xhar	34.0 (28.0, 40.1)	19.7 (13.0, 27.3)
Rata (95% CI) wara 18-il xhar	21.5 (16.2, 27.4)	8.3 (3.6, 15.7)

	nivolumab (n = 240)	għażla tal-investigatur (n = 121)
Sopravivenza minghajr progressjoni		
Avvenimenti	204 (85.0%)	104 (86.0%)
Proporzjon ta' periklu		0.87
95% CI		(0.69, 1.11)
valur-p		0.2597
Medjan (95% CI) (xhur)	2.04 (1.91, 2.14)	2.33 (1.97, 3.12)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	21.0 (15.9, 26.6)	11.1 (5.9, 18.3)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	9.5 (6.0, 13.9)	2.5 (0.5, 7.8)
Rispons tal-oġġettiv ikkonfermat^c		
(95% CI)	32 (13.3%) (9.3, 18.3)	7 (5.8%) (2.4, 11.6)
Odds ratio (95% CI)		2.49 (1.07, 5.82)
Rispons komplut (CR)	6 (2.5%)	1 (0.8%)
Rispons parzjali (PR)	26 (10.8%)	6 (5.0%)
Mard stabbli (SD)	55 (22.9%)	43 (35.5%)
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (firxa)	2.1 (1.8-7.4)	2.0 (1.9-4.6)
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (firxa)	9.7 (2.8-20.3+)	4.0 (1.5+-8.5+)

^a Mehud minn mudell ta' perikli proporzjonali stratifikati.

^b Il-valur-p huwa mehud minn test log-rank stratifikat permezz ta' cetuximab preċedenti; il-livell korrispondenti O'Brien-Fleming ta' sinifikanza tal-livell tal-effikaċja huwa ta' 0.0227.

^c Fil-grupp nivolumab kien hemm żewġ pazjenti b'CRs u seba' pazjenti b'PRs li kellhom espressjoni PD-L1 tat-tumur ta' < 1%.

L-espressjoni PD-L1 tat-tumur kwantifikabbli tkejt f'67 % tal-pazjenti fil-grupp nivolumab u fi 82 % tal-pazjenti fil-grupp tal-għażla tal-investigatur. Il-livelli tal-espressjoni PD-L1 tat-tumur kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament (nivolumab vs. l-għażla tal-investigatur) f'kull wieħed mil-livelli tal-espressjoni PD-L1 definiti minn qabel ta' ≥ 1 % (55 % vs. 62 %), ≥ 5 % (34 % vs. 43 %), jew ≥ 10 % (27 % vs. 34 %).

Il-pazjenti b'espressjoni PD-L1 tat-tumur mil-livelli tal-espressjoni kollha definiti minn qabel fil-grupp nivolumab urew probabbiltà akbar ta' sopravivenza mtejbja meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur. Id-daqs tal-benefiċċju tal-OS kien konsistenti għal livelli ta' espressjoni PD-L1 tat-tumur ta' ≥ 1 %, ≥ 5 % jew ≥ 10 % (ara Tabella 34).

Tabella 34: OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur(CA209141)

Espressjoni PD-L1	nivolumab	għażla tal-investigatur
OS skont l-espressjoni PD-L1 tat-tumur		
	Numru ta' avvenimenti (numru ta' pazjenti)	Proporzjon ta' periklu mhux stratifikat (95 % CI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)

F'analizi post-hoc esploratorja bl-użu ta' assaġġ mhux validat, kemm l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur kif ukoll l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli immuni assoċjati mat-tumur (TAIC, *tumour-associated immune cell*) ġew analizzati fir-rigward tad-daqs tal-effett tat-trattament ta' nivolumab meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur. Din l-analizi wriet li mhux biss l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur dehret li kienet assoċjata ma' benefiċċju minn nivolumab relattiv għall-għażla tal-investigatur iżda anki l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli immuni assoċjati mat-tumur (ara

Tabella 35). Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti fis-sottogruppi, u n-natura esploratorja tal-analiżi, l-ebda konklużjoni definittiva ma setgħet tiġi konkluża minn din id-dejta.

Tabella 35: L-effikaċja skont l-espressjoni PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur u dik TAIC (CA209141)

	OS medjana ^a (xhur) HR ^b (95% CI)		PFS medjana ^a (xhur) HR ^b (95% CI)		ORR (%) (95% CI) ^c	
	nivolumab	għażla tal-investigatur	nivolumab	għażla tal-investigatur	nivolumab	għażla tal-investigatur
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC abbondanti^d (61 nivolumab, 47 għażla tal-investigatur)	9.10 0.43 (0.28, 0.67)	4.60	3.19 0.48 (0.31, 0.75)	1.97	19.7 (10.6, 31.8)	0 (0, 7.5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rari^d (27 nivolumab, 14 għażla tal-investigatur)	6.67 0.89 (0.44, 1.80)	4.93	1.99 0.93 (0.46, 1.88)	2.04	11.1 (2.4, 29.2)	7.1 (0.2, 33.9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC abbondanti^d (43 nivolumab, 25 għażla tal-investigatur)	11.73 0.67 (0.38, 1.18)	6.51	2.10 0.96 (0.55, 1.67)	2.73	18.6 (8.4, 33.4)	12.0 (2.5, 31.2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC rari^d (27 nivolumab, 10 għażla tal-investigatur)	3.71 1.09 (0.50, 2.36)	4.85	1.84 1.91 (0.84, 4.36)	2.12	3.7 (< 0.1, 19.0)	10.0 (0.3, 44.5)

^a L-OS u l-PFS ġew stmati bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier.

^b Il-proporzjon ta' periklu f'kull sottogrupp huwa mehud minn mudell ta' perikli proporzjonali Cox bil-trattament bħala l-uniku kovarjat.

^c L-intervall ta' kunfidenza għal ORR huwa kkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^d PD-L1+ TAIC fil-mikroambjent tat-tumuri ġew ivvalutati b'mod kwalitattiv u ġew ikkaratterizzati bħala "numerużi", "intermedji" u "rari" abbażi ta' valutazzjonijiet patoloġisti. Il-gruppi "numerużi" u "intermedji" nqas flimkien biex jiffurmaw il-grupp "abbundanti".

Il-pazjenti b'sit primarju vvalutat mill-investigatur ta' kanċer orofaringeali ġew ittestjati għal HPV (determinati minn immunoistokimika p16 [IHC]). Il-benefiċċju tal-OS ġie osservat irrISPettivament mill-istatus tal-HPV (pożittiv għal HPV: HR = 0.63; 95% CI: 0.38, 1.04, negattiv għal HPV: HR = 0.64; 95% CI: 0.40, 1.03, u HPV mhux magħruf: HR = 0.78; 95% CI: 0.55, 1.10).

L-eżiti rrappurtati mill-pazjenti (PROs, *patient reported outcomes*) ġew ivvalutati bl-użu ta' EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, u EQ-5D ta' 3 livelli. Matul 15-il ġimgħa ta' segwitu, il-pazjenti ttrattati b'nivolumab urew PROs stabbli, waqt li daww assenjati għat-terapija tal-għażla tal-investigatur urew tnaqqis sinifikanti fil-funzjonament (eż., fiżiku, rwol, soċjali) u fl-istatus tas-saħħa kif ukoll sintomatoloġija miżjuda (eż., għeja, dispnea, nuqqas ta' aptit, uġiġħ, problemi sensorji, problemi ta' kuntatt soċjali). Id-dejta mill-PRO għandha tiġi interpretata fil-kuntest tat-tfassil tal-istudju open-label u għalhekk għandha tittiehed b'kawtela.

Studju ta' fażi 3 randomizzat open-label ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra kimoterapija (CA209901)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine segwit b'monoterapija b'nivolumab ġew evalwati fi studju open-label randomizzat CA209901 f'pazjenti eliġibbli għal cisplatin b'karċinoma tal-apparat tal-awrina li ma tistax titneħħa jew metastatika. L-istudju inkluda individwi (ta' 18-il sena jew aktar) b'evidenza istoloġika jew ċitoloġika ta' karċinoma taċ-ċelluli tranżizzjonali (TCC, transitional cell carcinoma) metastatika jew li ma tistax titneħħa kirurgikament tal-urotelju li tinvolvi l-pelvi renali, l-uretru, il-bużżieqa jew l-uretra, li kienu eliġibbli għal cisplatin u gemcitabine. Varjanti istoloġiċi minuri (< 50% b'mod globali) kienu aċċettabbli (it-TCC kellha tkun l-istoloġija dominanti). L-individwi kollha kienu meħtieġa li jkollhom mard li jista' jitkejjel permezz ta' tomografija kompjuterizzata (CT) jew immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI) skont il-kriterji RECIST 1.1. L-ebda terapija sistemika kontra l-kanċer preċedenti għal karċinoma tal-apparat tal-awrina metastatika jew li ma tistax titneħħa kirurgikament ma kienet permessa. Kimoterapija neoagġuvanti preċedenti jew kimoterapija awżiljarja bbażata fuq il-platinu preċedenti wara ċistektomija radikali kienu permessi sakemm ir-rikorrenza tal-marda seħħet ≥ 12 -il xahar wara t-tlestija tat-terapija. Terapija intraveskali preċedenti kienet permessa jekk tlestiet mill-inqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament li kien qed jiġi studjat. Terapija bir-radżazzjoni (b'kimoterapija jew mingħajrha) b'intenzjoni li tikkura kienet permessa jekk it-trattament tlesta ≥ 12 -il xahar qabel ir-reġistrazzjoni fl-istudju. Radjuterapija palljattiva kienet permessa sakemm kienet tlestiet mill-inqas ġimgħtejn qabel it-terapija.

Total ta' 608 pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine (n = 304) jew cisplatin u gemcitabine (n = 304). Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istatus PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ jew mhux determinat) u l-metastażi tal-fwied (iva vs. le). L-età medjana kienet 65 sena (medda: 32 sa 86) b'51% tal-pazjenti ≥ 65 sena u 12% tal-pazjenti ≥ 75 sena; 23% tal-pazjenti kienu Asjatiċi, 72% kienu bojod, u 0.3% kienu Suwed; 77% kienu rġiel, 23% kienu nisa. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (53%) jew 1 (46%). Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine ġew ittrattati b'nivolumab 360 mg kull tliet ġimgħat, flimkien ma' cisplatin u gemcitabine għal sa 6 ċikli, u wara l-pazjenti rċievew monoterapija b'nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat għal total ta' sa 24 xahar. Il-pazjenti rċievew gemcitabine b'doża ta' 1 000 mg/m² IV fuq 30 minuta f'Jiem 1 u 8 taċ-ċiklu tat-trattament ta' 3 ġimgħat u cisplatin b'doża ta' 70 mg/m² IV fuq 30 sa 120 minuta f'Jum 1 taċ-ċiklu tat-trattament ta' 3 ġimgħat. Total ta' 92 pazjent (49 fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine u 43 fil-fergħa ta' cisplatin u gemcitabine) qalbu minn cisplatin għal carboplatin wara mill-inqas ċiklu wiehed ta' cisplatin.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fl-OS u fil-PFS għal pazjenti magħżula b'mod każwali għal nivolumab flimkien ma' cisplatin u gemcitabine meta mqabbel ma' cisplatin u gemcitabine waħedhom. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 36 u Figuri 22 u 23.

Tabella 36: Riżultati tal-Effikaċja (CA209901)

	nivolumab u kimoterapija b'cisplatin-gemcitabine (n = 304)	kimoterapija b'cisplatin- gemcitabine (n = 304)
Sopravivenza Globali^a		
Avvenimenti	172 (56.6)	193 (63.5)
Medjan (xhur) (95% CI)	21.7 (18.6, 26.4)	18.9 (14.7, 22.4)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.78 (0.63, 0.96)	
valur p ^c	0.0171	

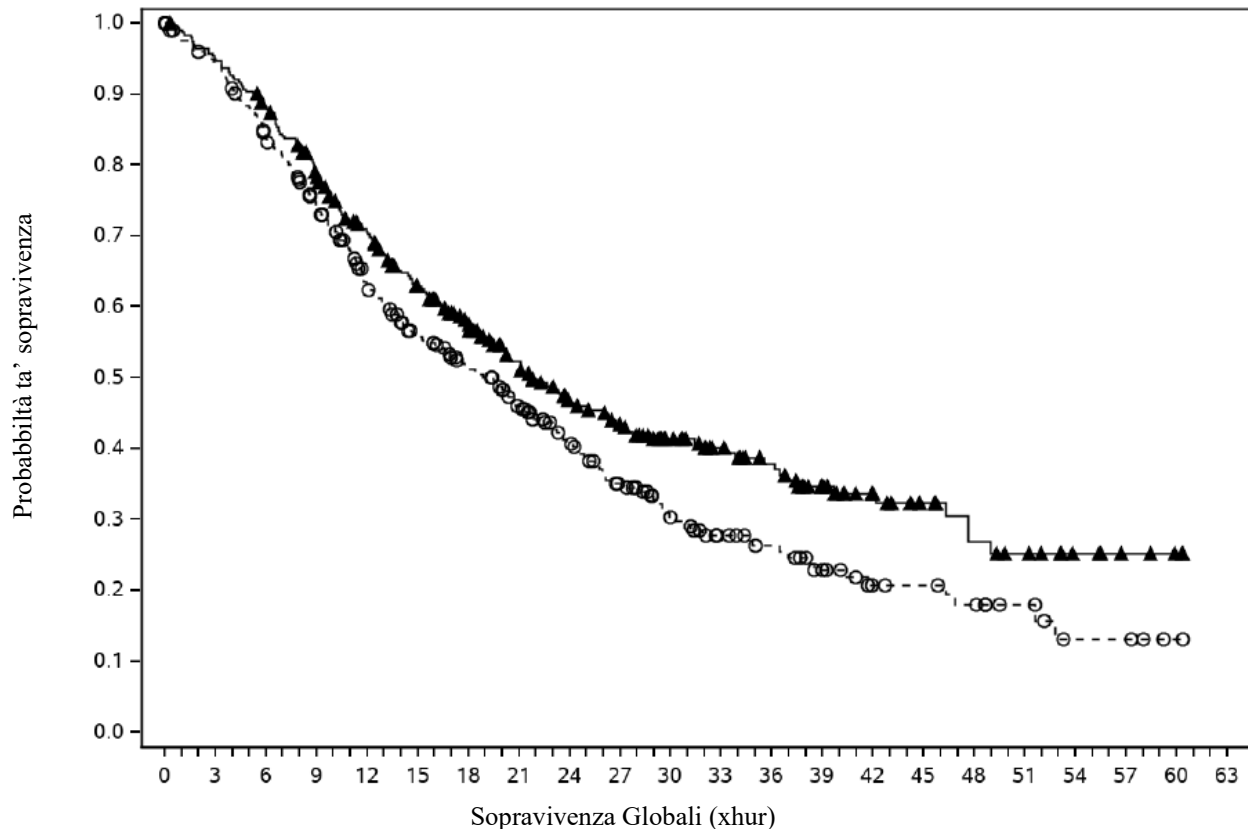
	nivolumab u kimoterapija b' cisplatin-gemcitabine (n = 304)	kimoeterapija b' cisplatin- gemcitabine (n = 304)
Sopravivenza Minghajr Progressjoni^a		
Episodji	211 (69.4)	191 (62.8)
Medjan (xhur) (95% CI)	7.92 (7.62, 9.49)	7.56 (6.05, 7.75)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.72 (0.59, 0.88)	
valur p ^c	0.0012	
Rata ta' Rispons Oggettiv		
Dawk li wiegħbu (95% CI)	175 (57.6) (51.8, 63.2)	131 (43.1) (37.5, 48.9)

^a Ibbażata fuq Stimi ta' Kaplan-Meier

^b Mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^c Valuri p miż-żewġ naħat mit-test log-rank stratifikat.

Figura 22: Kurvi Kaplan Meier ta' OS (CA209901)



Numru ta' individwi f' riskju

Nivolumab + kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin

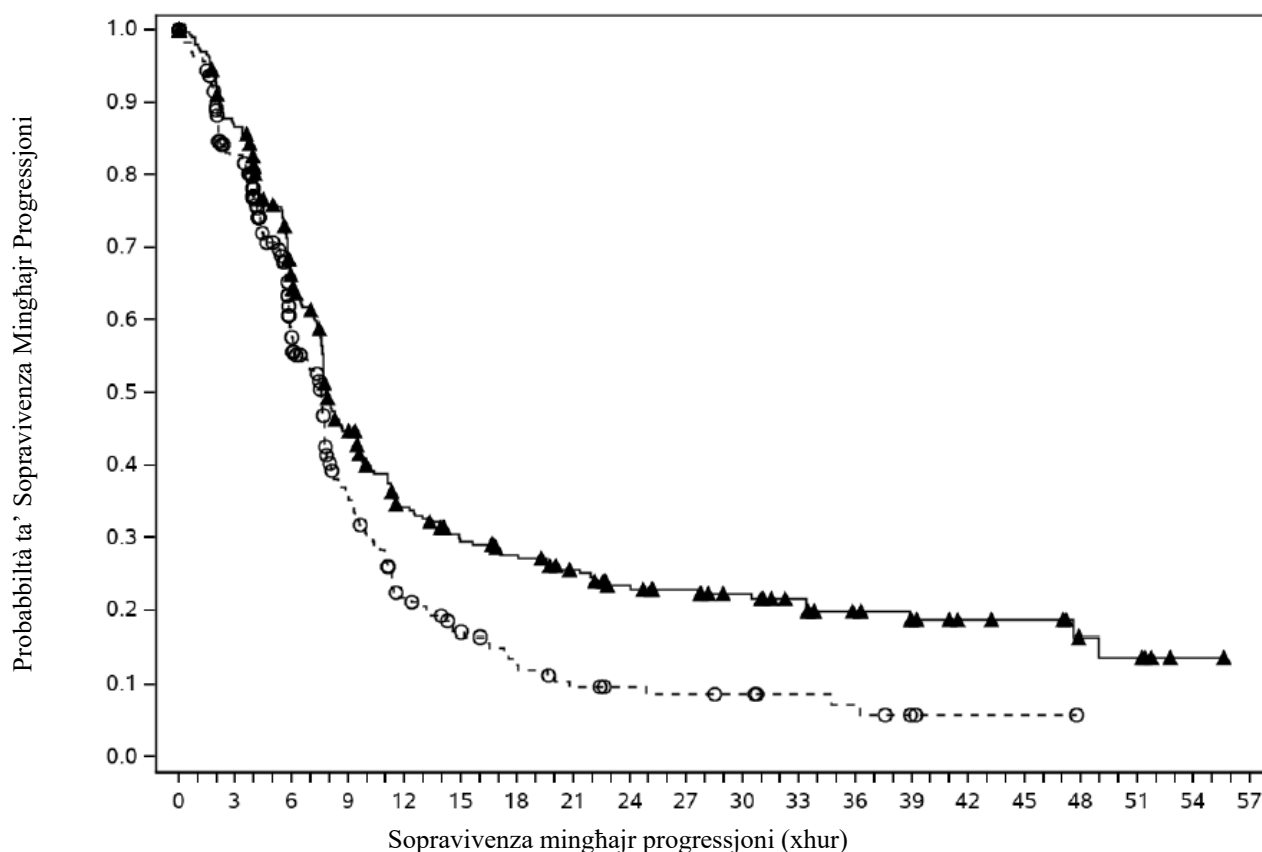
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

---▲--- Nivolumab + kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin (avvenimenti: 172/304), medjan u 95% CI: 21.72 (18.63, 26.38)

---○--- Kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin (avvenimenti: 193/304), medjan u 95% CI: 18.85 (14.72, 22.44)

Ibbażat fuq il-cut-off tad-data klinika: 09 ta' Mejju 2023, segwitu minimu ta' 7.4 xhur

Figura 23: Kurvi Kaplan Meier ta' PFS (CA209901)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

---▲--- Nivolumab + kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin (avvenimenti: 211/304), medjan u 95% CI: 7.92 (7.62, 9.49)

---○--- Kimoterapija b'gemcitabine-cisplatin (avvenimenti: 191/304), medjan u 95% CI: 7.56 (6.05, 7.75)

Ibbażat fuq il-cut-off tad-data klinika: 09 ta' Mejju 2023, segwitu minimu ta' 7.4 xhur

L-analiżi primarja tal-PFS inkludiet ċensurar għal trattament ġdid kontra l-kanċer qabel il-progressjoni tal-marda (Tabella 36). Ir-riżultati għall-PFS bi u mingħajr ċensurar għal trattament ġdid kontra l-kanċer qabel il-progressjoni tal-marda kienu konsistenti.

Studju ta' Fażi 2 open-label (CA209275)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg bħala aġent waħdieni għal trattament ta' pazjenti b'karċinoma tal-apparat tal-awrina avvanzata jew metastatika lokalment ġew evalwati fi studju ta' fażi 2, multiċentriku, open-label, ta' fergħa waħda (CA209275).

L-istudju inkluda pazjenti (li kellhom 18-il sena jew iktar) li kellhom progressjoni tal-marda waqt jew wara kimoterapija li fiha l-platinu għal marda avvanzata jew metastatika jew li kellhom progressjoni tal-marda fi żmien 12-il xahar minn trattament neoaġġuvanti jew aġġuvanti b'kimoterapija li fiha l-platinu. Il-pazjenti kellhom punteġġ ta' stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1 u ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b'metastasi fil-moħħ attivi jew b'metastasi leptomeningeali, b'mard awtoimmuni attiv, jew b'kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti li rċivew aktar minn 2 linji preċedenti ta' kimoterapija b'metastasi fil-fwied ġew esklużi.

Total ta' 270 pazjent li rċewew nivolumab 3 mg/kg mogħti ġol-vina għal 60 minuta kull ġimagħtejn b'segwitu minimu ta' 8.3 xhur kienu evalwabbli għall-effikaċja. It-trattament tkompla sakemm kien għadu jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. L-ewwel valutazzjonijiet tat-tumur twettqu 8 ġimgħat wara l-bidu tat-trattament u tkomplew kull 8 ġimgħat wara dan għal 48 ġimgħa, imbagħad kull 12-il ġimgħa sal-progressjoni jew twaqqif tat-trattament, skont liema ġie l-aħħar. Il-valutazzjonijiet tat-tumur tkomplew wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti li waqqfu l-trattament għal raġunijiet għajr il-progressjoni. Il-trattament lil hinn mill-progressjoni inizjali vvalutata mill-investigatur tar-RECIST, definita verżjoni 1.1 kienet permessa jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku, ma kellux progressjoni tal-marda rapida, u kien qiegħed jittollera l-medicina tal-istudju kif determinat mill-investigatur. Il-miżura ewlenija tal-eżitu tal-effikaċja kienet l-ORR kif determinat mill-BICR). Miżuri tal-effikaċja addizzjonali kienu jinkludu dewmien tar-rispons, PFS u OS.

L-età medjana kienet ta' 66 sena (medda: 38 sa 90) b'55% li għandhom ≥ 65 sena u 14% li għandhom ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (86%) u rġiel (78%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-Linja Bażi kien 0 (54%) jew 1 (46%).

Tabella 37: Riżultati ta' effikaċja (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)	
Rispons tal-oġġettiv ikkonfermat	54 (20.0%)	
(95% CI)	(15.4, 25.3)	
Rispons komplut (CR)	8 (3.0%)	
Rispons parzjali (PR)	46 (17.0%)	
Mard stabbli (SD)	60 (22.2%)	
Żmien medjan ta' rispons^b		
Xhur (medda)	10.4 (1.9 ⁺ -12.0 ⁺)	
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (medda)	1.9 (1.6, 7.2)	
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Każijiet (%)	216 (80)	
Medjan (95% CI) xhur	2.0 (1.9, 2.6)	
Rata (95% CI) wara 6 xhur	26.1 (20.9, 31.5)	
Sopravivenza globali^c		
Każijiet (%)	154 (57)	
Medjan (95% CI) xhur	8.6 (6.05, 11.27)	
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	41.0 (34.8, 47.1)	
Livell tal-espressjoni tat-tumur ta' PD-L1		
	< 1%	≥ 1%
Rispons tal-oġġettiv ikkonfermat		
(95% CI)		
	16% (10.3, 22.7) n = 146	25% (17.7, 33.6) n = 124
Żmien medjan ta' rispons		
Xhur (medda)		
	10.4 (3.7, 12.0 ⁺)	Mhux Milhuq (1.9 ⁺ , 12.0 ⁺)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Medjan (95% CI) xhur	1.9 (1.8, 2.0)	3.6 (1.9, 3.7)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	22.0 (15.6, 29.2)	30.8 (22.7, 39.3)
Sopravivenza globali		
Medjan (95% CI) xhur	5.9 (4.37, 8.08)	11.6 (9.10, NE)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	34.0 (26.1, 42.1)	49.2 (39.6, 58.1)

“””tfisser osservazzjoni ċensurata.

^a segwitu medjan 11.5 xhur.

- ^b Dejta mhux stabbli minhabba żmien limitat ta' rispons.
^c inkludiet 4 imwiet relatati mal-mediċini: 1 pnemonite, 1 falliment respiratorju akut, 1 falliment respiratorju, u 1 falliment kardjovaskulari.
 NE: ma jistax jiġi smat

Ir-riżultati minn analiżi post-hoc, esploratorja, jindikaw li f'pazjenti b'espressjoni tat-tumur ta' PD-L1 baxxa (eż. < 1%) sa bla espressjoni tat-tumur ta' PD-L1, karatteristiċi oħrajn tal-pazjent (eż. metastasi fil-fwied, metastasi vixxerali, emoglobina tal-linja bażi < 10 g/dL u status ta' prestazzjoni ECOG = 1) jistgħu jagħtu kontribut għall-eżitu kliniku.

Studju ta' Fażi 1/2 open-label (CA209032)

CA209032 kien studju multi-koorti open-label ta' Fażi 1/2 li inkluda koorti ta' 78 pazjent (inkluż 18-il individwu li rċievw trattament crossover (crossover treatment) ippjanata b'nivolumab 3 mg/kg mogħti flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg) bi kriterji ta' inkluzjoni simili għall-istudju CA209275 ittrattati b'monoterapija b'nivolumab 3 mg/kg għall-kanċer tal-apparat tal-awrina. B'segwitu minimu ta' 9 xhur, l-ORR ikkonfermata u vvalutata mill-investigatur kienet ta' 24.4% (95% CI: 15.3, 35.4). Id-durata medjana tar-rispons ma ntlahqitx (medda: 4.4-16.6⁺ xhur). L-OS medjana kienet ta' 9.7 xhur (95% CI: 7.26, 16.16) u r-rati OS stmati kienu ta' 69.2% (CI: 57.7, 78.2) wara 6 xhur u 45.6% (CI: 34.2, 56.3) wara 12-il xhur.

Trattament aġġuvanti ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab aġġuvanti vs. placebo (CA209274)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' monoterapija ta' nivolumab għat-trattament aġġuvanti ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina għet evalwata fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, randomizzat, ikkontrollat bil-placebo, double-blinded (CA209274). L-istudju inkluda pazjenti (li kellhom 18-il sena jew iktar) li kellhom risezzjoni radikali ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina li tinvasi l-muskoli (MIUC) li oriġinat fil-bużżeġa tal-awrina jew fil-parti ta' fuq tal-apparat tal-awrina (pelvi renali jew uretru) u li jinsabu f'riskju għoli ta' rikorrenza. Il-kriterji ta' determinazzjoni tal-istadju patoloġiku tal-MIUC li jiddefinixxu pazjenti ta' riskju għoli kien yPT2-yPT4a jew ypN⁺ għal pazjenti adulti li rċeeww kimoterapija ta' cisplatin neo-aġġuvanti, u pT3-pT4a jew pN⁺ għal pazjenti adulti li ma rċeeww kimoterapija ta' cisplatin neo-aġġuvanti u ma kinux eliġibbli għal kimoterapija ta' cisplatin neo-aġġuvanti jew miċhuda lilha. L-istudju inkluda pazjenti irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 tagħhom, li kellhom punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 (kien permess ECOG PS ta' 2 għal pazjenti li ma kinux eliġibbli għal kimoterapija ta' cisplatin neo-aġġuvanti). L-espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur għet determinata permezz tal-assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni attiv, magħruf jew suspettat, pazjenti li kellhom trattament b'xi kimoterapija, terapija bir-radjażzjoni, sustanzi bijoloġiċi għall-kanċer, terapija intravesikali, jew terapija investigattiva fi żmien 28 jum mill-ewwel għoti tat-trattament li kien qed jiġi studjat.

Total ta' 709 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab 240 mg (n = 353) kull ġimagħtejn jew placebo (n = 356) kull ġimagħtejn sa rikorrenza jew tossiċità inaċċettabbli għal tul massimu tat-trattament ta' sena. Minn dawn, 282 pazjent kellhom espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ≥ 1%; 140 fil-fergħa ta' nivolumab u 142 fil-fergħa tal-placebo. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-istatus nodali patoloġiku (N+ vs. N0/x b' < 10 nodi mneħħija vs. N0 b' ≥ 10 nodi mneħħija), l-espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur (≥ 1% vs. < 1%/indeterminata), u l-użu ta' kimoterapija ta' cisplatin neo-aġġuvanti. Evalwazzjonijiet bl-immaġini tat-tumur kellhom isiru kull 12-il ġimgħa mid-data tal-ewwel doża sa ġimgħa 96, imbagħad kull 16-il ġimgħa minn ġimgħa 96 sa ġimgħa 160, imbagħad kull 24 ġimgħa sar-rikorrenza mhux fil-passaġġ tal-awrina jew sakemm twaqqaf it-trattament (skont liema seħhet l-aħħar) għal massimu ta' 5 snin. Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu sopravivenza hielsa mill-mard (*disease-free survival*, DFS) fil-pazjenti kollha randomizzati u DFS fil-pazjenti randomizzati b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ≥ 1%. Id-DFS kienet iddefinita bħala ż-żmien bejn id-data ta' randomizzazzjoni u d-data tal-ewwel rikorrenza dokumentata kif ivvalutat mill-investigatur (lokali fil-passaġġ tal-apparat tal-awrina, lokali mhux fil-passaġġ tal-apparat tal-awrina, jew distanti), jew mewt (minn kwalunkwe kawża), skont liema minnhom seħhet l-ewwel. Il-miżuri sekondarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu jinkludu s-sopravivenza globali (OS).

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilanċjati fost il-gruppi tat-trattament. F'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$, l-età medjana kienet ta' 66 sena (firxa: 34 - 92 sena), 76% kienu rġiel, u 76% kienu bojod. Tnejn u tmenin fil-mija kellhom kanċer tal-bużżieqa tal-awrina li jinwadi l-muskoli (MIBC), 18% kellhom karċinoma fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-awrina (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*) (pelvi renali u uretru), 42% tal-pazjenti kienu rċevew cisplatin qabel fl-ambjent neoagġuvanti, 45% tal-pazjenti kienu N+ meta saret ir-riseguzzjoni radikali, il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (61%), 1 (37%), jew 2 (2%), u 7% tal-pazjenti kellhom emoglobina < 10 g/dL.

Fl-analiżi primarja interim speċifikata minn qabel f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (segwitu minimu ta' 6.3 xhur u segwitu medjan ta' 22.1 xahar għall-fergħa ta' nivolumab), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fid-DFS għal pazjenti randomizzati biex jirċievu nivolumab meta mqabbla mal-plaċebo. Id-DFS medjana kif iddeterminata mill-investigatur ma ntlahqitx (95% CI: 21.19, N.R.) għal nivolumab kontra 8.41 xhur (95% CI: 5.59, 21.19) għall-plaċebo, HR 0.55 (98.72% CI: 0.35, 0.85), valur $p = 0.0005$. L-analiżi primarja tad-DFS kienet tinkludi ċċensurar għal trattament ġdid kontra l-kanċer. Ir-riżultati għad-DFS bi u mingħajr iċċensurar għat-trattament il-ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.

F'analizi deskrittiva aġġornata tad-DFS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (segwitu minimu ta' 11.4 xhur u segwitu medjan ta' 25.5 xahar għall-fergħa ta' nivolumab), ġie kkonfermat it-titjib fid-DFS.

Ir-riżultati tal-effikaċja minn din l-analiżi aġġornata deskrittiva jidhru f'Tabella 38 u Figura 24.

Tabella 38: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209274)

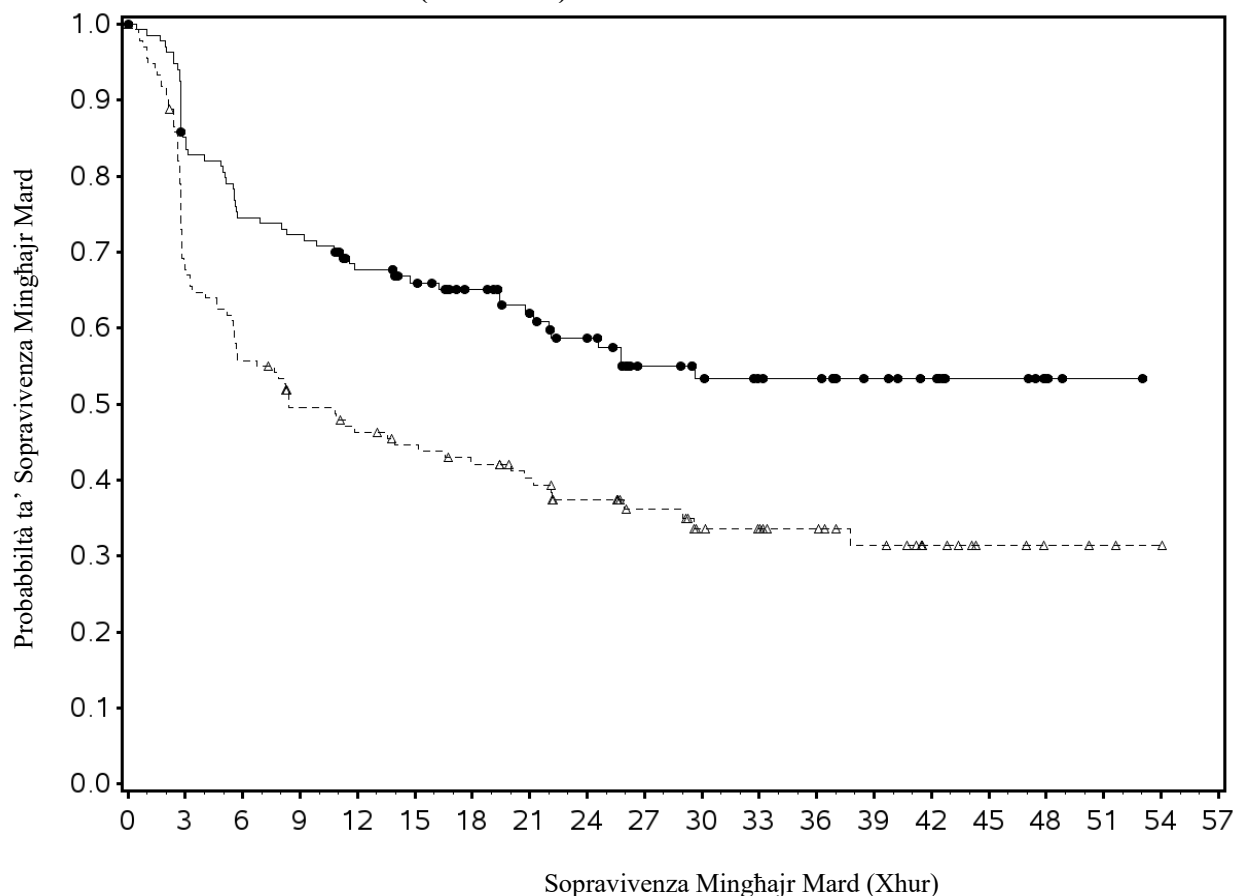
	nivolumab (n = 140)	plaċebo (n = 142)
Sopravivenza Mingħajr Mard	Segwitu minimu ta' 11.4 xhur	
Avvenimenti (%)	56 (40.0)	85 (59.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^a	0.53 (0.38, 0.75)	
Medjan (95% CI) (xhur) ^b	NR (22.11, NE)	8.41 (5.59, 20.04)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	74.5 (66.2, 81.1)	55.7 (46.8, 63.6)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	67.6 (59.0, 74.9)	46.3 (37.6, 54.5)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	58.6 (49.3, 66.9)	37.4 (29.0, 45.8)

NR: ma ntlahaqx, NE: ma tistax tittiehed stima.

^a Mudell ta' periklu proporzjonali ta' Cox stratifikat. Il-Proporzjon ta' Periklu huwa nivolumab fuq plaċebo.

^b Abbażi ta' stimi ta' Kaplan-Meier.

Figura 24: Kurvi ta' Kaplan-Meier tad-DFS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209274)



Numru ta' individwi f'riskju

Plaċebo

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

---△--- Plaċebo (avvenimenti: 85/142), medjan u 95% CI: 8.41 (5.59, 20.04)

—■— Nivolumab (avvenimenti: 56/140), medjan u 95% CI: N.A. (22.11, N.A.)

Segwitu minimu ta' 11.4 xhur

Twettqu analiżijiet deskrittivi esploratorji tas-sottogrupp speċifikati minn qabel fil-pazjenti abbażi ta' trattament preċedenti b'cisplatin fl-ambjent neoagġuvanti.

Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ li preċedentement kienu rċew cisplatin fl-ambjent neoagġuvanti ($n = 118$), l-HR tad-DFS kien ta' 0.37 (95% CI: 0.22, 0.64) bid-DFS medjana ma tintlaħaqx u ta' 8.41 xhur għall-fergħat ta' nivolumab u plaċebo, rispettivament. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ li preċedentement ma kinux irċew cisplatin fl-ambjent neoagġuvanti ($n = 164$), l-HR tad-DFS kien ta' 0.69 (95% CI: 0.44, 1.08) b'DFS medjana ta' 29.67 u 11.37 xhur għall-fergħat ta' nivolumab u plaċebo, rispettivament.

Kanċer kolorettali dMMR jew MSI-H

Studju open-label ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra kimoterapija f'pazjenti b'CRC dMMR jew MSI-H li qatt ma ħadu trattament fl-ambjent metastatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 240 mg flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dozi, segwiti b'monoterapija ta' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat fit-trattament tal-ewwel linja ta' CRC li ma jistax jitneħħa jew metastatiku b'tumur magħruf bl-istatus MSI-H jew dMMR ġew evalwati fi studju open-label randomizzat, b'bosta fergħat, ta' fażi 3 (CA2098HW). Il-fergħat tat-trattament studjat kienu jinkludu monoterapija b'nivolumab, nivolumab flimkien ma'

ipilimumab, jew l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija. L-istatus MSI-H jew dMMR tat-tumur kien iddeterminat skont l-istandard ta' prattika lokali permezz ta' assaġġi tal-PCR, NGS jew IHC. Valutazzjoni ċentrali tal-istatus MSI-H bl-użu tat-test tal-PCR (Idylla MSI) u tal-istatus dMMR bl-użu tat-test IHC (Omnis MMR) twettqet retrospettivament fuq kampjuni tat-tumur tal-pazjenti użati għad-determinazzjoni lokali tal-istatus MSI-H/dMMR. Il-pazjenti bi status MSI-H/dMMR ikkonfermat minn kwalunkwe test ċentrali ffurmaw il-popolazzjoni ta' effikaċja primarja. Il-pazjenti b' metastasi fil-moħħ li kienu sintomatiċi, kellhom mard awtoimmunitarju attiv, użaw kortikosteroidi sistemiċi jew immunosoppressanti, jew kienu ġew ittrattati b'inibituri tal-punti ta' kontroll ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-post tat-tumur (lemin vs xellug). Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-fergħa tal-kimoterapija setgħu jirċievu nivolumab flimkien ma' ipilimumab mal-progressjoni vvalutata minn BICR.

Total ta' 303 pazjenti li ma kinux ġew ittrattati qabel, fl-ambjent metastatiku, ġew randomizzati għall-istudju, inkluż 202 pazjenti għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab u 101 pazjent għall-kimoterapija. Fosthom 255 kellhom status MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment, 171 fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab u 84 fil-fergħa tal-kimoterapija. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab irċievew nivolumab 240 mg kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dozi, segwiti minn monoterapija b' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat. Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċievew: mFOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin, u fluorouracil) ma' bevacizumab jew cetuximab jew mingħajr l-ebda minnhom: Bolus ta' oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², u fluorouracil 400 mg/m² segwit minn fluorouracil 2400 mg/m² għal 46 siegħa kull ġimgħatejn. Bevacizumab 5 mg/kg jew cetuximab 500 mg/m² mogħtija qabel mFOLFOX6 kull ġimgħatejn; jew FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, u fluorouracil) ma' bevacizumab jew cetuximab jew mingħajr l-ebda minnhom: Bolus ta' irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m², u fluorouracil 400 mg/m² u fluorouracil 2400 mg/m² għal 46 siegħa kull ġimgħatejn. Bevacizumab 5 mg/kg jew cetuximab 500 mg/m² mogħtija qabel FOLFIRI kull ġimgħatejn. It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli, jew għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab sa 24 xahar. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu fuq nivolumab bħala sustanza waħedha. Il-valutazzjonijiet tat-tumuri skont RECIST v1.1 twettqu kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa, imbagħad kull 8 ġimgħat wara dan, sa ġimgħa 96, imbagħad kull 16-il ġimgħa sa ġimgħa 146, imbagħad kull 24 ġimgħa.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi tal-pazjenti kollha randomizzati li ma kinux ġew ittrattati qabel għal mard metastatiku kienu: l-età medjana kienet 63 sena (firxa: 21 sa 87), b'46% ta' età ta' ≥65 sena u 18% ta' età ta' ≥75 sena; 46% kienu rġiel u 86% kienu Bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (54%) u ≥ 1 (46%); il-post tat-tumur kien fuq il-lemin jew fuq ix-xellug għal 68% u 32% tal-pazjenti, rispettivament; u 39 pazjent kellhom sindrome ta' Lynch ikkonfermat fost il-223 pazjent bi status magħruf. Il-karatteristiċi fil-linja bażi ta' pazjenti li ma kinux ġew trattati qabel għal mard metastatiku b' MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment kienu konsistenti mal-pazjenti kollha li ma kinux ġew ittrattati qabel li ġew randomizzati. Fost il-101 pazjent randomizzati biex jirċievu kimoterapija, 88 irċievew kimoterapija skont il-protokoll, inkluż korsijiet li kien fihom oxaliplatin (58%) u korsijiet li fihom irinotecan (42%). Barra minn hekk, 66 pazjent irċievew sustanza mmirata, jew bevacizumab (64%) jew cetuximab (11%).

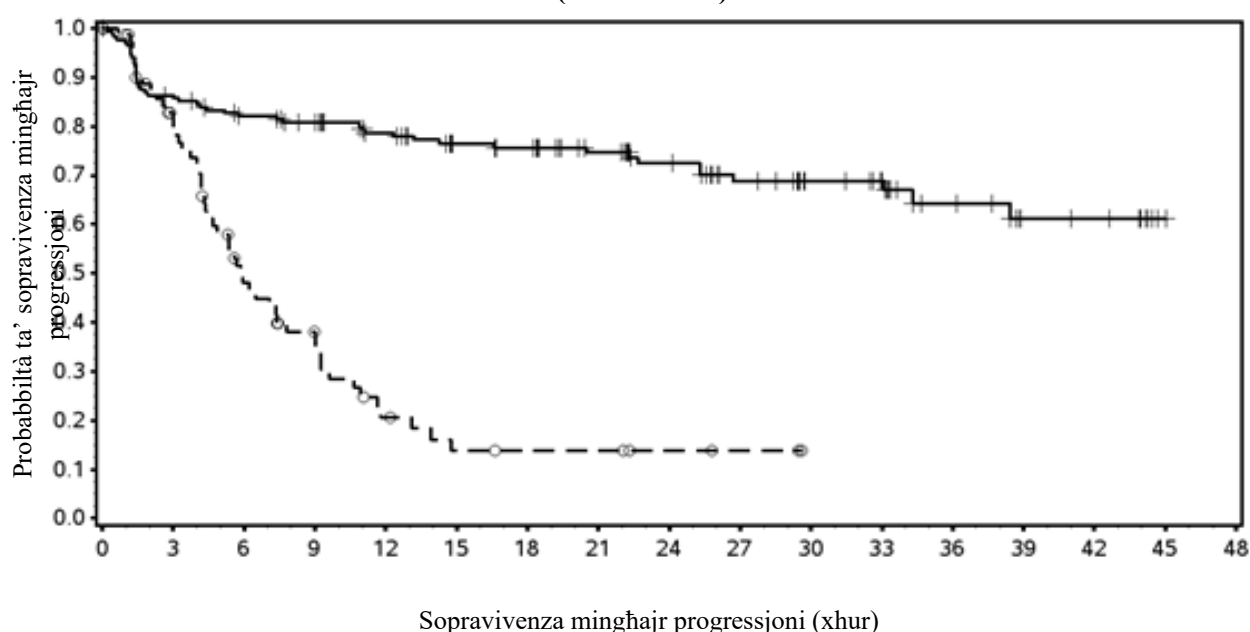
Kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja tal-istudju kien il-PFS ivvalutata skont il-BICR skont RECIST 1.1. Il-kejl addizzjonali tal-effikaċja kien jinkludi l-ORR ivvalutata skont il-BICR, l-OS, u t-tul tar-rispons.

L-istudju lahaq il-punt aħhari primarju, fl-analizi interim ipplanata, li wera titjib statistikament sinifikanti f'PFS ivvalutata skont il-BICR għal pazjenti b' MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbla mal-fergħa tal-kimoterapija. Ir-riżultati tal-PFS ivvalutata skont il-BICR huma ppreżentati f' Tabella 39 u f' Figura 25. Fil-mument ta' din l-analizi interim, il-punti aħharin l-oħrajn, inkluż id-data mill-fergħa tal-monoterapija b' nivolumab, ma ġewx ittestjati, minhabba l-ġerarkija tal-ittestjar.

Tabella 39: Riżultati tal-effikaċja f' CRC MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment tal-ewwel linja (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	kimoterapija (n = 84)
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Avvenimenti	48 (28%)	52 (62%)
Proporzjon ta' periklu	0.21	
95% CI	(0.14, 0.32)	
Valur-p ^b	< 0.0001	
Medjan (95% CI) (xhur)	NR (38.4, NR)	5.9 (4.4, 7.8)
a	Segwitu medjan ta' 31.5 xhur (firxa: 6.1 sa 48.4 xhur).	
b	Abbażi ta' test log-rank fuq żewġ naħat stratifikat.	

Figura 25: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS f' pazjenti tal-ewwel linja b' CRC MSI-H/dMMR ikkonfermat ċentralment (CA2098HW)



Numru ta' individwi f' riskju

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Kimoterapija

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 48/171), medjan u 95% CI: N.A. (38.44, N.A.)

--- O --- Kimoterapija (avvenimenti: 52/84), medjan u 95% CI: 5.85 (4.37, 7.79)

Studju open-label ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab f' CRC dMMR jew MSI-H f' pazjenti li rċievu kimoterapija kombinata bbażata fuq fluoropyrimidine preċedenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 3 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg għat-trattament ta' CRC metastatiku dMMR jew MSI-H giet evalwata fi studju ta' Fażi 2, multiċentriku, open-label, ta' fergħa waħda (CA209142).

L-istudju inkluda pazjenti (18-il sena jew aktar) bi status tad-dMMR jew MSI-H determinat lokalment, li kellhom progressjoni tal-marda matul, wara jew kienu intolleranti għal, terapija preċedenti b' fluoropyrimidine u oxaliplatin jew irinotecan. Il-pazjenti li kellhom l-aktar trattament preċedenti riċenti tagħhom fl-ambjent aġġuvanti kellhom jipprogressaw fi jew fi żmien 6 xhur mit-tlestija tal-kimoterapija aġġuvanti. Il-pazjenti kellhom punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 u ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus PD-L1 tat-tumur tagħhom. Il-pazjenti b' metastasti fil-

moħħ attiva, mard awtoimmuni attiv, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtiegu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju.

Total ta' 119-il pazjent ġew ittrattati b' nivolumab 3 mg/kg mogħti ġol-vini għal 60 minuta flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg mogħti ġol-vini għal 90 minuta kull 3 ġimgħat għal 4 doži segwit minn monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimgħtejn. It-trattament kompli sakemm ġie osservat benefiċċju kliniku jew sakemm it-trattament ma baqax jiġi ttollerat. Il-valutazzjonijiet tat-tumur skont RECIST verżjoni 1.1 saru kull 6 ġimgħat għall-ewwel 24 ġimgħa u kull 12-il ġimgħa wara dan. Il-kejl tal-eżitu primarju kien l-ORR ivvalutata mill-investigatur. Il-kejl tal-eżitu sekondarju kien l-ORR ivvalutata mill-BICR u r-rata ta' kontroll tal-marda. L-analiżi tal-ORR kienet tinkludi t-tul ta' u ż-żmien għar-rispons. Il-kejl tal-eżitu esploratorju kien jinkludi l-PFS u l-OS.

L-età medjana kienet ta' 58 sena (medda: 21-88) bi 32 % ta' età ta' ≥ 65 sena u 9 % ta' età ta' ≥ 75 sena, 59% kienu rġiel u 92 % kienu bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG tal-linja baži kien 0 (45%) jew 1 (55%), 25% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet BRAF, 37% kellhom mutazzjonijiet KRAS, u 12% ma kinux magħrufa. Mill-119-il pazjent ittrattat, 109 kienu rċiew kimoterapija preċedenti bbażata fuq fluoropyrimidine fl-ambjent metastatiku u 9 fl-ambjent aġġuvanti. Qabel ir-reġistrazzjoni fl-istudju, mill-119-il pazjent ittrattat, 118 (99%) kienu rċiew fluorouracil, 111 (93%) kienu rċiew oxaliplatin, 87 (73%) kienu rċiew irinotecan bħala parti minn terapiji preċedenti; 82 (69%) kienu rċiew trattament preċedenti b' fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan. Tlieta u għoxrin fil-mija, 36%, 24%, u 16% irċiew 1, 2, 3, jew 4 terapiji preċedenti jew aktar rispettivament, u 29% tal-pazjenti kienu rċiew inibitur EGFR.

Ir-riżultati tal-effikaċja (segwitu minimu 46.9 xhur; segwitu medjan 51.1 xhur) huma murija f' Tabella 40.

Tabella 40: Riżultati tal-effikaċja (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Rispons oġġettiv ikkonfermat, n (%)	77 (64.7)
(95% CI)	(55.4, 73.2)
Rispons shiħ (CR), n (%)	15 (12.6)
Rispons parzjali (PR), n (%)	62 (52.1)
Marda stabbli (SD), n (%)	25 (21.0)
Tul tar-rispons	
Medjan (medda) xhur	NR (1.4, 58.0+)
Żmien medjan għar-rispons	
Xhur (medda)	2.8 (1.1, 37.1)

* skont il-valutazzjoni tal-investigatur

“+” tfiggħi osservazzjoni ċċensurata.

NR = ma ntlahaqx

L-ORR ivvalutata mill-BICR kienet 61.3% (95% CI: 52.0, 70.1), inkluż rata ta' CR ta' 20.2% (95% CI: 13.4, 28.5), rata ta' PR ta' 41.2% (95% CI: 32.2, 50.6) u marda stabbli rappurtata fi 22.7%. Il-valutazzjonijiet tal-BICR kienu ġeneralment konsistenti mal-valutazzjoni tal-investigatur. Ir-rispons ikkonfermat ġie osservat irrispettivament mill-istatus ta' mutazzjoni BRAF jew KRAS, u mil-livelli ta' espressjoni PDL1 tat-tumur.

Mill-119-il pazjent, 11 (9.2%)-il pazjent kellhom ≥ 75 sena. L-ORR ivvalutata mill-investigatur f'pazjenti ta' ≥ 75 sena kienet 45.5% (95% CI: 16.7, 76.6).

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' monoterapija b' nivolumab f' pazjenti ttrattati preċedement (ONO-4538-24/CA209473)

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-monoterapija ta' nivolumab 240 mg għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-esofagu (OSCC) li ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika, ġew evalwati fi studju ta' fażi 3 randomizzat, ikkontrollat b' mod attiv, open-label (ONO-4538-24/CA209473). L-istudju inkluda pazjenti adulti (20 sena jew aktar) li kienu refrattarji jew intolleranti għal mill-inqas reġimen wieħed kombinat ibbażat fuq fluoropyrimidine u platinu, u l-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mil-livell ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Pazjenti li kienu refrattarji jew intolleranti għat-terapija b'tassan, kellhom metastasi fil-moħħ li kienu sintomatiċi jew kienu jeħtieġu trattament, kellhom mard awtoimmuni attiv, kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosuppressjoni sistemika, u pazjenti b' invażjoni apparenti tat-tumur f' organi li jinsabu biswit l-esofagu (eż. l-aorta jew l-apparat respiratorju), ġew esklużi mill-istudju.

Total ta' 419-il pazjent kienu randomizzati 1:1 biex jirċievu jew nivolumab 240 mg mogħti ġol-vina għal 30 minuta kull ġimagħtejn (n = 210) jew l-għażla tal-investigatur ta' kimoterapija b'tassan: jew docetaxel (n = 65) 75 mg/m² ġol-vina kull 3 ġimgħat, jew paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² ġol-vina darba fil-ġimgħa għal 6 ġimgħat segwiti minn ġimgħa mingħajr terapija. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-post (il-Gappun kontra l-bqija tad-dinja), numru ta' organi b' metastasi (≤ 1 kontra ≥ 2) u espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew indeterminata). It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda, stmata mill-investigatur skont il-verżjoni 1.1 ta' RECIST, jew tossiċità inaċċettabbli. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimgħat għal sena, u kull 12-il ġimgħa wara. Trattament lil hinn mill-progressjoni inizjali vvalutata mill-investigatur kien permess f' pazjenti li kienu qed jirċievu nivolumab mingħajr progressjoni mghagħġla, benefiċċju vvalutat mill-investigatur, tolleranza għat-trattament, status ta' prestazzjoni stabbli, u li għalihom trattament lil hinn mill-progressjoni ma jidwimx intervent imminenti biex jiġi evitati kumplikazzjonijiet serji assoċjati mal-progressjoni tal-marda (eż. metastasi fil-moħħ). Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien l-OS. Miżuri ewlenin tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kienu l-ORR u l-PFS li ġew ivvalutati mill-investigatur. Saret analiżi addizzjonali ta' sottogruppi speċifikati minn qabel biex tiġi evalwata l-effikaċja skont l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur f' livell predefinit ta' 1 %. L-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ġiet determinata bl-użu tal-analiżi PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 65 sena (medda: 33-87), 53 % kellhom $\geq$ età ta' 65 sena, 10 % kellhom ≥ 75 sena, 87 % kienu rġiel, 96 % kienu Asjatiċi u 4 % kienu bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi kien 0 (50 %) jew 1 (50 %).

B'segwitu minimu ta' 17.6 xhur, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti f' OS għal pazjenti randomizzati għal nivolumab meta mqabbel mal-kimoterapija b'tassan tal-għażla tal-investigatur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma murija f' Tabella 41 u f' Figura 26.

Proporzjon oghla ta' pazjenti esperjenzaw mewt fl-ewwel 2.5 xhur fil-fergħa ta' nivolumab (32/210, 15.2 %) meta mqabbla mal-fergħa tal-kimoterapija (15/209, 7.2 %). Ma seta' jiġi identifikat l-ebda fattur speċifiku assoċjat ma' mwiet bikrija.

Tabella 41: Riżultati tal-effikaċja (ONO-4538-24 / CA209473)

	nivolumab (n = 210)	għażla tal-investigatur (n = 209)
Sopravivenza Globali^a		
Avvenimenti	160 (76 %)	173 (83 %)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b		0.77 (0.62, 0.96)
valur p ^c		0.0189
Medjan (95% CI) (xhur)	10.9 (9.2, 13.3)	8.4 (7.2, 9.9)

	nivolumab (n = 210)	għażla tal-investigatur (n = 209)
Rata ta' Rispons Oggettiv^{d,e}	33 (19.3 %)	34 (21.5 %)
(95% CI)	(13.7, 26.0)	(15.4, 28.8)
Rispons shiħ	1 (0.6 %)	2 (1.3 %)
Rispons parzjali	32 (18.7 %)	32 (20.3 %)
Marda stabbli	31 (18.1 %)	65 (41.1 %)
Durata medjana tar-rispons (95% CI) (xhur)	6.9 (5.4, 11.1)	3.9 (2.8, 4.2)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni^a		
Avvenimenti	187 (89 %)	176 (84 %)
Medjan (95% CI) (xhur)	1.7 (1.5, 2.7)	3.4 (3.0, 4.2)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	1.1 (0.9, 1.3)	

^a Ibbażat fuq analiżi ITT.

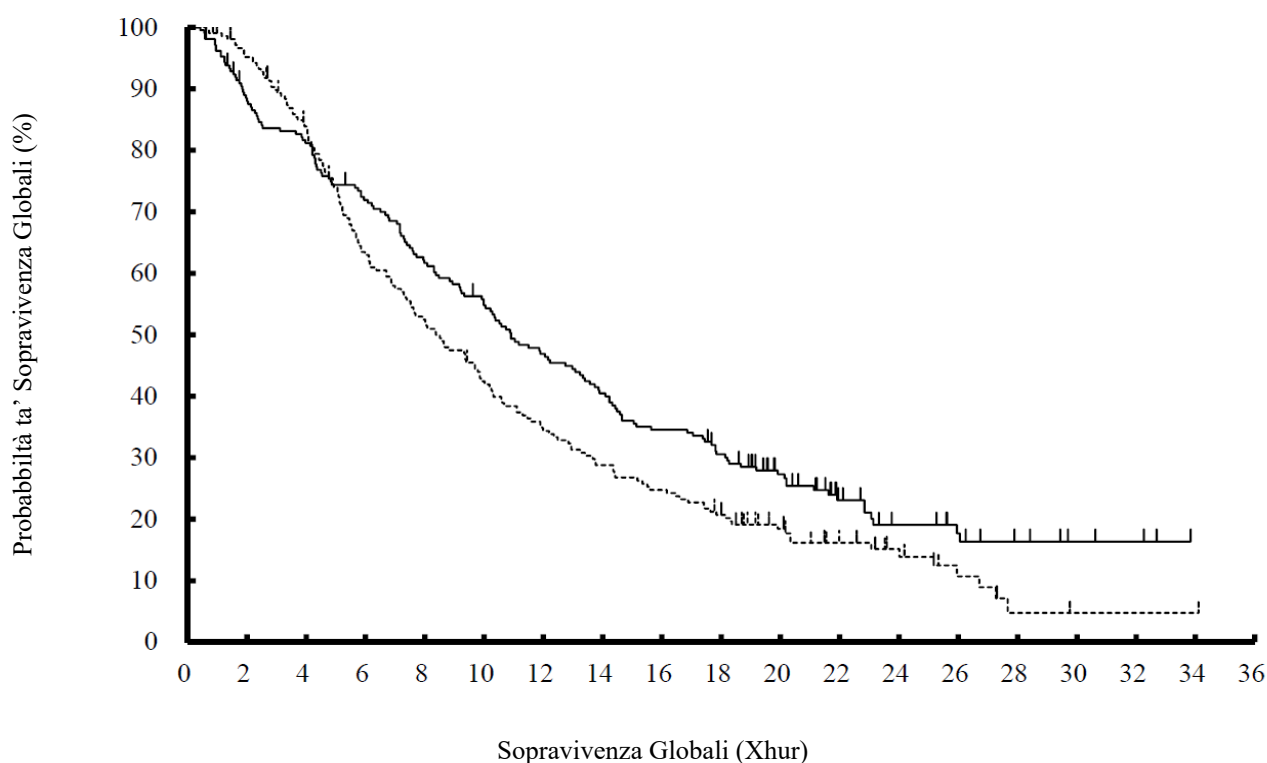
^b Ibbażat fuq mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat.

^c Ibbażat fuq test log-rank stratifikat.

^d Ibbażat fuq analiżi ta' Sett Evalwabbli tar-Rispons (RES), n=171 fil-grupp ta' nivolumab u n=158 fil-grupp tal-għażla tal-investigatur.

^e Mhux sinifikanti, valur p 0.6323.

Figura 26: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS (ONO-4538-24 / CA209473)



Numru ta' Indivdwi f'Riskju

Nivolumab

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

L-għażla tal-investigatur

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

———— Nivolumab - - - - - L-għażla tal-investigatur

Mill-419-il pazjent, 48 % kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta' $\geq 1\%$. It-52 % l-oħra tal-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta' $<1\%$. Il-proporzjon ta' periklu (HR) għall-OS kien ta' 0.69 (95 % CI: 0.51, 0.94) b'sopravivenzi medjani ta' 10.9 u 8.1 xhur għall-fergħa ta' nivolumab u għall-fergħa tal-kimoterapija b'tassan tal-għażla tal-investigatur, rispettivament, fis-sottogrupp pożittiv għal PD-L1 tat-tumur. Fis-sottogrupp OSCC negattiv għal PD-L1 tat-tumur, l-HR

ghall-OS kien ta' 0.84 (95 % CI: 0.62, 1.14) b'sopravivenzi medjani ta' 10.9 u 9.3 xhur għall-fergħat ta' nivolumab u kimoterapija, rispettivament.

Studju ta' fażi 3 randomizzat ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab vs. kimoterapija u nivolumab flimkien ma' kimoterapija vs. kimoterapija bhala t-trattament tal-ewwel linja (CA209648)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab u nivolumab flimkien ma' kimoterapija ġew evalwati fi studju randomizzat, ikkontrollat b'sustanza attiva u open-label (CA209648). L-istudju inkluda pazjenti adulti (li kellhom 18-il sena jew iktar) b'OSCC li ma kinitx ġiet ittrattata preċedentement u ma tistax titneħħa, avvanzata, rikorrenti jew metastatika. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 tat-tumur tagħhom, u l-espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ġiet derterminata bl-użu ta' assaġġ PD-L1 HC 28-8 pharmDx. Il-pazjenti kienu meħtieġa jkollhom karċinoma taċ-ċelloli skwamużi jew karċinoma taċ-ċelloli adenoskwamużi tal-esofagu, li ma jistgħux isirulhom kimoradjazzjoni u/jew kirurġija. Kimoterapija, radjoterapija jew kimoradjuterapija aġġuvanti, neoaġġuvanti, jew definittiva preċedenti kienet permessa jekk mogħtija bhala parti minn kors ta' intenzjoni li jittratta qabel ir-reġistrazzjoni fil-prova. Il-pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni fil-linja bażi ≥ 2 , b'metastasi fil-moħħ li kienu sintomatiċi, b'mard awtoimmuni attiv, li kienu jużaw kortikosterojdi sistemici jew immunosoppressanti, jew pazjenti li jinsabu f'riskju għoli ta' ħruġ ta' demm jew fistula minhabba l-invażjoni evidenti tat-tumur fl-organi biswit it-tumur esofagali ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tal-istatus ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew indeterminat), ir-reġjun (l-Asja tal-Lvant kontra l-bqija tal-Asja kontra l-bqija tad-dinja), l-istatus tal-prestazzjoni ECOG (0 kontra 1), u n-numru ta' organi b'metastasi (≤ 1 kontra ≥ 2).

Total ta' 970 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu nivolumab flimkien ma' ipilimumab ($n = 325$), nivolumab flimkien ma' kimoterapija ($n = 321$), jew kimoterapija ($n = 324$). Minn dawn, 473 pazjent kellhom espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$, 158 fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab, 158 fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija, u 157 fil-fergħa tal-kimoterapija. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab irċewew nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat, u l-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija rċewew nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn fil-jiem 1 u 15, fluorouracil 800 mg/m²/jum ġol-vini fil-jiem 1 sa 5 (għal 5 ijiem), u cisplatin 80 mg/m² ġol-vini f'jum 1 (ta' ċiklu ta' 4 ġimgħat). Il-pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija rċewew fluorouracil 800 mg/m²/jum ġol-vini fil-jiem 1 sa 5 (għal 5 ijiem), u cisplatin 80 mg/m² ġol-vini f'jum 1 (ta' ċiklu ta' 4 ġimgħat). It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew sa 24 xahar. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab li waqqfu t-terapija kombinata minhabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu nivolumab bhala aġent wahdu. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' kimoterapija li fihom twaqqaf fluorouracil u/jew cisplatin, komponenti oħra tal-kors tat-trattament thallew jitkomplu.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilanċjati fost il-gruppi tat-trattament. F'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$, l-età medjana kienet ta' 63 sena (firxa: 26-85), 8.2% kellhom età ta' ≥ 75 sena, 81.8% kienu rġiel, 73.1% kienu Asjatiċi u 23.3% kienu bojod. Il-pazjenti kellhom konferma istoloġika ta' karċinoma taċ-ċelloli skwamużi (98.9%) jew karċinoma taċ-ċelloli adenoskwamużi (1.1%) fl-esofagu. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (45.2%) jew 1 (54.8%).

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab vs. kimoterapija

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu PFS (minn BICR) u OS ivvalutati f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$. Il-punti tat-tmiem sekondarji skont l-ittestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel kienu jinkludu OS, PFS (minn BICR), u ORR (minn BICR) fil-pazjenti randomizzati kollha. Il-valutazzjonijiet tat-tumur skont RECIST v.1.1 saru kull 6 ġimgħat sa u inkluz ġimgħa 48, imbagħad kull 12-il ġimgħa wara dan.

Fl-analiżi speċifikata minn qabel primarja, b'segwitu minimu ta' 13. xhur, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 42.

Tabella 42: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur ≥ 1% (CA209648)

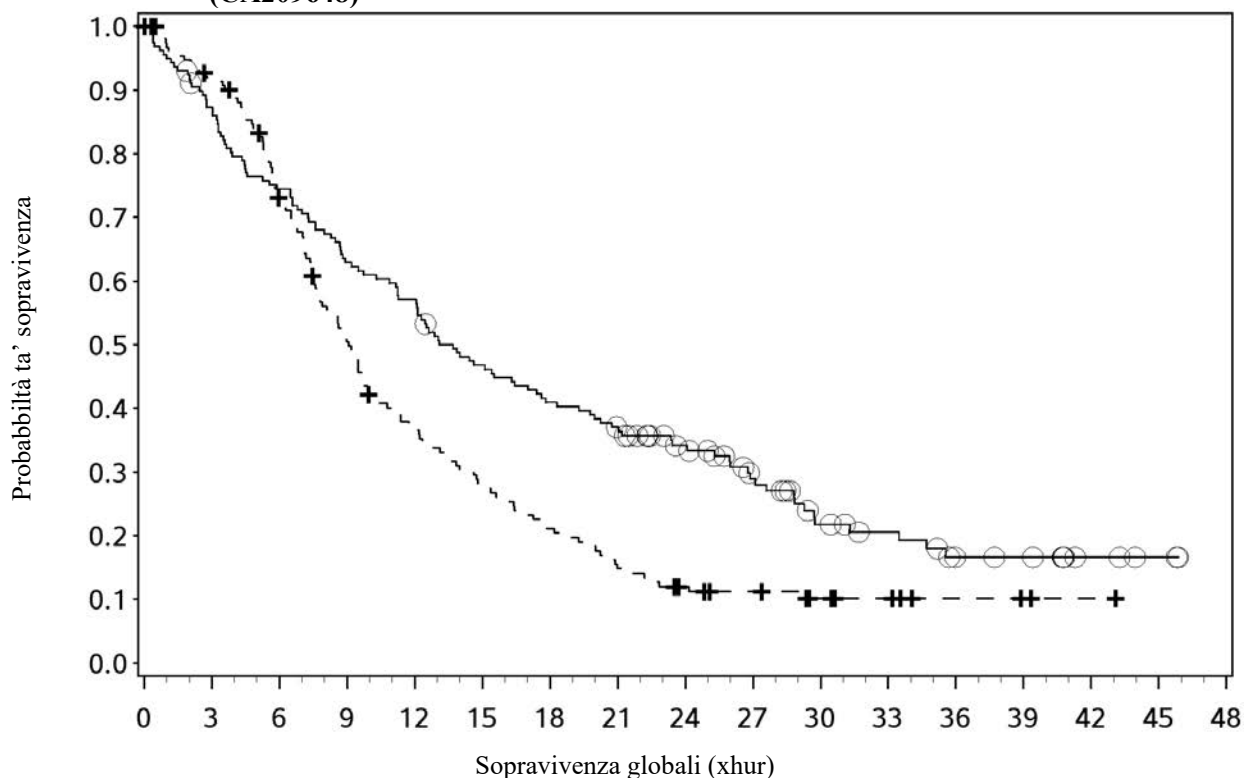
	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kimoterapija^a (n = 157)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	106 (67.1%)	121 (77.1%)
Proporzjon ta' periklu (98.6% CI) ^b	0.64 (0.46, 0.90)	
valur p ^c	0.0010	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	13.70 (11.24, 17.02)	9.07 (7.69, 9.95)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar ^d	57.1 (49.0, 64.4)	37.1 (29.2, 44.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni^e		
Avvenimenti	123 (77.8%)	100 (63.7%)
Proporzjon ta' periklu (98.5% CI) ^b	1.02 (0.73, 1.43)	
valur p ^c	0.8958	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	4.04 (2.40, 4.93)	4.44 (2.89, 5.82)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar ^d	26.4 (19.5, 33.9)	10.5 (4.7, 18.8)
Rata ta' rispons globali, n (%)^e	56 (35.4)	31 (19.7)
(95% CI)	(28.0, 43.4)	(13.8, 26.8)
Rispons shiħ	28 (17.7)	8 (5.1)
Rispons parzjali	28 (17.7)	23 (14.6)
Tul tar-rispons^e		
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	11.83 (7.10, 27.43)	5.68 (4.40, 8.67)
Firxa	1.4 ⁺ , 34.5 ⁺	1.4 ⁺ , 31.8 ⁺

^a Fluorouracil u cisplatin.^b Abbaži ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.^c Abbaži ta' test log-rank fuq żewġ naħat stratifikat.^d Abbaži ta' stimi ta' Kaplan-Meier.^e Ivvalutat mill-BICR.

F'analizi deskrittiva aġġornata b'segwitu minimu ta' 20 xahar, it-titjib tal-OS kien konsistenti mal-analizi primarja. L-OS medjana kienet ta' 13.70 xhur (95% CI: 11.24, 17.41) għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra 9.07 xhur (95% CI: 7.69, 10.02) għall-kimoterapija (HR = 0.63; 95% CI: 0.49, 0.82). L-PFS medjana kienet ta' 4.04 xhur (95% CI: 2.40, 4.93) għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra 4.44 xhur (95% CI: 2.89, 5.82) għall-kimoterapija (HR = 1.02; 95% CI: 0.77, 1.34). L-ORR kienet ta' 35.4% (95% CI: 28.0, 43.4) għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab kontra 19.7% (95% CI: 13.8, 26.8) għall-kimoterapija.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS b'segwitu minimu ta' 20 xahar huma murija fil-Figura 27.

Figura 27: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209648)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + ipilimumab

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

Kimoterapija

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 119/158), medjan u 95% CI: 13.70 (11.24, 17.41)

---+--- Kimoterapija (avvenimenti: 130/157), medjan u 95% CI: 9.07 (7.69, 10.02)

Abbażi ta' meta waqfet tingabar id-dejta: 23-Aww-2021, segwitu minimu ta' 20 xahar

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija vs. kimoterapija

Il-miżuri primarji tar-riżultat tal-effikaċja kienu PFS (minn BICR) u OS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$. Il-punti tat-tmiem sekondarji skont l-ittestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel kienu jinkludu OS < PFS (minn BICR), u ORR (minn BICR) fil-pazjenti randomizzati kollha. Il-valutazzjonijiet tat-tumur skont RECIST v.1.1 saru kull 6 ġimghat sa u inkluż ġimgha 48, imbagħad kull 12-il ġimgha wara dan.

Fl-analiżi speċifikata minn qabel primarja, b'segwitu minimu ta' 12.9 xhur, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u PFS f'pazjenti b'espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew fit-Tabella 43.

Tabella 43: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209648)

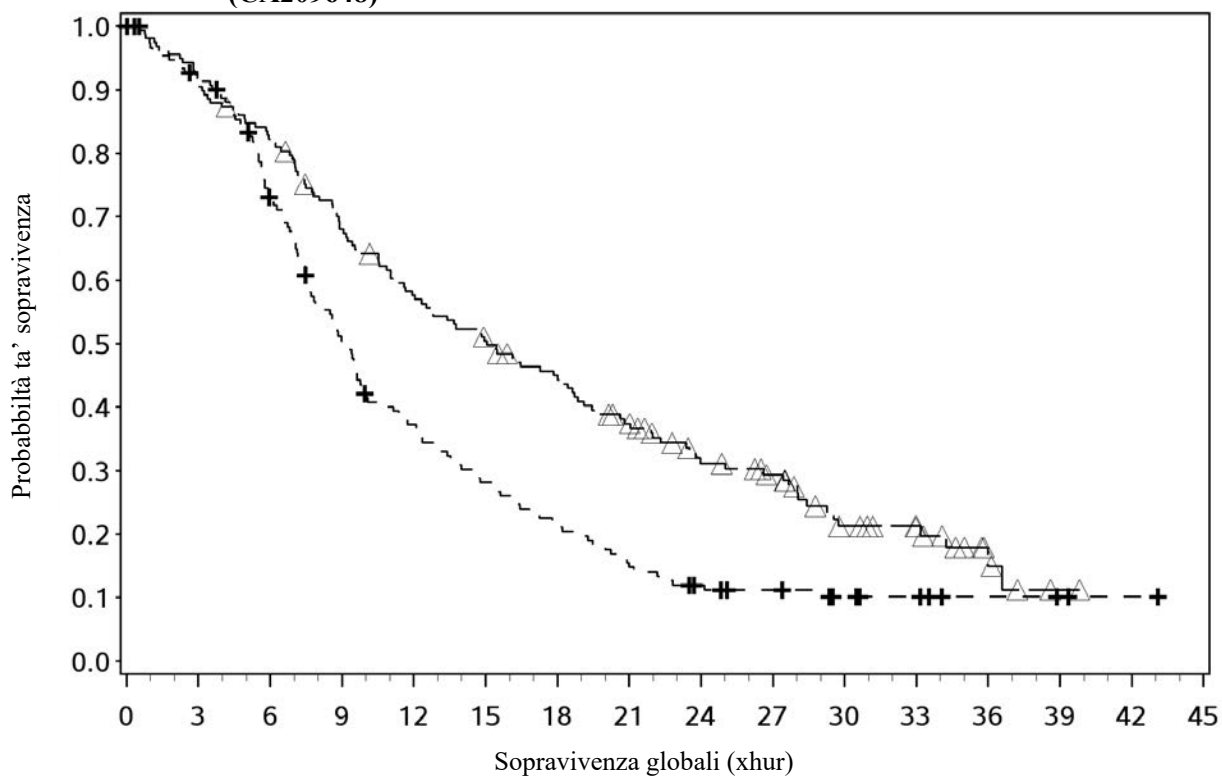
	nivolumab + kimoterapija (n = 158)	kimoterapija^a (n = 157)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	98 (62.0%)	121 (77.1%)
Proporzjon ta' periklu (99.5% CI) ^b	0.54 (0.37, 0.80)	
valur p ^c	<0.0001	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	15.44 (11.93, 19.52)	9.07 (7.69, 9.95)
Rata (95% CI) fi 12-il xahar ^d	58.0 (49.8, 65.3)	37.1 (29.2, 44.9)
Sopravivenza minghajr progressjoni^e		
Avvenimenti	117 (74.1%)	100 (63.7%)
Proporzjon ta' periklu (98.5% CI) ^b	0.65 (0.46, 0.92)	
valur p ^c	0.0023	
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	6.93 (5.68, 8.34)	4.44 (2.89, 5.82)
Rata (95% CI) fi 12-il xahar ^d	25.4 (18.2, 33.2)	10.5 (4.7, 18.8)
Rata ta' rispons globali, n (%)^e	84 (53.2)	31 (19.7)
(95% CI)	(45.1, 61.1)	(13.8, 26.8)
Rispons shiħ	26 (16.5)	8 (5.1)
Rispons parzjali	58 (36.7)	23 (14.6)
Tul tar-rispons^e		
Medjan (95% CI) (xhur) ^d	8.38 (6.90, 12.35)	5.68 (4.40, 8.67)
Firxa	1.4 ⁺ , 34.6	1.4 ⁺ , 31.8 ⁺

^a Fluorouracil u cisplatin.^b Abbaži ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.^c Abbaži ta' test log-rank fuq żewġ naħat stratifikat.^d Abbaži ta' stimi ta' Kaplan-Meier.^e Ivalutat mill-BICR.

F'analizi deskrittiva aġġornata b'segwitu minimu ta' 20 xahar, it-titjib tal-OS kien konsistenti mal-analizi primarja. L-OS medjana kienet ta' 15.05 xhur (95% CI: 11.93, 18.63) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 9.07 xhur (95% CI: 7.69, 10.02) għall-kimoterapija (HR = 0.59; 95% CI: 0.46, 0.76). L-PFS medjana kienet ta' 6.93 xhur (95% CI: 5.68, 8.35) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 4.44 xhur (95% CI: 2.89, 5.82) għall-kimoterapija (HR = 0.66; 95% CI: 0.50, 0.87). L-ORR kienet ta' 53.2% (95% CI: 45.1, 61.1) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 19.7% (95% CI: 13.8, 26.8) għall-kimoterapija.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS u PFS b'segwitu minimu ta' 20 xahar huma murija fil-Figura 28 u 29.

Figura 28: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209648)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + chemotherapy

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

Kimoterapija

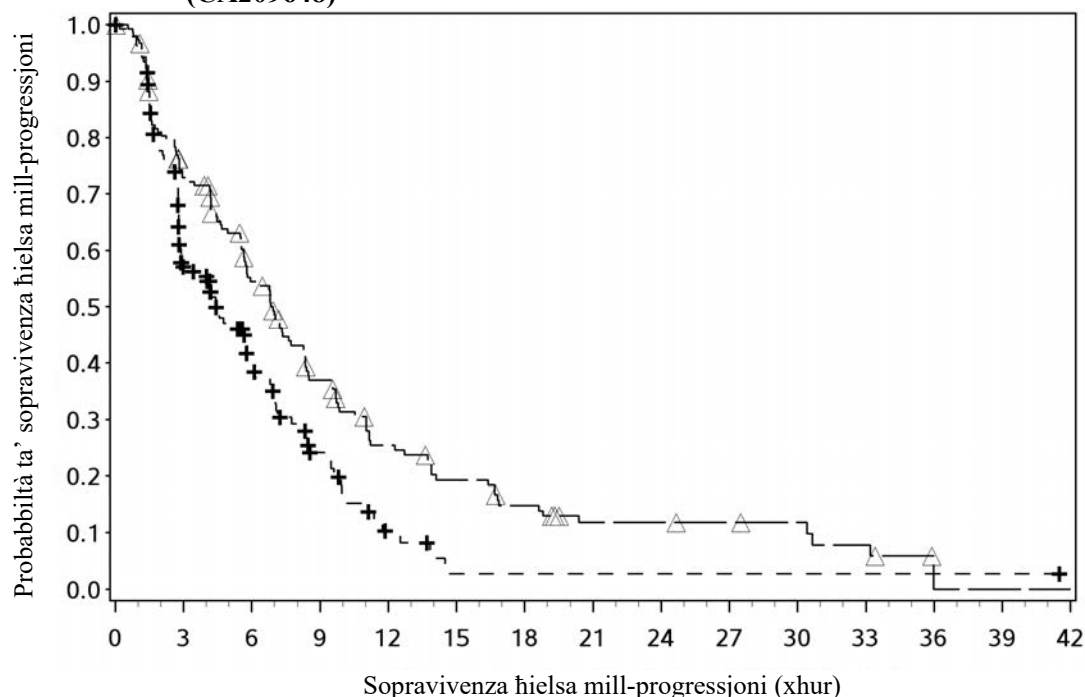
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 118/158), medjan u 95% CI: 15.05 (11.93, 18.63)

---+--- Kimoterapija (avvenimenti: 130/157), medjan u 95% CI: 9.07 (7.69, 10.02)

Abbazi ta' meta waqfet tingabar id-dejta: 23-Aww-2021, segwitu minimu ta' 20 xahar

Figura 29: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-PFS f'pazjenti b'PD-L1 taċ-ċelloli tat-tumur $\geq 1\%$ (CA209648)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + kimoterapija

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

Kimoterapija

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

---△--- Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 123/158), medjan u 95% CI: 6.93 (5.65, 8.35)

---+--- Kimoterapija (avvenimenti: 101/157), medjan u 95% CI: 4.44 (2.89, 5.82)

Abbażi ta' meta waqfet tingabar id-dejta: 23-Aww-2021, segwitu minimu ta' 20 xahar

Trattament aġġuvanti ta' kanċer tal-gunzjoni esofagali jew gastroesofagali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' monoterapija ta' nivolumab għat-trattament aġġuvanti ta' kanċer tal-gunzjoni esofagali jew gastroesofagali għet evalwata fi studju ta' fażi 3, multiċentriku, randomizzat, ikkontrollat bil-plaċebo, double-blinded (CA209577). L-istudju inkluda pazjenti adulti li kienu rċievew CRT, segwita minn tneħħija kirurġika sħiħa tal-karċinoma fi żmien 16-il ġimgħa qabel ir-randomizzazzjoni, u li kellhom marda patoloġika residwa kif ikkonfermata mill-investigatur, b'mill-inqas ypN1 jew ypT1. Il-pazjenti b'punteġġ tal-prestazzjoni ≥ 2 fil-linja bażi, li ma rċievew CRT fl-istess ħin qabel il-kirurġija, b'marda li titneħħa ta' stadju IV, marda awtoimmuni attiva, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mil-livell ta' espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur.

Total ta' 794 pazjent ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu jew nivolumab 240 mg ($n = 532$) jew il-plaċebo ($n = 262$). Il-pazjenti ngħataw nivolumab għol-vini għal 30 minuta kull ġimgħa għal 16-il ġimgħa segwit minn 480 mg infuż għal 30 minuta kull 4 ġimgħat li bdew f'ġimgħa 17. Il-pazjenti ngħataw il-plaċebo għal 30 minuta bl-istess skeda tad-dożaġġ bħal nivolumab. Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata skont l-istatus PD-L1 tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew indeterminat jew mhux evalwabbli), l-istatus tal-limfonodi patoloġiku ($\geq$ ypN1 pożittiv kontra ypN0 negattiv), u l-istoloġija (skwamuża kontra adenokarċinoma). It-trattament kompli sar-rikorrenza tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa sena bħala tul totali. Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja kien is-sopravivenza mingħajr mard (DFS), kif ivvalutata mill-investigatur, iddefinita bħala ż-żmien bejn id-data tar-randomizzazzjoni u d-data tal-ewwel rikorrenza (lokali, reġjonali jew distanti mis-sit imneħħi primarju) jew mewt minn kwalunkwe kawża, liema seħħet l-ewwel. Il-pazjenti fuq it-trattament

sarilhom immaġni għal rikorrenza tat-tumur kull 12-il ġimgħa għal sentejn, u minimu ta' sken wiehed kull 6 sa 12-il xahar għal snin 3 sa 5.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 62 sena (medda: 26-86) b'36% ta' età ta' ≥ 65 sena u 5% ta' età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (82%) u rġiel (85%). L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (58%) jew 1 (42%).

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel primarja (minimu ta' 6.2 xhur u medjan ta' 24.4 xhur ta' segiwitu), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fid-DFS għal pazjenti randomizzati għal nivolumab meta mqabbel mal-plaċebo. Id-DFS medjana kif iddeterminata mill-investigatur kienet ta' 22.41 xhur (95% CI: 16.62, 34.00) għal nivolumab kontra 11.04 xhur (95% CI: 8.34, 14.32) għall-plaċebo, HR 0.69 (96.4% CI: 0.56, 0.86), valur p ta' < 0.0003 . L-analiżi primarja tad-DFS kienet tinkludi ċċensurar għal trattament ġdid kontra l-kanċer. Ir-riżultati għad-DFS bi u mingħajr iċċensurar għat-trattament il-ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti. F'analizi tad-DFS deskrittiva aġġornata b'minimu ta' 14-il xahar u medjan ta' 32.2 xhur ta' segiwitu, it-titjib fid-DFS kien ikkonfermat. Ir-riżultati tal-effikaċja minn din l-analiżi sekondarja deskrittiva jidhru f'Tabella 44 u Figura 30.

Tabella 44: Riżultati tal-effikaċja (CA209577)

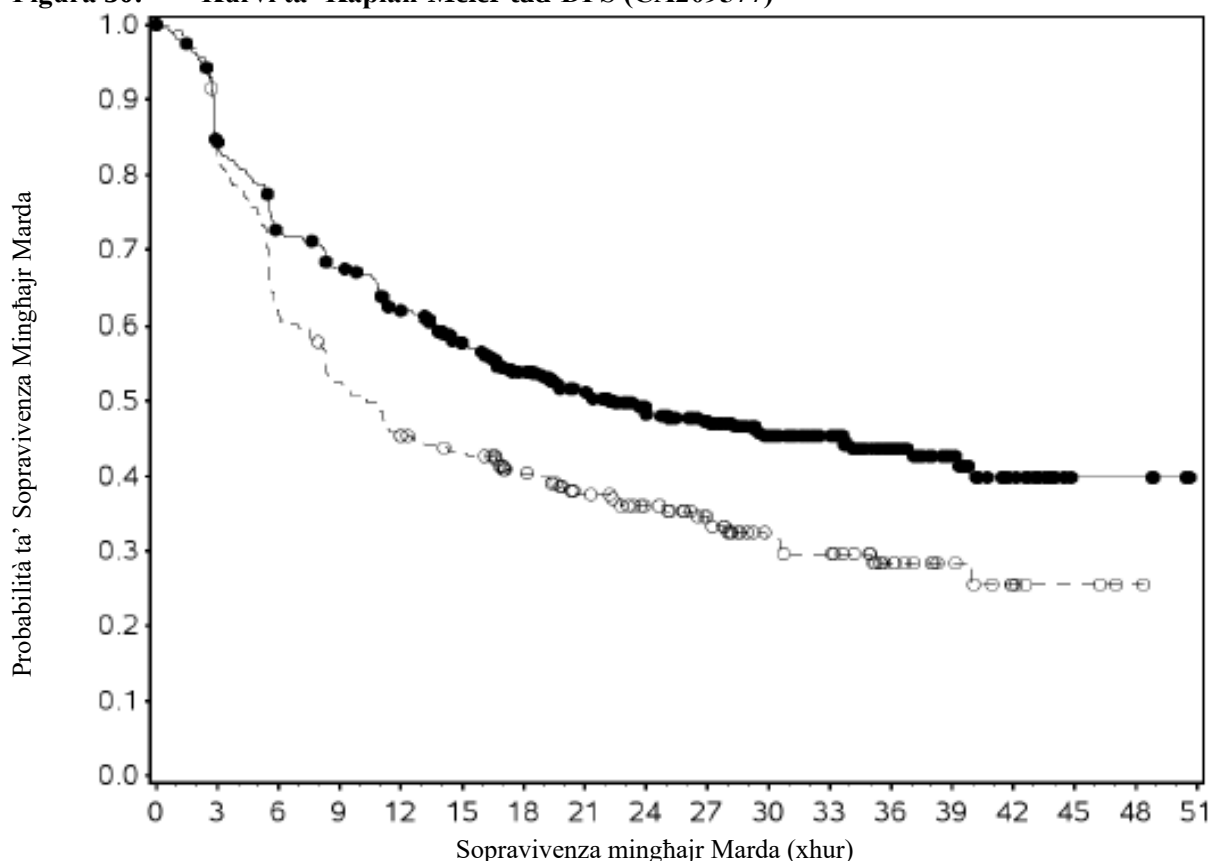
	nivolumab (n = 532)	plaċebo (n = 262)
Sopravivenza mingħajr Marda^a b' segwitu minimu ta' 14-il xahar^c		
Avvenimenti (%)	268 (50)	171 (65)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.67 (0.55, 0.81)	
Medjan (95% CI) (xhur)	22.4 (17.0, 33.6)	10.4 (8.3, 13.9)
Rata (95% CI) wara 6 xhur	72.6 (68.5, 76.3)	61.5 (55.3, 67.1)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	61.8 (57.4, 65.8)	45.5 (39.3, 51.4)
Rata (95% CI) wara 24 xahar	48.3 (43.7, 52.8)	36.0 (29.9, 42.0)

^a Abbażi tal-pazjenti randomizzati kollha.

^b Abbażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' cox stratifikat.

^c Analizi deskrittiva bbażata fuq cut-off tad-*data*: 18-Frar-2021.

Figura 30: Kurvi ta' Kaplan-Meier tad-DFS (CA209577)



Numru ta' Individwi f'Riskju

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 (avvenimenti: 268/532), medjan u 95% CI: 22.41 (16.95, 33.64)

---○--- Placebo (avvenimenti: 171/262), medjan u 95% CI: 10.35 (8.31, 13.93)

Abbazi ta' cut-off tad-data: 18-Frar-2021, segwitu minimu ta' 14-il xahar

Il-benefiċċju fid-DFS kien osservat irrispettivament mill-istologija u l-espressjoni ta' PD-L1.

Adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn jew 360 mg kull 3 ġimghat flimkien ma' kimoterapija (id-doża u l-iskeda ta' nivolumab jintgħażlu skont il-kors ta' kimoterapija li jintuża, ara taħt) ġew evalwati fi studju ta' fażi 3, randomizzat, open-label (CA209649). L-istudju inkluda pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar) b'adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali (GEJ) jew esofagali avanzata jew metastatika mhux ittrattata preċedentement, l-ebda trattament sistemiku preċedenti (inkluż inibituri ta' HER2), u punteġġ tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG 0 jew 1. Il-pazjenti ġew irreġistrati irrispettivament mill-istatus ta' PD-L1 taċ-ċellula tat-tumur tagħhom, u l-espressjoni ta' PD-L1 taċ-ċellula tat-tumur ġiet derterminata bl-użu ta' assaġġ PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Sar punteġġ mill-ġdid retrospettiv tal-istatus ta' PD-L1 tat-tumur tal-pazjent bl-użu ta' CPS permezz ta' kampjuni tat-tumur imtebbgħin bil-PD-L1 li ntużaw għar-randomizzazzjoni. Pazjenti b'tumuri pożittivi għall-HER2 magħrufa, li kellhom punteġġ tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' ≥ 2 , metastasi fis-sistema nervuża ċentrali mhux ittrattata, jew li kellhom marda awtoimmuni attiva, magħrufa jew suspettata, jew kundizzjonijiet mediċi li jeħtieġu immunosoppressjoni sistemika ġew esklużi mill-istudju. Total ta' 643 pazjent bi status mhux determinat tal-HER2 (40.3% tal-popolazzjoni tal-istudju) ġew inkluzi fl-istudju. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tal-istatus ta' PD-L1 taċ-ċellula tat-tumur ($\geq 1\%$ kontra $< 1\%$ jew indeterminat), ir-reġjun (Asja kontra l-Istati Uniti kontra l-bqija tad-dinja), l-istatus tal-prestazzjoni ECOG (0 kontra 1) u l-kors tal-kimoterapija. Il-

kimoterapija kienet tikkonsisti minn FOLFOX (fluorouracil, leucovorin u oxaliplatin) jew CapeOX (capecitabine u oxaliplatin).

Total ta' 1 581 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' kimoterapija jew kimoterapija. Minn dawn, 955 pazjent kellhom PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 fil-fergħa ta' nivolumab u kimoterapija u 482 fil-fergħa tal-kimoterapija. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab u kimoterapija irċiew jew nivolumab 240 mg permezz ta' infużjoni ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' FOLFOX (oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² u fluorouracil 400 mg/m² ġol-vini f'jum 1 u fluorouracil 1 200 mg/m² ġol-vini permezz ta' infużjoni kontinwa għal 24 siegħa kuljum jew skont l-istandard lokali f'jiem 1 u 2) kull ġimagħtejn, jew nivolumab 360 mg permezz ta' infużjoni ġol-vini għal 30 minuta flimkien ma' CapeOX (oxaliplatin 130 mg/m² ġol-vini f'jum 1 u capecitabine 1 000 mg/m² mill-halq darbtejn kuljum f'jiem 1-14) kull 3 ġimghat. It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli jew sa 24 xahar għal nivolumab biss. F'pazjenti li rċiew nivolumab u kimoterapija u f'dawk li fihom twaqqfet il-kimoterapija, il-monoterapija b'nivolumab thalliet li tinghata b'240 mg kull ġimagħtejn, 360 mg kull 3 ġimghat jew 480 mg kull 4 ġimghat sa 24 xahar wara l-bidu tat-trattament. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru kull 6 ġimghat sa u inkluż ġimgha 48, imbagħad kull 12-il ġimgha wara dan.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilaċjati fost il-gruppi tat-trattament. F'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 , l-età medjana kienet ta' 62 sena (firxa: 18-90), 11% kellhom età ta' ≥ 75 sena, 71% kienu rġiel, 25% kienu Asjatiċi u 69% kienu bojod. L-istatus tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi kien 0 (42%) jew 1 (58%). Il-lokalitajiet tat-tumur kienu mferrxin bħala gastriku (70%), GEJ (18%) u esofagu (12%).

Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja kien il-PFS (skont il-BICR) u l-OS ivvalutati fil-pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 abbażi tal-PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Il-punti tat-tmiem sekondarji skont l-ittestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel kienu l-OS f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 1 u fil-pazjenti randomizzati kollha; punti tat-tmiem oħra kienu jinkludu l-ORR (BICR) f'PD-L1 CPS ≥ 5 u fil-pazjenti randomizzati kollha. Fl-analiżi speċifikata minn qabel primarja, b'segwitu minimu ta' 12.1 xhur, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fl-OS u fil-PFS f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 . L-OS medjana kienet ta' 14.4 xhur (95% CI: 13.1, 16.2) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 11.1 xhur 95% CI: 10.0, 12.1) għall-kimoterapija (HR = 0.71; 98.4% CI: 0.59, 0.86; valur p <0.0001). Il-PFS medjana kienet ta' 7.69 xhur (95% CI: 7.03, 9.17) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 6.05 xhur (95% CI: 5.55, 6.90) għall-kimoterapija (HR = 0.68; 98% CI: 0.56, 0.81; valur p <0.0001). L-ORR kienet ta' 60% (95% CI: 55, 65) għal nivolumab flimkien ma' kimoterapija kontra 45% (95% CI: 40, 50) għall-kimoterapija.

Analiżi deskrittiva aġġornata b'segwitu minimu ta' 19.4 xhur, it-titjib tal-OS kien konsistenti mal-analiżi primarja. Ir-riżultati tal-effikaċja qed jintwerew f'Tabella 45, u Figuri 31, u 32.

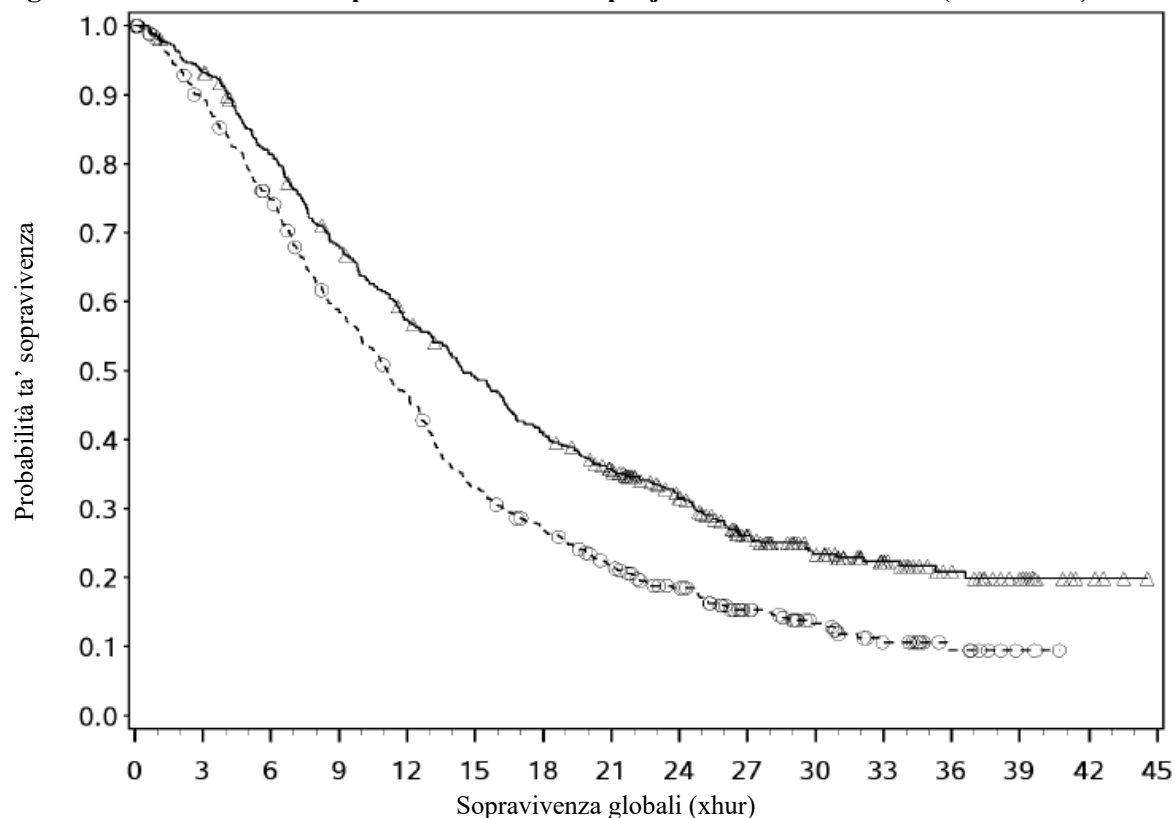
Tabella 45: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + kimoterapija (n = 473)	kimoterapija (n = 482)
Segwitu minimu 19.4 xhur ^a		
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	344 (73%)	397 (82%)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.69 (0.60, 0.81)	
Medjana (95% CI) (xhur) ^c	14.4 (13.1, 16.3)	11.1 (10.0, 12.1)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	57.3 (52.6, 61.6)	46.4 (41.8, 50.8)
Sopravivenza minghajr progressjoni^d		
Avvenimenti	342 (72.3%)	366 (75.9%)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.68 (0.59, 0.79)	
Medjana (95% CI) (xhur) ^c	8.31 (7.03, 9.26)	6.05 (5.55, 6.90)
Rata (95% CI) wara 12-il xahar	36.3 (31.7, 41.0)	21.9 (17.8, 26.1)

	nivolumab + kimoterapija (n = 473)	kimoterapija (n = 482)
Rata ta' rispons oggettiv, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% CI)	(54.9, 65.0)	(40.1, 50.2)
Rispons shiħ	12.2%	6.7%
Rispons parzjali	47.9%	38.5%
Tul tar-rispons^{d,e}		
Medjan (95% CI) (xhur) ^c	9.69 (8.25, 12.22)	6.97 (5.62, 7.85)

- a Analizi deskrittiva bbażata fuq cut-off tad-data: 04-Jan-2021.
b Abbażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali Cox twil stratifikat.
c Stima ta' Kaplan-Meier.
d Ikkonfermat mill-BICR.
e Abbażi ta' pazjenti b'marda li tista' titkejjel fil-linja bażi.

Figura 31: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + kimoterapija

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

Kimoterapija

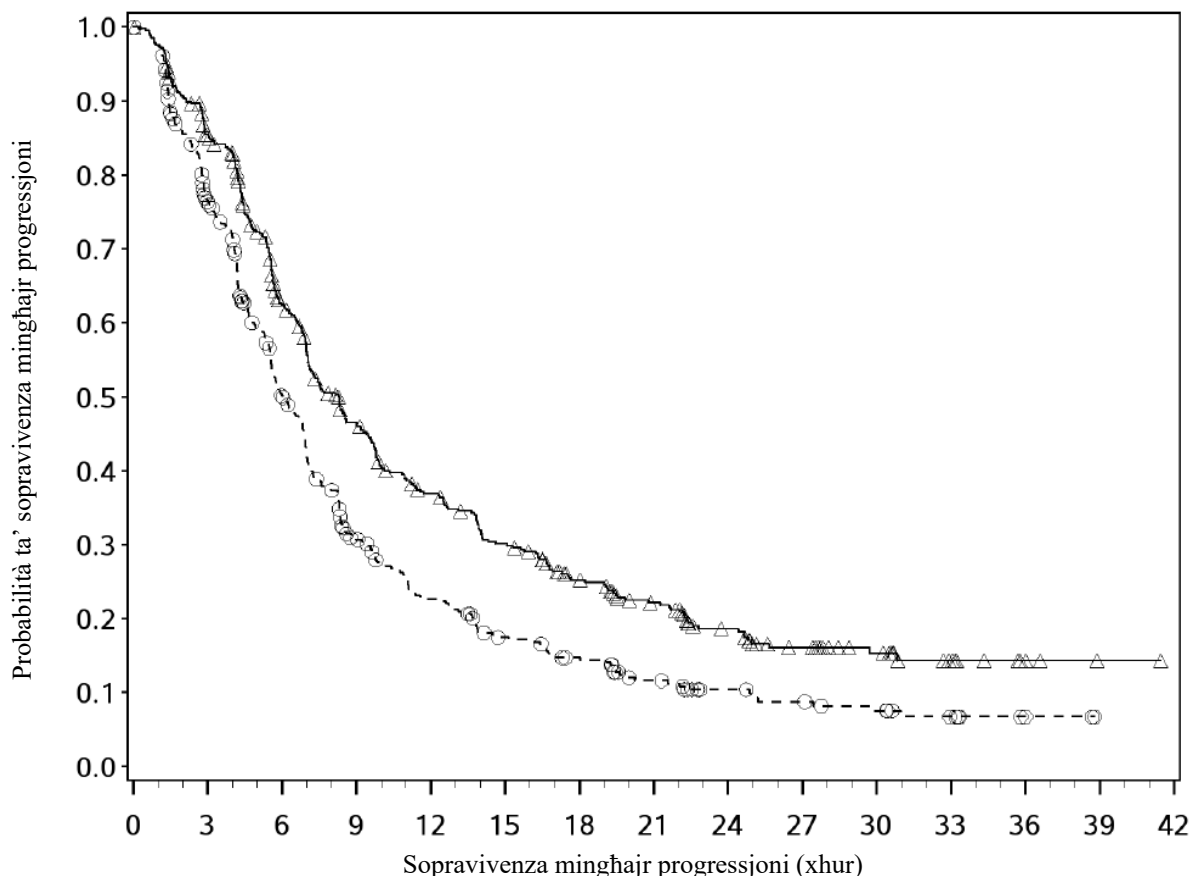
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 344/473), medjan u 95% CI: 14.42 (13.14, 16.26)

---○--- Kimoterapija (avvenimenti: 397/482), medjan u 95% CI: 11.10 (10.02, 12.09)

Segwitu minimu ta' 19.4 xhur

Figura 32: Kurvi ta' Kaplan-Meier tal-PFS f'pazjenti b'PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + kimoterapija

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

Kimoterapija

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

—△— Nivolumab + kimoterapija (avvenimenti: 342/473), medjan u 95% CI: 8.31 (7.03, 9.26)

---○--- Kimoterapija (avvenimenti: 397/482), medjan u 95% CI: 6.05 (5.55, 6.90)

Segwitu minimu ta' 19.4 xhur

Karċinoma epatoċellulari

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nivolumab 1 mg/kg flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 doži, segwiti b' monoterapija ta' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat fit-trattament tal-ewwel linja ta' karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avvanzata (HCC) ġew evalwati fi studju open-label, ikkontrollat b' mod attiv, randomizzat, ta' fażi 3 (CA2099DW). L-istudju inkluda pazjenti adulti (ta' 18-il sena jew aktar) b' HCC ikkonfermata istoloġikament, Child-Pugh tal-Klassi A, status tal-prestazzjoni tal-ECOG 0 jew 1, u l-ebda terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat. Esofagogastrroduodenoskopija ma kinitx meħtieġa qabel ir-registrazzjoni. L-istudju rreġistra adulti li l-marda tagħhom ma' kinitx soġġetta għal jew ipproġessat wara terapiji kirurġiċi u/jew lokoreġionali. Terapija sistemika neoagġuvanti jew agġuvanti preċedenti kienet permessa. Pazjenti b' mard awtoimmuni attiv, metastasi fil-moħħ jew leptomeningeali, trapjant tal-fwied preċedenti, storja ta' enċefalopatija epatika (fi żmien 12-il xahar mir-randomizzazzjoni), axxite klinikament sinifikanti, kundizzjonijiet mediċi li kienu jeħtieġu immunosoppressjoni, infezzjoni bl-HIV, jew koinfezzjoni attiva bil-virus tal-epatite B (HBV) u l-virus tal-epatite C (HCV) jew HBV u l-virus tal-epatite D (HDV) ġew esklużi mill-istudju. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata bl-etjoloġija (HBV vs. HCV vs. mhux virali), invażjoni makrovaskulari u/jew tixrid ekstraepatiku (preżenti jew assenti), u livelli ta' alpha-fetoprotein (≥ 400 jew < 400 ng/mL).

Total ta' 668 pazjent ġew randomizzati biex jirċievu jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab (n = 335) jew l-għażla tal-investigatur (n = 333) ta' lenvatinib jew sorafenib. Fil-fergħa tal-għażla tal-investigatur, 85% u 15% tal-pazjenti ttrattati rċewew lenvatinib jew sorafenib, rispettivament. Il-pazjenti fil-fergħa ta' nivolumab flimkien ma' ipilimumab irċewew nivolumab 1 mg/kg kull 3 ġimgħat flimkien ma' ipilimumab 3 mg/kg kull 3 ġimgħat, għal massimu ta' 4 dożi, segwiti minn monoterapija b' nivolumab 480 mg kull 4 ġimgħat. Il-pazjenti fil-fergħa tal-għażla tal-investigatur irċewew jew lenvatinib 8 mg mill-ħalq darba kuljum (jekk il-piż tal-ġisem kien < 60 kg) jew 12 mg mill-ħalq darba kuljum (jekk il-piż tal-ġisem kien ≥ 60 kg), jew sorafenib 400 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. It-trattament tkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità inaċċettabbli jew sa 24 xahar. Il-pazjenti li waqqfu t-terapija kombinata minħabba reazzjoni avversa attribwita għal ipilimumab thallew ikomplu fuq nivolumab bħala sustanza waħedha. Il-valutazzjonijiet tat-tumur saru fil-linja bażi, wara r-randomizzazzjoni f' ġimgħa 9 u ġimgħa 16, imbagħad kull 8 ġimgħat sa 48 ġimgħa, u mbagħad kull 12-il ġimgħa wara dan sal-progressjoni tal-marda, it-twaqqif tat-trattament, jew il-bidu ta' trattament sussegwenti.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi ġeneralment kienu bbilaċjati fost il-gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet 66 sena (medda: 20 sa 89) b' 53% tal-pazjenti ≥ 65 sena u 16% ≥ 75 sena, 53% tal-pazjenti kienu Bojod, 44% kienu Asjatiċi, 2.2% kienu Suwed, u 82% kienu rġiel. L-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi kien 0 (71%) jew 1 (29%). Erbgħa u tletin fil-mija (34%) tal-pazjenti kellhom infezzjoni bl-HBV, 28% kellhom infezzjoni bl-HCV, u 36% ma kellhom l-ebda evidenza ta' infezzjoni bl-HBV jew l-HCV. Dsatax fil-mija (19%) tal-pazjenti kellhom mard alkoholiku tal-fwied u 11% kellhom mard tal-fwied xahmi mhux alkoholiku. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom l-istadju C tal-marda ta' BCLC (73%) fil-linja bażi, 19% kellhom l-istadju B, u 6% kellhom l-istadju A. Il-pazjenti b'punteġġi ta' Child-Pugh ta' 5, 6, u ≥ 7 kienu 77%, 20%, u 3%, rispettivament. Total ta' 54% tal-pazjenti kellhom tixrid ekstraepatiku; 25% kellhom invażjoni makrovaskulari; u 33% kellhom livell ta' AFP ≥ 400 µg/L.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti fl-OS u fil-ORR għal pazjenti randomizzati għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab meta mqabbel mal-għażla tal-investigatur ta' lenvatinib jew sorafenib. Ir-risultati tal-effikaċja huma murija fit-Tabella 46 u l-Figura 33.

Tabella 46: Rizultati tal-effikaċja f' pazjenti b' HCC tal-ewwel linja (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib jew sorafenib (n = 333)
Sopravivenza globali		
Avvenimenti	194 (58%)	228 (68%)
Medjana (xhur) (95% CI)	23.7 (18.8, 29.4)	20.6 (17.5, 22.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.79 (0.65, 0.96)	
valur p ^c	0.0180	
Rata ta' Rispons Globali, n (%)^d	121 (36.1)	44 (13.2)
(95% CI)	(31.0, 41.5)	(9.8, 17.3)
valur-p ^e	< 0.0001	
Rispons sħiħ (%)	23 (6.9)	6 (1.8)
Rispons parzjali (%)	98 (29.3)	38 (11.4)
Durata tar-Rispons (xhur)^d		
Medjana (95% CI)	30.4 (21.2, N.A.)	12.9 (10.2, 31.2)

^a Segwitu minimu ta' 26.8 xhur. Segwitu minimu ta' 35.2 xhur.

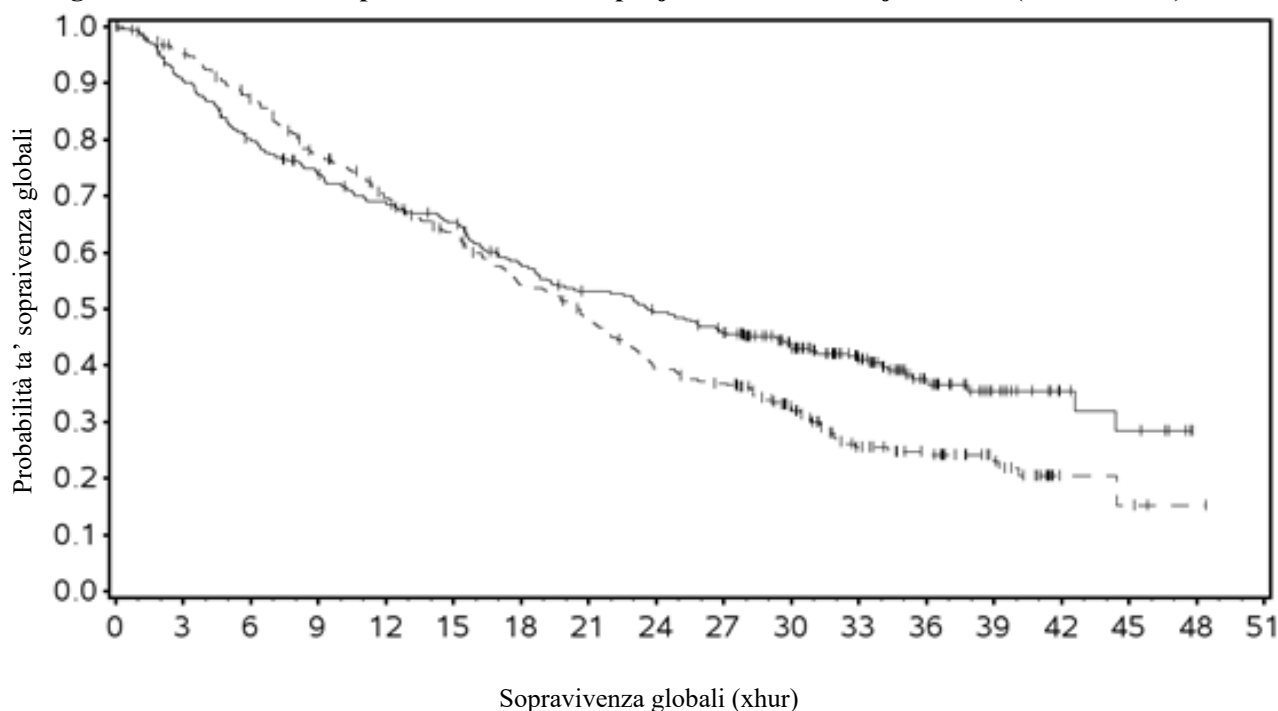
^b Abbażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat.

^c Abbażi ta' test log-rank stratifikat fuq żewġ naħat. Konfinarju għal sinifikanza statistika: valur p ta' ≤ 0.0257.

^d Ivvalutata minn BICR bl-użu ta' RECIST 1.1.

^e Abbażi ta' test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat fuq żewġ naħat. Konfinarju għal sinifikanza statistika: valur p ≤ 0.025.

Figura 33: Kurva Kaplan-Meier tal-OS f'pazjenti tal-ewwel linja b'HCC (CA2099DW)



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

L-għażla tal-investigatur

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (avvenimenti: 194/335), medjan u 95% CI: 23.66 (18.33, 29.44)

---+--- Lenvatinib jew sorafenib (avvenimenti: 228/333), medjan u 95% CI: 20.63 (17.48, 22.54)

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' Fażi 1/2 open-label (CA209070)

L-Istudju CA209070 kien studju open-label, ta' fergħa waħda, għall-konferma tad-doża u l-espansjoni tad-doża ta' Fażi 1/2 ta' nivolumab bħala aġent waħdieni u flimkien ma' ipilimumab f'pazjenti pedjatriki u żgħażaġh b'tumuri solidi jew ematoloġiċi rikorrenti jew refrattarji, inkluż newroblastoma, osteosarkoma, rabdomijosarkoma, sarkoma ta' Ewing, melanoma avanzata, cHL u limfoma mhux ta' Hodgkin (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Fost il-126 pazjent ittrattat, 97 kienu pazjenti pedjatriki li kellhom minn 12-il xahar sa < 18-il sena. Mis-97 pazjent pedjatriku, 64 kienu trattati b'monoterapija b'nivolumab (3 mg/kg mogħtija ġol-vina għal 60 minuta kull ġimagħtejn) u 33 kienu trattati b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg jew 3 mg/kg mogħtija ġol-vina għal 60 minuta flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg mogħtija ġol-vina għal 90 minuta kull 3 ġimgħat għall-ewwel 4 dożi, segwit minn nivolumab 3 mg/kg bħala monoterapija kull ġimagħtejn). Il-pazjenti ngħataw jew nivolumab bħala monoterapija għal medjan ta' żewġ dożi (medda: 1, 89) jew nivolumab flimkien ma' ipilimumab għal medjan ta' żewġ dożi (medda: 1, 24). Il-miżuri ewlenin tal-eżitu primarju kienu s-sigurtà, it-tollerabilità u l-attività kontra t-tumur kif evalwata minn ORR u OS deskrittivi.

Fost l-64 pazjent pedjatriku ttrattat b'monoterapija b'nivolumab, 60 kienu pazjenti b'rispons evalwabbli (melanoma n = 1, tumuri solidi n = 47 u tumuri ematoloġiċi n = 12). Fit-48 pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli b'melanoma jew tumuri solidi, ma ġie osservat l-ebda rispons oġġettiv. Fit-12-il pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli b'tumuri ematoloġiċi, l-ORR kienet 25.0% (95% CI: 5.5, 57.2), inkluż rispons komplut wiehed f'cHL u 2 risponsi parzjali, wiehed f'cHL u ieħor f'NHL. Fl-analiżijiet deskrittivi għall-64 pazjent pedjatriku ttrattat b'monoterapija b'nivolumab,

l-OS medjana kienet ta' 6.67 xhur (95% CI: 5.98, NA); 6.14 xhur (95% CI: 5.39, 24.67) għall-pazjenti b'melanoma jew tumuri solidi, u ma ntlahqitx għall-pazjenti b'tumuri ematoloġiċi.

Fost it-30 pazjent pedjatriku b'rispons evalwabbli ttrattat b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab (tumuri solidi hlief għal melanoma biss) ma gie osservat l-ebda rispons oġġettiv. Għat-33 pazjent pedjatriku ttrattat b'nivolumab flimkien ma' ipilimumab, l-OS medjana kienet ta' 8.25 xhur (95% CI: 5.45, 16.95) f'analizi deskrittiva.

Studju ta' Fażi Ib/2 open-label (CA209908)

L-istudju CA209908 kien studju kliniku ta' fażi Ib/2, open-label b'fergħa sekwenzjali, ta' monoterapija ta' nivolumab u nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab f'pazjenti pedjatriċi u żgħażaġh b'tumuri malinni primarji tas-CNS ta' grad għoli, inkluż glijoma intrinsika diffuża ta' pontine (DIPG), glijoma ta' grad għoli, medulloblastoma, ependimoma u sottotipi rikorrenti oħra ta' tumuri malinni tas-CNS ta' grad għoli (eż., pineoblastoma, tumor teratojde/rabdojde atipiku, u tumuri tas-CNS embrjonali). Mill-151 pazjent pedjatriku (minn ≥ 6 xhur sa < 18 -il sena) irreġistrati fl-istudju, 77 ġew ittrattati b'monoterapija ta' nivolumab (3 mg/kg kull ġimagħtejn) u 74 ġew ittrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab (3 mg/kg nivolumab segwit minn 1 mg/kg ipilimumab, kull 3 ġimgħat għal 4 doži, segwit minn monoterapija ta' nivolumab 3 mg/kg kull ġimagħtejn). Il-miżuri tar-riżultat tal-effikaċja primarja kienu OS fil-koorti ta' DIPG u PFS ivvalutat mill-investigatur, abbażi tal-kriterji ta' RANO, għat-tipi l-oħra kollha ta' tumor. Il-medjan tal-OS fil-koorti ta' DIPG kien ta' 10.97 xhur (80 % CI: 9.92, 12.16) f'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' nivolumab u 10.50 xhur (80 % CI: 9.10, 12.32) f'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab. Għat-tipi l-oħra kollha ta' tumuri pedjatriċi tas-CNS studjati, il-PFS medjan varja minn 1.23 sa 2.35 xhur f'pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' nivolumab u minn 1.45 sa 3.09 xhur f'pazjenti ttrattati b'nivolumab mogħti flimkien ma' ipilimumab. Ma kien hemm l-ebda rispons oġġettiv osservat fl-istudju bl-eċċezzjoni ta' pazjent wiehed b'ependimoma ttrattat b'monoterapija ta' nivolumab li kellu rispons parzjali. Ir-riżultati għal OS, PFS, u ORR osservati fl-istudju CA209908 ma jissuġġerixx benefiċċju klinikament sinifikanti fuq dak li jista' jkun mistenni f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'nivolumab f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi malinni tat-tessuti limfojdi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Sigurtà u effikaċja f'pazjenti anzjani

L-ebda differenzi ġenerali fis-sigurtà u l-effikaċja ma kienu osservati bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena). Tagħrif minn pazjenti b'SCCHN, melanoma aġġuvanti, u OC jew GEJC aġġuvanti ta' 75 sena jew aktar huwa limitat wisq biex jinstiltu konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni. Id-dejta minn pazjenti tas-cHL li għandhom 65 sena jew aktar hija wisq limitata sabiex jinstiltu konklużjonijiet minn din il-popolazzjoni. Dejta minn pazjenti b'MPM uriet rata oġhla ta' reazzjonijiet avversi serji u rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti ta' età ta' 75 sena jew aktar (68% u 33%, rispettivament) meta mqabbel mal-pazjenti kollha li rċievu nivolumab flimkien ma' ipilimumab (54% u 28%, rispettivament).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Monoterapija b'nivolumab

Il-farmakokinetika (PK) ta' nivolumab hija lineari fil-medda tad-doża ta' 0.1 sa 10 mg/kg. It-tneħħija ġeometrika medja (*clearance*, CL) u l-half-life terminali, u l-espożizzjoni medja fi stat fiss bi 3 mg/kg kull ġimagħtejn ta' nivolumab kienu 7.9 mL/h, 25.0 jum u 86.6 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament, fuq il-bażi ta' analiżi PK.

Is-CL ta' Nivolumab f'pazjenti cHL kienet madwar 32% iktar baxxa meta mqabbla ma' NSCLC. Is-CL tal-linja bażi ta' Nivolumab f'pazjenti b'melanoma aġġuvanti kienet madwar 40% iktar baxxa u s-CL fi stat fiss kienet madwar 20% iktar baxxa meta mqabbla ma' melanoma avvanzata. B'data tas-sigurtà disponibbli, dawn it-tnaqqisijiet fis-CL ma kinux klinikament sinifikanti.

Il-passaġġ metaboliku ta' nivolumab ma' ġiex ikkaratterizzat. Nivolumab huwa mistenni jiġi degradat f'peptidi żgħir u aċidi aminiċi permezz ta' passaġġi kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġena.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab

Meta nivolumab 1 mg/kg ingħata f'kombinazzjoni ma' ipilimumab 3 mg/kg, is-CL ta' nivolumab żdied b'29% u s-CL ta' ipilimumab żdied b'9 %, li ma' tqiesx bħala klinikament rilevanti. Meta nivolumab 3 mg/kg ingħata flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg, is-CL ta' nivolumab żdied b'1 % u s-CL ta' ipilimumab żdied b'1.5 %, li ma' tqiesx bħala klinikament rilevanti.

Meta jingħata f'kombinazzjoni ma' ipilimumab, is-CL ta' nivolumab żdied b'20% fil-preżenza ta' antikorpi ta' kontra nivolumab u s-CL ta' ipilimumab żdied b'5.7 % fil-preżenza ta' antikorpi ta' kontra ipilimumab. Dan it-tibdil ma' tqiesx bħala klinikament rilevanti.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija

Meta nivolumab 360 mg ingħata flimkien ma' ipilimumab 1 mg/kg kull 6 ġimgħat u ma' 2 ċikli ta' kimoterapija, is-CL ta' nivolumab naqas b'madwar 10 % u s-CL ta' ipilimumab żdied b'madwar 22 %, li ma' ġiex ikkunsidrat bħala klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Analizi PK tal-popolazzjoni ma' ssuġġerixxiet ebda differenza fis-CL ta' nivolumab fuq il-bażi ta' età, sess, razza, tip ta' tumor solidu, daqs tat-tumor, u indeboliment tal-fwied. Għalkemm l-istat tal-ECOG, ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (*glomerular filtration rate*, GFR), albumina, piż u indeboliment tal-fwied hafif, kellhom effett fuq nivolumab CL, l-effett ma' kienx klinikament notevoli.

Popolazzjoni pedjatrika

Għall-monoterapija b' nivolumab, l-esponimenti għal nivolumab f'adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg huma mistennija li jkunu kumparabbli ma' daww f'pazjenti adulti fid-doża rakkomandata. Dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem huwa rakkomandat għall-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg.

Għal nivolumab flimkien ma' ipilimumab, l-esponimenti għal nivolumab u ipilimumab fl-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq huma mistennija li jkunu kumparabbli ma' daww f'pazjenti adulti fid-doża rakkomandata.

Indeboliment tal-kliwi

L-effett tal-indeboliment tal-kliwi fuq is-CL ta' nivolumab ġie evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif ($GFR < 90$ u ≥ 60 mL/min/1.73 m²; n = 379), moderat ($GFR < 60$ u ≥ 30 mL/min/1.73 m²; n = 179), jew sever ($GFR < 30$ u ≥ 15 mL/min/1.73 m²; n = 2) meta mqabblin ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi ($GFR \geq 90$ mL/min/1.73 m²; n = 342) fl-analizijiet PK tal-popolazzjoni. Ma' nstabt ebda differenza klinikament importanti fis-CL ta' nivolumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Tagħrif minn pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi hu ristretti wisq sabiex wieħed jiġbed konklużjonijiet fuq din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

L-effett tal-indeboliment tal-fwied fuq is-CL ta' nivolumab ġie evalwat f'pazjenti b'tipi differenti ta' tumuri (NSCLC, SCLC, melanoma, RCC, SCCHN, UC, GC, u cHL) b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta' $1.0 \times$ sa $1.5 \times$ ULN jew AST > ULN kif iddefinit bl-użu tal-kriterji ta' disfunzjoni tal-fwied minn National Cancer Institute; n = 351) u f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali > $1.5 \times$ sa $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST; n = 10) meta mqabblin ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (bilirubina totali u AST $\leq$ ULN; n = 3 096) f'analizi PK tal-popolazzjoni. Ma' nstabt ebda differenza klinikament importanti fis-CL ta' nivolumab bejn pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied u funzjoni normali tal-fwied. Ġew osservati riżultati simili f'pazjenti b'HCC (indeboliment hafif tal-fwied: n = 152; indeboliment moderat tal-fwied: n = 13). Nivolumab ma' ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (bilirubina totali > $3 \times$ ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Imblokk ta' sinjalar tal-PD-L1 intwera f' mudelli murini ta' tqala li jtellef it-tolleranza għall-fetu u li jżid it-telf tal-fetu. L-effetti ta' nivolumab fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fix-xadini ġew evalwati wara li ngħataw nivolumab darbtejn fil-ġimgħa malli feġġet l-organogenezi fl-ewwel trimestru sal-ħlas, b'livelli ta' esponiment ta' 8 jew 35 darba oġġla minn dawk osservati bid-doża klinika ta' 3 mg/kg ta' nivolumab (fuq il-bażi tal-AUC). Kien hemm żieda fit-telf ta' feti u żieda fil-mortalità tal-ulied li kienu kif twieldu li kienet tiddependi skont id-doża fil-bidu tat-tielet trimestru.

L-ulied li fadal tan-nisa ttrattati b' nivolumab baqgħu jgħixu sat-terminazzjoni skedata, mingħajr ebda sinjal kliniku, alterazzjoni fl-iżvilupp normali, effetti fuq il-piż tal-organi, jew bidla grossa u mikroskopika fil-patoloġija marbutin mal-trattament. Ir-riżultati għall-indicijiet tat-tkabbir, kif ukoll il-parametri tal-patoloġija teratoġenika, tan-newroloġija marbuta mal-imġiba, immunoloġika u klinika matul il-perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid kienu paragonabbli mal-grupp tal-kontroll. Madankollu, abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, l-espożizzjoni fetali għal nivolumab tista' żżid ir-riskju li jiġu żviluppati disturbi relatati mas-sistema immuni jew li jinbidlu r-risponsi immunitarji normali u disturbi relatati mas-sistema immuni ġew irrapportati fi ġrieden żgħar b'PD-1.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b' nivolumab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate dihydrate
Sodium chloride
Mannitol (E421)
Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid)
Polysorbate 80 (E433)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. OPDIVO ma għandux jiġi infuż fl-istess ħin fl-istess linja ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Wara li tithejja l-infuzjoni

L-istabilità kimika u fizika waqt l-użu mill-hin tal-preparazzjoni ntweriet kif ġej (il-hinijiet huma inklussivi tal-perjodu ta' amministrazzjoni):

Preparazzjoni tal-infuzjoni	Stabilità kimika u fizika waqt l-użu	
	Hżin f'2°C sa 8°C protetta mid-dawl	Hżin f'temperatura ambjentali ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) u dawl tal-kamra
Mhux dilwita jew dilwita ma' soluzzjoni għal injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%)	30 jum	24 siegħa (ta' total ta' 30 jum hżin)
Dilwita ma' 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukkożju	7 ijiem	8 sigħat (ta' total ta' 7 ijiem hżin)

Minn perspettiva mikrobijologika, is-soluzzjoni għal infużjoni mhejjija, ikun xi jkun id-dilwent, għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-hinijiet ta' hżin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 7 ijiem f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat (mit-total 7 ijiem ta' hżin) f'temperatura ambjentali ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Għandu jiġi żgurat l-immaniġġjar aseptiku matul il-preparazzjoni tal-infużjoni (ara sezzjoni 6.6).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ambjentali kkontrollata sa 25°C b'dawl fil-kamra sa massimu ta' 48 siegħa.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-preparazzjoni tal-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

4 mL konċentrat f'kunnett tal-10 mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill blu skur li jinqala' mis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

10 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-10 mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill griż li jinqala' bis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

12-il mL ta' konċentrat f'kunnett tal-25 mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill blu li jinqala' bis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

24 mL ta' konċentrat f'kunnett tal-25 mL (hġieġ tat-Tip I) b'tapp (lasktu tal-butyl miksi) u sigill aħmar matt li jinqala' bis-seba' (aluminju). Daqs tal-pakkett ta' 1 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġjar ieħor

It-thejjija għandha ssir minn persunal imħarreg skont ir-regoli tal-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Preparazzjoni u amministrazzjoni

Kalkolu tad-doża

Jista' jkun hemm bżonn ta' iktar minn kunjett wieħed ta' konċentrat ta' OPDIVO sabiex tingħata d-doża shiħa lill-pazjent.

Monoterapija b' nivolumab

Id-doża preskritta għall-pazjent adult hija ta' 240 mg jew 480 mg mogħtija irrispettivament mill-piż tal-ġisem skont l-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Melanoma (trattament avanzat jew aġġuvanti) fl-adolessenti. Id-doża ordnata għall-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu tal-inqas 50 kg hija ta' 240 mg jew 480 mg. Għall-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg, id-doża ordnata tingħata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkola d-doża shiħa li trid tingħata.

- Id-doża totali ta' nivolumab f' mg = il-piż tal-pazjent f' kg × id-doża ordnata f' mg/kg.
- Il-volum tal-konċentrat ta' OPDIVO biex tithejja d-doża (mL) = id-doża totali ta' nivolumab f' mg, diviża b' 10 (il-qawwa tal-konċentrat ta' OPDIVO hija ta' 10 mg/mL).

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab

Id-doża ordnata għall-pazjent tingħata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkola d-doża shiħa li trid tingħata (jekk jogħġbok ara hawn fuq).

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'MPM

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'kanċer kolorettali avanzat

Id-doża preskritta għall-pazjent tista' tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem (3 mg/kg) jew tista' tkun ta' 240 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f'OSCC

Id-doża preskritta għall-pazjent tista' tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem (3 mg/kg) jew 360 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f'NSCLC li jista' jitneħħa

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f'OSCC

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 240 mg jew 480 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f'adenokarċinoma gastrika, GEJ jew esofagali

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg jew 240 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' cabozantinib

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' nivolumab 240 mg jew 480 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Hejji l-infuzjoni

Aghmel ċert/a li tiżgura ġestjoni asettika meta tkun qed thejji l-infuzjoni.

OPDIVO jista' jintuża għall-ġhoti ġol-vina:

- mingħajr dilwizzjoni, wara trasferiment f'kontenitur tal-infuzjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew
- wara dilwizzjoni skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:
 - il-konċentrazzjoni tal-infuzjoni finali għandha tvarja bejn 1 u 10 mg/mL
 - il-volum totali tal-infuzjoni m'għandux jaqbeż 160 mL. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg, il-volum totali tal-infuzjoni m'għandux jaqbeż 4 mL għal kull kilogramma tal-piż tal-pazjent.

Il-konċentrat ta' OPDIVO jista' jiġi dilwit b':

- sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni; jew
- 50 mg/mL (5%) soluzzjoni tal-glukożju għal injezzjoni.

STADJU 1

- Spezzjona l-konċentrat ta' OPDIVO għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwad il-kunjett. Il-konċentrat ta' OPDIVO huwa likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni hija mċajpra, fiha sfumar tal-kulur, jew fiha l-frak ħlief għal ftit frak trasluċidu għal abjad.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' OPDIVO billi tuża siringa sterili xierqa.

STADJU 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat fi flixkun tal-ħġieġ, evakwat u sterili jew f'kontenitur intravenuż (PVC jew poliolefina).
- Jekk applikabbli, halltu mal-volum meħtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju. Għal preparazzjoni aktar faċli, il-konċentrat jista' jiġi trasferit ukoll go borża mimlija għal-lest li jkun fiha l-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose ta' 50 mg/mL (5%).
- Hawwad l-infużjoni bil-galbu b'rotazzjoni manwali. Thawdux.

L-ġħoti

L-infużjoni ta' OPDIVO ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Agħti l-infużjoni ta' OPDIVO ġol-vina fuq 30 jew 60 minuta skont id-doża.

L-infużjoni ta' OPDIVO ma għandhiex tiġi infuża fl-istess ħin fl-istess linja tal-vina ma' sustanzi oħrajn. Uża linja ta' infużjoni separata għall-infużjoni.

Uża sett tal-infużjoni u filtru fl-istess pajp, sterili, li ma jtellax id-deni fejn ftit li xejn jillega l-proteini (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' OPDIVO hija kompatibbli ma' kontenituri tal-PVC u polyolefin, fliexken tal-ħġieġ, settijiet tal-infużjoni tal-PVC, u filtri fil-pajp b'riti tal-polyethersulfone b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Wara l-ġħoti tad-doża ta' nivolumab, naddaf il-pajp tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukożju.

Rimi

Ma għandekx taħzen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Ġunju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn OPDIVO jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti fil-qasam mediku kollha u pazjenti/persuni li jiehdu ħsieb il-pazjent li huma mistennija li jippreskrivu u jużaw OPDIVO, għandu jkollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-kard ta' allert għall-pazjent.

- **Il-kard ta' allert għall-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
- It-trattament b'OPDIVO jista' jżid ir-riskju ta':
 - o Pnewmonite relatata mal-immunità
 - o Kolite relatata mal-immunità
 - o Epatite relatata mal-immunità
 - o Nefrite u diżfunzjoni tal-kliwi relatati mal-immunità
 - o Endokrinopatiji relatati mal-immunità
 - o Reazzjonijiet avversi tal-ġilda relatati mal-immunità
 - o Reazzjonijiet avversi oħra relatati mal-immunità
- Sinjali u sintomi tat-thassib dwar is-sigurtà u meta wiehed għandu jfittex attenzjoni minn Professjonist fil-qasam mediku.
- Dettalji ta' kuntatt għall-persuna li tippreskrivi OPDIVO
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
1. Studju tal-effikaċja ta' wara t-tqegħid fis-suq (PAES): Sabiex tkompli tiġi ċċarata l-kontribuzzjoni ta' ipilimumab għall-effikaċja u għat-tossicità tar-reġimen ta' kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab, il-MAH għandu jwettaq u jippreżenta r-riżultati ta' studju kliniku każwali li jqabbel l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni ta' nivolumab u ipilimumab ma' monoterapija ta' nivolumab f'pazjenti adulti b'karċinoma taċ-ċellola tal-kliwi avvanzata b'riskju intermedju/baxx li ma kinux ingħataw trattament preċedenti u bi spettu xieraq tal-livelli ta' espressjoni ta' PD-L1. Dan l-istudju għandu jsir skont protokoll miftiehem.	Sat-28 ta' Frar 2026
2. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' nivolumab bħala trattament aġġuvanti ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-ġunzjoni esofagali jew gastroesofagali, l-MAH għandu jissottometti d-dejta tal-OS mit-tieni analiżi interim u l-analiżi finali tal-OS tal-istudju ta' Fażi III CA209577.	Sat-30 ta' Ġunju 2025
3. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' nivolumab bħala trattament neoaġġuvanti tal-adulti b'kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar, l-MAH għandu jissottometti d-data tal-OS mill-analiżi finali tal-OS tal-istudju ta' Fażi 3 CA209816.	Sat-30 ta' Ġunju 2025
4. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' nivolumab bħala trattament aġġuvanti ta' adulti b'karċinoma tal-passaġġ tal-awrina li tinvađi l-muskoli, l-MAH għandu jissottometti d-dejta tal-OS mit-2ni AI u l-analiżi finali tal-OS tal-istudju ta' Fażi 3 CA209274 fil-popolazzjoni b'PD-L1 $\geq$ 1%.	Sal-31 ta' Diċembru 2027
5. Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja ta' nivolumab bħala trattament aġġuvanti ta' adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b'melanoma ta' stadju IIB jew IIC, l-MAH għandu jissottometti d-data tal-OS mill-ewwel analiżi interim tal-OS tal-istudju ta' Fażi III CA20976K.	Sal-31 ta' Marzu 2029

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-IMBALLAĠĠ ESTERN

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OPDIVO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
nivolumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL konċentrat fih 10 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 4 mL fih 40 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 10 mL fih 100 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 12-il mL fih 120 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 24 mL fih 240 mg nivolumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium citrate dihydrate, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80 (E433), sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni.

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL
120 mg/12 mL
240 mg/24 mL

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu gol-vina.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1014/001 kunjett tal-40 mg
EU/1/15/1014/002 kunjett tal-100 mg
EU/1/15/1014/003 kunjett tal-240 mg
EU/1/15/1014/004 kunjett tal-120 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

OPDIVO 10 mg/mL konċentrat sterili
nivolumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL konċentrat fih 10 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 12-il mL fih 120 mg nivolumab.
Kull kunjett ta' 24 mL fih 240 mg nivolumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium citrate dihydrate, sodium chloride, mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80 (E433), sodium hydroxide, hydrochloric acid, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat sterili

120 mg/12 mL
240 mg/24 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vina.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1014/003 kunjett tal-240 mg
EU/1/15/1014/004 kunjett tal-120 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

OPDIVO 10 mg/mL konċentrat sterili
nivolumab
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ta' darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/4 mL
100 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

OPDIVO 10 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni nivolumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-kard ta' twissija miegħek matul il-trattament.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum OPDIVO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża OPDIVO
3. Kif għandek tuża OPDIVO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen OPDIVO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum OPDIVO u għalxiex jintuża

OPDIVO hu mediċina li jintuża għat-trattament ta':

- melanoma avanzata (tip ta' kanċer tal-ġilda) fl-adulti u fl-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq
- melanoma wara risezzjoni kompluta fl-adulti u fl-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq (trattament wara kirurġija hija msejja terapija aġġuvanti)
- kanċer avanzat tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (tip ta' kanċer tal-pulmun) fl-adulti
- kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar (tip ta' kanċer tal-pulmun) qabel it-tneħħija f'adulti (it-trattament qabel il-kirurġija jissejja terapija neo-aġġuvanti)
- mesoteljoma plewrali malinna (tip ta' kanċer li jaffettwa l-kisja tal-pulmun) fl-adulti
- karċinoma taċ-ċelloli tal-kliwi avanzata (kanċer tal-kliwi avanzat) fl-adulti
- limfoma ta' Hodgkin klassika li reġgħet tfaċċat wara jew li ma rrispondietx għat-terapija minn qabel, inkluż trapjant awtologu ta' ċelluli staminali (trapjant taċ-ċelluli li jipproduċu d-demem tiegħek stess) fl-adulti
- kanċer avanzat tar-ras u tal-ġhonq fl-adulti
- karċinoma tal-apparat tal-awrina avanzata (kanċer tal-bużżieqa tal-awrina u tal-apparat tal-awrina) fl-adulti.
- karċinoma tal-apparat tal-awrina wara risezzjoni shiħa fl-adulti
- kanċer kolorettali avanzat (kanċer tal-kolon jew tar-rektum) fl-adulti
- kanċer tal-esofagu avanzat (kanċer tal-kanal tal-ikel) fl-adulti
- kanċer tal-ġunzjoni esofagali (kanal tal-ikel) jew gastroesofagali b'marda patoloġika residwa wara kimoradjazzjoni segwita minn kirurġija fl-adulti
- adenokarċinoma avanzata gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali (kanċer tal-istonku jew tal-kanal tal-ikel) fl-adulti
- karċinoma epatoċellulari li ma tistax titneħħa jew avanzata (kanċer tal-fwied) fl-adulti.

Hu fih is-sustanza attiva nivolumab, li hija antikorp monoklonali, tip ta' proteina mfassla apposta biex tagħraf u tehel ma' sustanza fil-mira speċifika li tinsab fil-ġisem.

Nivolumab jehel ma' proteina fil-mira msejja riċettur programmat tal-mewt-1 (*programmed death-1*, PD-1) li tista titfi l-attività ta' ċelloli T (tip ta' ċelloli tad-demem bojod li jiffurmaw parti mis-sistema immuni, id-difiża naturali tal-ġisem). Bit-twaħħil ma' PD-1, nivolumab jimblokka l-azzjoni tiegħu u jipprevjeni milli jitfi ċ-ċelluli T. Dan jgħin iżid l-attività kontra ċelloli tal-melanoma, tal-kanċer tal-

pulmun, tal-kliewi, tal-limfojdi, tar-ras u tal-ghonq, tal-bużżieqa tal-awrina, tal-kolon, tar-rektum, tal-istonku, esofagali jew tal-ġunzjoni gastroesofagali.

OPDIVO jista' jinghata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer. Huwa importanti li inti taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-medicini l-oħra. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża OPDIVO

M'għandekx tinghata OPDIVO

- jekk inti **allergiku** għal nivolumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6 "Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra"). **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk ikollok xi dubju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża OPDIVO, peress li jista' jikkaguna:

- **Problemi bil-qalb tiegħek** bħal bidla fir-ritmu jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb jew ritmu tal-qalb anormali.
- **Problemi bil-pulmuni tiegħek** bħal diffikultajiet biex tieħu n-nifs, jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmuni (pulmonite jew marda interstizjali tal-pulmun).
- **Dijarea** (ippurgar mahlul, laxk jew artab) jew xi sintomu ta' **infjammazzjoni tal-imsaren** (kolite), bħal uġiġh fl-istonku u mukus jew demm fl-ippurgar.
- **Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)**. Is-sinjali u s-sintomi ta' epatite jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, għajnejn jew ġilda li jisfaru (suffeja), uġiġh fil-ġenb tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek, jew gheja.
- **Infjammazzjoni jew problemi bil-kliewi tiegħek**. Sinjali u sintomi jistgħu jinkludu testijiet tal-funzjoni tal-kliewi mhux normali jew tnaqqis fil-volum ta' awrina.
- **Problemi bil-glandoli tiegħek li jipproduċu ormoni** (li jinkludu l-pitwitarja, il-glandoli tat-tirojda, il-paratirojda u adrenali) li jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu dawn il-glandoli. Is-sinjali u s-sintomi li l-glandoli tiegħek mhumix qed jaħdmu kif suppost jistgħu jinkludu gheja (gheja kbira), bidla fil-piż jew uġiġh ta' ras, tnaqqis fil-livelli tal-kalcju fid-demm u disturbji fil-vista.
- **Dijabete** inkluża problema serja li kultant tkun ta' theddida għall-ħajja minħabba aċidu fid-demm li jiġi prodott mid-dijabete (ketoaċidożi diabetika). Is-sintomi jistgħu jinkludu li thossok aktar bil-ġuħ jew bil-ġatx mis-soltu, li jkollok bżonn tgħaddi l-awrina aktar regolari, li tiflew il-piż, li thossok għajjen jew li ssib diffikultà biex taħseb b'mod ċar, nifs b'riħa helwa jew ta' frott, toġhma helwa jew metallika f'haġek, jew riħa differenti tal-awrina jew tal-ġharaq tiegħek, li thossok ma tiflaħx jew li taqla', uġiġh fl-istonku, u teħid ta' nifs fil-fond jew rapidu.
- **Infjammazzjoni tal-ġilda** li tista' twassal għal reazzjoni tal-ġilda severa (magħrufa bħala nekrolozi epidermali tossika u s-sindrome ta' Stevens-Johnson). Is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni tal-ġilda severa jistgħu jinkludu raxx, haġk, u tqaxxir tal-ġilda (possibbilment fatali).
- **Infjammazzjoni tal-muskoli** bħal mijokardite (infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb), mijozite (infjammazzjoni tal-muskoli) u rabdomijolozi (ebusija fil-muskoli u l-ġogi, spażmi fil-muskoli). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu wġiġh fil-muskoli, ebusija, dghufija, uġiġh fis-sider, jew gheja severa.
- **Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu.**
- **Marda ta' graft versus host.**
- **Limfoistjoċitozi emofagoċitika**. Marda rari li fiha s-sistema immunitarja tagħna tagħmel wisq ċelloli li s-soltu jkunu normali li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejhu istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-limfonodu, problemi bit-teħid tan-nifs, titbenġel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi tal-qalb.

Għarraf lit-tabib minnufih jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sinjali jew sintomi jew jekk imorru għall-aġar. **Tippruvax tittratta s-sintomi tiegħek b'medicini oħrajn minn jeddek.** It-tabib tiegħek jista'

- jagħtik medicini oħra sabiex jiġu evitati kumplikazzjonijiet u jonqsu s-sintomi tiegħek,

- jinterrompi d-doża li jmissek ta' OPDIVO,
- jew iwaqqaf il-trattament tiegħek b'OPDIVO għal kollox.

Jekk jogħġbok kun af li kultant dawn is-sinjali u s-sintomi **jfegġu tard**, u jistgħu jiżviluppaw ġimghat jew xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Qabel il-trattament, it-tabib tiegħek ser jikkontrolla s-saħħa ġenerali tiegħek. Ser isirulek **testijiet tad-demem** waqt li jkun għadejj it-trattament wkoll.

Ivverifika mat-tabib jew mal-infirmier tiegħek qabel tinghata OPDIVO jekk:

- għandek **marda awtoimmuni** (kundizzjoni li fiha l-ġisem jattakka ċ-ċelloli tiegħu stess);
- għandek **melanoma tal-ġajjn**;
- qabel inghatajt ipilimumab, medicina oħra għal trattament tal-melanoma, u esperjenzajt **effetti sekondarji serji** minhabba dik il-medicina;
- qalulek li l-**kanċer tiegħek infirex għal mohħok**;
- għandek xi storja ta' **infjammazzjoni tal-pulmuni**;
- kont qed tiehu **medicini biex tazzan is-sistema immuni tiegħek**.

OPDIVO jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek. Jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet ta' ġismek. Ir-riskju tiegħek ta' dawn l-effetti sekondarji jista' jkun ogħla jekk diġà għandek marda awtoimmuni (kundizzjoni fejn il-ġisem jattakka ċ-ċelluli tiegħu stess). Jista' jkollok ukoll aggravar aktar frekwenti tal-marda awtoimmuni tiegħek, li fil-maġġoranza tal-każijiet ikun hafif.

Kumplikazzjonijiet ta' trapjant ta' ċelloli staminali li jużaw ċelloli staminali ta' donaturi (alloġeniċi) wara l-trattament b'OPDIVO. Dawn il-kumplikazzjonijiet jistgħu jkun severi u jistgħu jwasslu għal mewt. Il-professjonist fil-qasam tat-trattament tas-saħħa tiegħek ser jissorveljak għal sinjali ta' kumplikazzjonijiet jekk għandek trapjant alloġeniku ta' ċelloli staminali.

Tfal u adolexxenti

OPDIVO ma għandux jintuża fit-tfal u l-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena minbarra għal adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b'melanoma.

Medicini oħra u OPDIVO

Qabel ma tinghata OPDIVO, għid lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu xi medicini li jrażżnu s-sistema immuni tiegħek, bħal kortikosteroidi, peress li dawn il-medicini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' OPDIVO. Madankollu, ladarba tinghata l-trattament b'OPDIVO, it-tabib tiegħek jista' jagħtik kortikosteroidi biex inaqqas xi effetti sekondarji possibbli li jista' jkollok matul il-trattament tiegħek u dan mhux se jkollu impatt fuq l-effett tal-medicina.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, jew hadt dan l-aħħar xi medicini oħrajn. **Ma għandek tiehu ebda medicina oħra** matul il-trattament tiegħek mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew taħseb li tista tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija, jew qed tredda', **għarraf lit-tabib tiegħek**.

Tużax OPDIVO jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx tagħmel dan b'mod speċifiku. L-effetti ta' OPDIVO f'nisa tqal mhumix magħrufin, iżda huwa possibbli li s-sustanza attiva, nivolumab, tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

- Trid tuża **kontraċezzjoni effettiva** filwaqt li tkun qed tinghata trattament b'OPDIVO u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' OPDIVO, jekk inti mara li jista' jkollok it-tfal.
- Jekk tohroġ tqila waqt li tkun qed tuża OPDIVO **kellem lit-tabib tiegħek**.

Mhuwix magħruf jekk OPDIVO jidholx fil-ħalib tas-sider. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li tkun qed terda'. **Staqsijiet lit-tabib tiegħek** jekk tistax tredda' matul jew wara l-trattament b'OPDIVO.

Sewqan u thaddim ta' magni

OPDIVO jew OPDIVO flimkien ma' ipilimumab jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni; madankollu, aghmel dawn l-attivitatijiet bil-galbu sakemm taċċerta ruħek li OPDIVO ma jaffettwaxx hażin.

OPDIVO fih is-sodium

Kellem lit-tabib tieghek jekk qiegħed/qiegħda fuq dieta ta' ftit sodium (ftit melħ) qabel tingħata OPDIVO. Din il-mediċina fiha 2.5 mg sodium (komponent prinċipali fil- melħ tal-ikel) f'kull mL ta' konċentrat. OPDIVO fih 10 mg sodium f'kull kunjett ta' 4 mL, 25 mg sodium f'kull kunjett ta' 10 mL, 30 mg sodium f'kull kunjett ta' 12-il mL jew 60 mg sodium f'kull kunjett ta' 24 mL, ekwivalenti għal 0.5%, 1.25 %, 1.5 % jew 3 % rispettivament tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

Issib ukoll il-messaġġi ewlenin minn dan il-fuljett ta' tagħrif fil-kard ta' twissija għall-pazjent li ngħatajt mit-tabib tieghek. Huwa importanti li żżomm din il-kard ta' twissija tal-pazjent u li turiha lis-sieħeb/sieħba tieghek jew lil dawk li jipprovdu l-trattament.

3. Kif għandek tuża OPDIVO

Kemm jingħata OPDIVO

Meta OPDIVO jingħata waħdu, id-doża rakkomandata hija ta' jew 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg mogħtija kull 4 ġimghat skont l-indikazzjoni.

Meta OPDIVO jingħata waħdu, għat-trattament ta' kanċer tal-ġilda fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg, id-doża rakkomandata hija jew 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg mogħtija kull 4 ġimghat. Għal adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg, id-doża rakkomandata hija jew 3 mg nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek mogħtija kull ġimagħtejn jew 6 mg nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek mogħtija kull 4 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' kanċer tal-ġilda fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 1 mg ta' nivolumab għal kull kilogramm tal-piż ta' ġismek għall-ewwel 4 dożi (fażi kombinatorja). Minn hemm 'il quddiem id-doża rakkomandata ta' OPDIVO (il-faży b'agent waħdien) hija ta' 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg mogħtija kull 4 ġimghat fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu tal-inqas 50 kg jew 3 mg nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek mogħtija kull ġimagħtejn jew 6 mg nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek mogħtija kull 4 ġimghat għal adolessenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' kanċer tal-kliewi avvanzat, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 3 mg ta' nivolumab għal kull kilogramm tal-piż ta' ġismek għall-ewwel 4 dożi (faży kombinatorja). Minn hemm 'il quddiem, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg mogħtija kull 4 ġimghat (faży b'sustanza waħda).

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għat-trattament ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum avvanzat, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 3 mg ta' nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek jew 240 mg għall-ewwel 4 dożi (faży kombinata) skont it-trattament tieghek. Wara dan, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 240 mg jew 480 mg kull 4 ġimghat li tingħata kull ġimagħtejn (faży b'sustanza waħda) skont it-trattament tieghek.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' mesoteljoma plewrali malinna, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 360 mg kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' kanċer esofagali avvanzat, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 3 mg ta' nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek kull ġimagħtejn jew 360 mg kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għat-trattament ta' kanċer tal-fwied li ma jistax jitneħħa jew avvanzat, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 1 mg ta' nivolumab għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tieghek sa mhux aktar minn 4 dożi (faży kombinatorja) skont it-

trattament tiegħek. Wara dan, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 240 mg mogħtija kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimghat (fażi b'sustanza waħda) skont it-trattament tiegħek.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għat-trattament neoagġuvanti ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 360 mg kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għal trattament ta' kanċer esofagali avvanzat, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 240 mg kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoetrapija għat-trattament ta' adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali avvanzata, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 360 mg kull 3 ġimghat jew 240 mg kull ġimagħtejn.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija 360 mg nivolumab kull 3 ġimghat għal sa 6 ċikli segwita minn monoterapija b'nivolumab mogħtija ġol-vini jew b'240 mg kull ġimagħtejn **jew** b'480 mg kull 4 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija għal trattament ta' kanċer avvanzat tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 360 mg kull 3 ġimghat. Wara t-tlestija ta' 2 ċikli ta' kimoterapija, OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 360 mg kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' cabozantinib għal trattament ta' kanċer avvanzat tal-kliewi, id-doża rakkomandata ta' OPDIVO hija ta' 240 mg li tingħata kull ġimagħtejn jew 480 mg li tingħata kull 4 ġimghat.

Skont id-doża tiegħek, l-ammont xieraq ta' OPDIVO ser jiġi dilwit ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-injezzjoni qabel ma jintuża. Jista' jkun hemm il-bżonn ta' aktar minn kunjett wieħed ta' OPVIDO biex tinkiseb id-doża meħtieġa.

Kif jingħata OPDIVO

Ser tingħata l-trattament b'OPDIVO fi sptar jew klinika, taħt is-superviżjoni ta' tabib bl-esperjenza.

OPDIVO ser jingħatalek bħala infużjoni (bi dripp) ġo vina (b'mod intravenuż) tul perjodu ta' 30 jew 60 minuta, kull ġimagħtejn jew 4 ġimghat, skont id-doża li tkun qed tircievi. It-tabib tiegħek ser jibqa' jagħtik OPDIVO sakemm tibqa' tibbenefika minnu jew sakemm ma tibqax tittollera l-trattament.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' kanċer tal-ġilda, tal-kliewi avvanzat, tal-kolon jew tar-rektum avvanzat, jew ta' kanċer tal-fwied li ma jistax jitneħħa jew avvanzat inti se tingħata infużjoni tul il-perjodu ta' 30 minuta, kull 3 ġimghat sa mhux aktar minn erba' doži (fażi kombinatorja) skont it-trattament tiegħek. Minn hemm 'il quddiem inti se tingħata infużjoni tul il-perjodu ta' 30 jew 60 minuta kull ġimagħtejn jew 4 ġimghat, skont id-doża li tkun qed tircievi (fażi b'sustanza waħda).

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' mesoteljoma plewrali malinna, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta, kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab għal trattament ta' kanċer esofagali avvanzat, tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, kull ġimagħtejn jew 3 ġimghat, skont id-doża li qed tircievi.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għat-trattament neoagġuvanti ta' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar, inti tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għal trattament ta' kanċer esofagali avvanzat, tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, kull ġimagħtejn jew 4 ġimghat, skont id-doża li qed tirċievi.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali avvanzata, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimghat jew kull ġimagħtejn, skont id-doża li tkun qed tirċievi.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' kimoterapija għat-trattament ta' karċinoma tal-apparat tal-awrina, tingħata infużjoni fuq perjodu ta' 30 minuta, kull ġimagħtejn, 3 ġimghat jew 4 ġimghat, skont id-doża li qed tirċievi.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija għal trattament ta' kanċer avvanzat tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta, kull 3 ġimghat.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' cabozantinib, inti se tingħata infużjoni għal perjodu ta' 30 minuta jew 60 minuta, kull ġimagħtejn jew 4 ġimghat, skont id-doża li tkun qed tirċievi.

Jekk tinsa tiehu doża ta' OPDIVO

Huwa ferm importanti li tmur għall-appuntamenti kollha tiegħek biex tirċievi OPDIVO. Jekk titlef appuntament, staqsi lit-tabib tiegħek sabiex tiskeda d-doża li jmissek.

Jekk tiegħaf tuża OPDIVO

Jekk twaqqaf il-trattament tiegħek jista' jispicċa l-effett tal-medicina. Twaqqafx il-trattament b'OPDIVO sakemm ma tkunx iddiskutejt dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar il-trattament tiegħek jew dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

Meta OPDIVO jingħata flimkien ma' medicini oħra kontra l-kanċer, inti l-ewwel se tingħata OPDIVO u warajh il-medicina l-oħra.

Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-medicini l-oħra sabiex tifhem l-użu ta' dawn il-medicini. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwarhom, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek u ser jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament tiegħek.

Oqgħod attent għal sintomi importanti ta' infjammazzjoni. OPDIVO jaġixxi fuq is-sistema immuni tiegħek u jista' jikkawża infjammazzjoni f'partijiet tal-ġisem tiegħek. L-infjammazzjoni tista' tikkawża ħsara serja lill-ġisem tiegħek u xi kondizzjonijiet infjammatorji jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja u jehtieġu trattament jew it-twaqqif ta' OPDIVO.

B'OPDIVO wahdu ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- Infjezzjonijiet fl-apparat respiratorju superjuri
- Tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demem (li jgħorru l-ossiġnu), ċelloli bojod tad-demem (li huma importanti biex jiġġieldu l-infjezzjonijiet) jew plejtlits (ċelloli li jgħinu lid-demem jagħqad)
- Tnaqqis fl-aptit, livelli taz-zokkor fid-demem għoljin (iperglicemija)
- Uġiġħ ta' ras
- Qtuġħ ta' nifs (dispnea), sogħla
- Dijarea (ippurgar maħlul, laxx jew artab), rimettar, dardir, uġiġħ fl-istonku, stitikezza

- Raxx fuq il-ġilda xi kultant b'infafet, ħakk
- Uġiġh fil-muskoli, l-ġhadam (uġiġh muskoluskelettriku) u l-ġogi (artralġja)
- Thoss gheja jew dgħufija, deni

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- Infezzjoni serja tal-pulmun (pulmonite), bronkite
- Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-medicina, reazzjoni allergika (inkluż reazzjoni allergika ta' periklu għall-ħajja)
- Glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (li tista' tikkaguna gheja jew zieda fil-piż), glandola tat-tirojde attiva żżejjed (li tista' tikkaguna rata tal-qalb mġhaġġla, ħruġ ta' ġharaq u telf ta' piż), nefha tal-glandola tat-tirojde
- Deidrazzjoni, tnaqqis fil-piż tal-ġisem, livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija)
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkaguna tnefnim, dgħufija, tingiż jew uġiġh ta' ħruq tad-dirghajn u r-riġlejn), sturdament
- Vista mċajpra, għajnejn xotti
- Żieda fir-rata ta' tahbit tal-qalb, ritmu tal-qalb mhux normali
- Pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni)
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà fit-teħid tan-nifs), fluwidu madwar il-pulmun
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), ulċeri tal-ħalq u infafet tad-deni (stomatite), ħalq xott
- Bidla tal-kulur tal-ġilda bl-irqajja' (vitiligo), ġilda xotta, ħmura tal-ġilda, telf ta' xagħar jew ix-xagħar jehfief b'mod mhux normali
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- Falliment ta' kilwa (inkluż telf f'daqqa tal-funzjoni tal-kliwi)
- Uġiġh, uġiġh fis-sider, edema (nefha)

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- Żieda f'xi ċelloli bojod tad-demm
- Mard kroniku assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'diversi organi u tessuti, l-aktar komuni fil-pulmun (sarkojdożi)
- Tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliwi), attività baxxa fil-funzjoni tal-glandola pitwitarja (ipopitwitarizmu) jew infjammazzjoni (hypophysitis) tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ, dijabete
- Żieda fil-livelli tal-aċidu tad-demm (aċidożi metabolika)
- Ħsara lin-nervaturi li tikkawża tnefnim u dgħufija (polinewropatija), infjammazzjoni tan-nervituri kkawżata mill-ġisem li jattakka lilu nnifsu, li tikkawża tnefnim, dgħufija, tingiż u wġiġh ta' ħruq (newropatija awtoimmuni)
- Infjammazzjoni tal-għajnejn (li tikkawża wġiġh u ħmura)
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb, infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb u akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (disturbi perikardjali), bidliet fir-ritmu jew ir-rata tat-tahbit tal-qalb
- Fluwidu fil-pulmun
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite), imblukkar tal-passaġġi biljari (kolestasi)
- Marda tal-ġilda bi rqajja ħoxnin ta' ġilda ħamranija, ħafna drabi bi qxur kulur il-fidda (psorjasi), kundizzjoni tal-ġilda tal-wiċċ fejn l-imnieher u ħaddejn ikunu ħomor b'mod mhux tas-soltu (rosaceja), kundizzjoni severa tal-ġilda li tikkawża ponot ħomor, ħafna drabi bil-ħakk, simili għar-raxx tal-ħosba, li jibdw fuq ir-riġlejn u xi drabi fuq il-wiċċ u l-bqija tal-ġisem (eritema multiforme), ħorriqija (raxx bil-ħakk u hotob)
- Infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġiġh jew ebusija (polymyalgia rheumatica)

Rari (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 1 000):

- Infjammazzjoni mhux infettiva, temporanja u reversibbli tal-membrani protettivi ta' madwar il-moħħ u s-sinsla tad-dahar (meningite asettika)
- Marda li tikkawża l-infjammazzjoni jew it-twessigh ta' glandoli limfatiċi (limfadenite Kikuchi)
- Aċidu fid-demm prodott mid-dijabete (ketoaċidożi diabetika), tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tal-paratirojde

- Infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġh, dgħufija u paralizi fl-estrematajiet (sindromu ta' Guillain-Barré), telf tar-rita protettiva madwar in-nervituri (demajelinazzjoni), kundizzjoni fejn il-muskoli jiddagħġfu u jgħejjew faċilment (sindromu mijasteniku), infjammazzjoni tal-moħħ
- Infjammazzjoni tan-nerv ottiku li tista' tikkawża telf shiħ jew parzjali tal-vista (newrite ottika)
- Marda infjammatorja tal-vini/arterji
- Ulċera tal-intestini ż-żgħar
- Tqaxxir sever u possibbilment fatali tal-ġilda (nekroliżi epidermali tossika jew sindrome ta' Stevens-Johnson)
- Marda fejn is-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jagħmlu l-umdità għall-ġisem, bħad-dmugħ u l-bżieq (sindromu ta' Sjogren), uġiġh fil-muskoli, sensittività jew dgħufija fil-muskoli, mhux ikkawżati mill-eżerċizzju (mijopatija), infjammazzjoni tal-muskoli (mijożite), ebusija fil-muskoli u l-ġogi, spażmu fil-muskoli (rabdomijoliżi)
- Infjammazzjoni tal-kilwa, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina, sinjali u sintomi jistgħu jinkludu awrina frekwenti u/jew bl-uġiġh, heġġa biex tgħaddi l-awrina, demm fl-awrina, uġiġh jew pressjoni fl-addome t'isfel
- Nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinale)
- Marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

Effetti sekondarji oħrajn li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kondizzjoni fejn is-sistema immuni tipproduċi wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet-li jissejġu istjoċiti u limfoċiti li tista' tikkawża diversi sintomi (tissejjaħ limfoistjoċitozi emofagoċitika)
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu
- Grupp ta' kumplikazzjonijiet metabolici li seħħew wara trattament għall-kanċer ikkaratterizzati minn livelli għoljin ta' potassju u fosfati fid-demm, u minn livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumor)
- Disturb infjammatorju (wisq probabbli ta' oriġini awtoimmuni) li jaffettwa l-għajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali (is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada)
- Uġiġh, tneħħim, tingiż, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew fil-musrana li jinkludu l-bżonn li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tgħaddi l-awrina u stitikezza (majelite/majelite trasversali)
- Tibdilet f'xi parti tal-ġilda u/jew il-parti ġenitali li jkun assoċjati ma' tnixxif, traqqiq, ħakk u wġiġh (sklerożus tal-lichen jew disturbi oħra tal-lichen)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrapportati **b'OPDIVO mogħti flimkien ma' mediċini oħra kontra l-kanċer** (il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji tista' tvarja bil-kombinazzjoni tal-mediċini kontra l-kanċer li wieħed jirċievi):

Komuni hafna (jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs
- Tnaqqis fl-ammont ta' ċelloli ħomor tad-demm (li jgħorru l-ossiġnu), ċelloli bojod tad-demm (li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet) jew plejtlits (ċelloli li jgħinu lid-demm jagħqad)
- Glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (li tista' tikkawża għajja jew żieda fil-piż), glandola tat-tirojde attiva żżejjed (li tista' tikkawża rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla, għaraq u telf fil-piż)
- Nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-piż tal-ġisem, livelli mnaqqsa ta' albumina fid-demm, livelli taz-zokkor fid-demm għoljin (ipergliċemija) jew baxxi (ipogliċemija)
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkawża tneħħim, dgħufija, tingiż jew uġiġh ta' ħruq tad-dirgħajn u r-riglejn), uġiġh ta' ras, sturdament, sens mibdul tat-togħma
- Pressjoni għolja tad-demm (pressjoni għolja)
- Qtugħ ta' nifs (dispnea), soġħla, ħoss tat-taħdit anormali (disfonija)
- Dijarea (ippurgar mahlul, laxk jew artab), stitikezza, rimettar, dardir, uġiġh fl-istonku, ulċeri fil-ħalq u feriti (stomatite), indigestjoni (dispepsja)

- Raxx fuq il-ġilda xi kultant b'infafet, ħakk, uġiġ tal-idejn jew tal-qiegħ tas-saqajn: raxx jew ħmura tal-ġilda, tingiż u sensittività li jiżviluppaw għal ħmura simmetrika, nefha u wġiġ primarjament fuq il-pala tal-id u l-qiegħ tas-sieq (sindrome ta' eritrodisteżija palmari-plantari)
- Uġiġ fil-ġogi (artralġja), uġiġ fil-muskoli u fl-ġhadam (uġiġ muskoluskelettriku), spażmu tal-muskolu
- Eċċess ta' proteina fl-awrina
- Thossok għajjen/a jew dgħajjef/dgħajfa, deni, edema (nefha)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn 10)

- Infezzjoni serja tal-pulmun (pulmonite), bronkite, infjammazzjoni tal-ġajn (konguntivite)
- Żieda f'xi ċelluli bojod tad-demem, tnaqqis fin-newtrofili bid-deni
- Reazzjoni allergika, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni tal-medicina
- Tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' ormoni prodotti mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliewi), attività baxxa fil-funzjoni tal-glandola pitwitarja (ipopitwitarizmu) jew infjammazzjoni (hypophysitis) tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-mohħ, nefha tal-glandola tat-tirojde, dijabete
- Deidrazzjoni, tnaqqis fil-livelli tal-fosfat fid-demem
- Sensazzjonijiet bħal tnemnim, u tingiż (paresteżija)
- Tisma' ħoss persistenti f'widintek meta ma jkun jeżisti l-ebda ħoss (tinnitu)
- Vista mċajpra, għajnejn xotti
- Rata mgħaġġla tal-qalb, ritmu tal-qalb anormali, mard infjammatorju tal-vini u l-arterji
- Formazzjoni ta' embolu tad-demem f'važu (trombożi)
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs), fluwidu madwar il-pulmun, emboli tad-demem, tinfaġ minn imnieħrek
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite), infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), ħalq xott, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite), uġiġ fil-ħalq, emorrojdi (murliti)
- Infjammazzjoni tal-fwied
- Bidla fil-kulur tal-ġilda fi dbabar (inkluz vitiligo), ħmura tal-ġilda, telf jew traqqiq tax-xagħar mhux tas-soltu, tibdil fil-kulur tax-xagħar, urtikarja (raxx bil-ħakk), tibdil fil-kulur jew skurar anormali tal-ġilda (iperpigmentazzjoni tal-ġilda), ġilda xotta
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite), dgħufija tal-muskoli, uġiġ fil-muskoli
- Insuffiċjenza tal-kliewi (inkluz telf f'daqqa tal-funzjoni tal-kliewi)
- Uġiġ, uġiġ fis-sider, sirdat
- Thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali (telqa)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 100)

- Aċidu fid-demem prodott mid-dijabete (ketoacidożi dijabetika)
- Żieda fil-livelli tal-aċidu fid-demem
- Infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża uġiġ, dgħufija u paralizi fl-estremittajiet (sindromu ta' Guillain-Barré); ħsara lin-nervituri li tikkawża tnemnim u dgħufija (polinewropatija); waqgħa tas-sieq (paralisi tan-nerv peroneali) infjammazzjoni tan-nervituri kkawżata mill-ġisem li jattakka lili nnifsu, li tikkawża tnemnim, dgħufija, tingiż u uġiġ ta' ħruq (newropatija awtoimmuni), dgħufija tal-muskoli u għeja mingħajr atrofiya (mijastenija gravis jew sindrome)
- Infjammazzjoni tal-mohħ
- Infjammazzjoni tal-għajnejn (li tikkawża wġiġ u ħmura)
- Bidliet fit-ritmu jew fir-rata tat-taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb bil-mod, infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- Perforazzjoni intestinali, infjammazzjoni tad-duwodenu, sensazzjoni ta' ħruq jew ta' uġiġ fl-ilsien (glossodinija)
- Tqaxxir sever u possibbilment fatali tal-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson), marda tal-ġilda b'irqajja' magħquda ta' ġilda ħamra, ħafna drabi bi skali lewn il-fidda (psorjasi), kondizzjoni severa tal-ġilda li tikkawża ponot ħomor, ħafna drabi bil-ħakk, simili għar-raxx tal-ħosba, li jibdw fuq ir-riġlejn u xi drabi fuq il-wiċċ u l-bqija tal-ġisem (eritema multiforme), bidliet fi kwalunkwe parti tal-ġilda u/jew fil-parti ġenitali li huma assoċjati ma' tnixx, traqqiq, ħakk u uġiġ (disturbi oħra tal-lichen)

- Sensittivita jew dgħufija fil-muskoli, mhux ikkawżati mill-eżerċizzju (mijopatija), infjammazzjoni tal-muskoli (mijożite), ebusija fil-muskoli u l-ġogi, infjammazzjoni tal-muskoli li tikkawża uġiġh jew ebusija (polimijalgija reumatika), ħsara fl-ghadma fix-xedaq, ftuħ anormali bejn żewġ partijiet tal-ġisem, bħal organu jew vażu u struttura oħra (fistula)
- Infjammazzjoni tal-kliwi, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-urina. Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu urina frekwenti u/jew bl-uġiġh, urġenza biex tghaddi l-urina, demm fl-urina, uġiġh jew pressjoni fin-naħa t'isfel tal-addome.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- Infjammazzjoni mhux infettiva temporanja u reversibbli tal-membrani protettivi madwar il-moħħ u s-sinsla tad-dahar (meningite asettika)
- Mard kroniku assoċjat ma' akkumulazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'diversi organi u tessuti, l-aktar komuni l-pulmun (sarkojdożi)
- Tnaqqis fil-funzjoni tal-glandola tal-paratirojde
- Grupp ta' kumplikazzjonijiet metaboliċi li seħhew wara trattament għall-kanċer ikkaratterizzati minn livelli għoljin ta' potassju u fosfati fid-demm, u minn livelli baxxi ta' kalċju fid-demm (sindrome ta' lisi ta' tumor)
- Disturb infjammatorju (wisq probabbli ta' oriġini awtoimmuni) li jaffettwa l-ghajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali (is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada)
- Infjammazzjoni tan-nerv ottiku li tista' tikkawża telf shiħ jew parzjali tal-vista (newrite ottika)
- Infjammazzjoni tan-nervituri
- Uġiġh, tnemnim, tingiż, jew dgħufija fid-dirġajn jew fir-riglejn; problemi fil-bużżieqa tal-awrina jew fil-musrana li jinkludu l-bżonn li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, inkontinenza urinarja, diffikultà biex tghaddi l-awrina u stitikezza (majelite/majelite trasversali)
- Tqaxxir sever u possibbilment fatali tal-ġilda (nekroliżi epidermali tossika), tibdiliet f'xi partital-ġilda u/jew il-parti ġenitali li jkunu assoċjati ma' tnixxif, traqqiq, ħakk u wġiġh (sklerożus tal-lichen)
- Mard kroniku tal-ġogi (spondilootropatija), marda fejn is-sistema immunitarja tattakka l-glandoli li jagħmlu l-umdità għall-ġisem, bħad-dmugħ u l-bżieq (sindromu ta' Sjogren), spażmu fil-muskoli (rabdomijoliżi)
- Nuqqas jew tnaqqis ta' enzimi diġestivi magħmula mill-frixa (insuffiċjenza pankreatika eżokrinali)
- Marda tas-coeliac (ikkaratterizzata minn sintomi bħal uġiġh fl-istonku, dijarea, u nefha wara l-konsum ta' ikel li fih il-glutina)

Effetti sekondarji oħrajn li ġew irrapportati bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Kondizzjoni fejn is-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelloli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejju istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (tissejjah limfoistjoċitożi emofagoċitika)
- Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb u akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (disturbi perikardjaċi)

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Tippruvax tiktrattament s-sintomi tiegħek b'medicini oħrajn wahdek.

Bidliet fir-riżultati tat-test

OPDIVO wahdu jew mogħti f'kombinazzjoni jista' jikkawża bidliet fir-riżultati tat-testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu:

- Riżultati anormali għat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żidiet fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase jew alkaline phosphatase fid-demm tiegħek, livelli oġhla ta' prodott ta' skart ta' bilirubina fid-demm)
- Testijiet tal-funzjoni anormali tal-kliwi (żidiet fl-ammonti ta' kreatinina fid-demm tiegħek)
- Livell miżjud tal-enzima li tkisser ix-xaħam u tal-enzima li tkisser il-lamtu
- Ammont miżjud jew innaqqas ta' kalċju jew potassju
- Livelli tad-demm miżjuda jew innaqqsa ta' manjesju jew sodium

- Żieda fl-ammont tal-ormon li jistimula t-tirojde
- Żieda fil-livelli ta' trigliceridi tad-demem fid-demem
- Żieda fil-livelli tal-kolesterol fid-demem

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib tiegħek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen OPDIVO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ambjentali kkontrollata sa 25°C b'dawl fil-kamra sa massimu ta' 48 siegħa.

Ma għandek taħżen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għall-infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih OPDIVO

- Is-sustanza attiva hija nivolumab.

Kull mL tal-konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni fih 10 mg nivolumab.

Kull kunjett fih 40 mg (f'4 mL), 100 mg (f'10 mL), 120 mg (fi 12-il mL) jew 240 mg (f'24 mL) nivolumab.

- Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate dihydrate, sodium chloride (ara sezzjoni 2 "OPDIVO fih sodium"), mannitol (E421), pentetic acid, polysorbate 80 (E433), sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher OPDIVO u l-kontenut tal-pakkett

OPDIVO konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa likwidu trasparenti sa opalixxenti, bla kulur sa isfar mitfi li jista' jkun fih ftit partikoli ħfief.

Huwa disponibbli f'pakketti li jkun fihom jew kunjett 1 ta' 4 mL, kunjett 1 ta' 10 mL, kunjett 1 ta' 12-il mL jew kunjett 1 ta' 24 mL.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

L-Irlanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Thejjija u għoti ta' OPDIVO

It-thejjija għandha ssir minn persunal imħarreg skont ir-regoli tal-prattika tajba, speċjalment fir-rigward tal-asepsi.

Kalkolu tad-doża

Jista' jkun hemm bżonn ta' iktar minn kunjett wiehed ta' konċentrat ta' OPDIVO sabiex tinghata d-doża shiħa lill-pazjent.

Monoterapija b'nivolumab

Id-doża preskritta għall-adulti hija ta' 240 mg jew 480 mg mogħtija irrispettivament mill-piż tal-ġisem skont l-indikazzjoni.

Melanoma (trattament avanzat jew aġġuvanti) fl-adolessenti. Id-doża ordnata għall-adolessenti minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu tal-inqas 50 kg hija ta' 240 mg jew 480 mg. Għal adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu inqas minn 50 kg id-doża ordnata tinghata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkola d-doża shiħa li trid tinghata.

- **Id-doża totali ta' nivolumab** f' mg = il-piż tal-pazjent f' kg × id-doża ordnata f' mg/kg.
- **Il-volum tal-konċentrat ta' OPDIVO** biex tithejja d-doża (mL) = id-doża totali ta' nivolumab f' mg, diviża b' 10 (il-qawwa tal-konċentrat ta' OPDIVO hija ta' 10 mg/mL).

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab

Id-doża ordnata għall-pazjent tinghata f' mg/kg. Fuq il-bażi ta' din id-doża ordnata, ikkalkola d-doża shiħa li trid tinghata (jekk joghgbok ara hawn fuq).

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f' mesoteljoma plewrali malinna

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tinghata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f' kanċer kolorettali avanzat

Id-doża preskritta għall-pazjent tista' tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem (3 mg/kg) jew tista' tkun ta' 240 mg li tinghata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f' kanċer esofagali avanzat

Id-doża preskritta għall-pazjent tista' tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem (3 mg/kg) jew tkun ta' 360 mg li tinghata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab f' kanċer tal-fwied li ma jistax jitneħħa jew avanzat

Id-doża ordnata għall-pazjent hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (1 mg/kg).

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f' kanċer tal-pulmun mhux b'ċelloli żgħar li jista' jitneħħa

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tinghata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f'kanċer esofagali avvanzat

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 240 mg jew 480 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' kimoterapija f'adenokarċinoma gastrika, tal-ġunzjoni gastroesofagali jew esofagali

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg jew 240 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' ipilimumab u kimoterapija

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' 360 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Nivolumab flimkien ma' cabozantinib

Id-doża preskritta għall-pazjent hija ta' nivolumab 240 mg jew 480 mg li tingħata irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Hejji l-infużjoni

Ara li t-tqandil ikun asettiku meta thejji l-infużjoni.

OPDIVO jista' jintuża għall-ġhoti ġol-vina:

- **bla dilwizzjoni**, wara trasferiment f'kontenitur tal-infużjoni bl-użu ta' siringa sterili xierqa; jew
- **wara dilwizzjoni** skont l-istruzzjonijiet li ġejjin
 - il-konċentrazzjoni tal-infużjoni finali għandha tvarja bejn 1 u 10 mg/mL
 - il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 160 mL. Għal pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg, il-volum totali tal-infużjoni m'għandux jaqbeż 4 mL għal kull kilogramma tal-piż tal-pazjent.
- Il-konċentrat ta' OPDIVO jista' jiġi dilwit jew b':
 - soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride; jew
 - soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukozju.

STADJU 1

- Spezzjona l-konċentrat ta' OPDIVO għal frak jew sfumar tal-kulur. Thawwadx il-kunjett. Il-konċentrat ta' OPDIVO huwa likwidu trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa isfar mitfi. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni hija mċajpra, fiha sfumar tal-kulur, jew fiha l-frac hliief għal ftit frak trasluċidu għal abjad.
- Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat ta' OPDIVO billi tuża siringa sterili xierqa.

STADJU 2

- Ittrasferixxi l-konċentrat fi flixkun tal-ħġieġ evakwat u sterili jew f'kontenitur intravenuż (PVC jew poliolefina).
- Jekk applikabbli, iddilwa mal-volum meħtieġ ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukozju. Għal preparazzjoni aktar faċli, il-konċentrat jista' jiġi trasferit go borża mimlija għal-lest li jkun fiha l-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' glucose ta' 50 mg/mL (5%).
- Hawwad l-infużjoni bil-galbu b'rotazzjoni manwali. Thawdux.

L-ġhoti

L-infużjoni ta' OPDIVO ma tistax tingħata bħala injezzjoni li tingħafas jew bolus ġol-vina.

Agħti l-infużjoni ta' OPDIVO ġol-vina għal perjodu ta' 30 jew 60 minuta skont id-doża u l-indikazzjoni.

L-infużjoni ta' OPDIVO ma għandhiex tiġi infuża fl-istess hin fl-istess pajp tal-vina ma' agenti oħrajn. Uża linja ta' infużjoni separata għall-infużjoni.

Uża sett tal-infużjoni u filtru fil-pajp, sterilizzat, ma jtellax id-deni li ffit li xejn jillega l-proteini miegħu (daqs tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm).

L-infużjoni ta' OPDIVO hija kompatibbli ma':

- Kontenituri tal-PVC
- Kontenituri tal-polyolefin
- Fliexken tal-ħgieg
- Settijiet tal-infużjoni tal-PVC
- Filtri fil-pajp b'riti tal-polyethersulfone b'daqsijiet tal-pori ta' 0.2 µm sa 1.2 µm.

Wara l-ghoti tad-doża ta' nivolumab, naddaf il-pajp b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) glukozju.

Kundizzjonijiet tal-ħzin u żmien kemm idum tajjeb il-prodott

Kunnett mhux miftuħ

OPDIVO jrid **jinħażen fi friġġ** (2°C sa 8°C). Il-kunjetti jridu jinżammu fil-pakkett oriġinali sabiex jiġu protetti mid-dawl. OPDIVO ma għandux jiġi ffriztat.

Il-kunnett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperatura ambjentali kkontrollata sa 25°C b'dawl fil-kamra sa massimu ta' 48 siegħa.

Tużax OPDIVO wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunnett wara 'JIS'. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Infużjoni ta' OPDIVO

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu mill-ħin tal-preparazzjoni ntweriet kif ġej (il-ħinijiet huma inklussivi tal-perjodu ta' amministrazzjoni):

Preparazzjoni tal-infużjoni	Stabilità kimika u fiżika waqt l-użu	
	ħzin f'2°C sa 8°C protetta mid-dawl	ħzin f'temperatura ambjentali (≤ 25°C) u dawl tal-kamra
Mhux dilwita jew dilwita ma' soluzzjoni għal injezzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%)	30 jum	24 siegħa (ta' total ta' 30 jum ħzin)
Dilwita ma' 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għal injezzjoni ta' glukozju	7 ijiem	8 sigħat (ta' total ta' 7 ijiem ħzin)

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għal infużjoni mħejjija, ikun xi jkun id-dilwent, għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-ħinijiet ta' ħzin waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 7 ijiem f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew 8 sigħat (mit-total 7 ijiem ta' ħzin) f'temperatura ambjentali (≤ 25°C). Għandu jiġi żgurat l-immaniġġjar aseptiku matul il-preparazzjoni tal-infużjoni.

Rimi

Ma għandekx taħżen ebda ammont mhux użat mis-soluzzjoni għal infużjoni sabiex terġa' tużah. Kull fdal tal-medicina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal nivolumab, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar newrite ottika minn provi kliniċi, rapporti spontanji, il-letteratura u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn nivolumab u newrite ottika hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Barra minn hekk, fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni f'pazjenti b'marda awtoimmuni eżistenti minn qabel mil-letteratura u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC iqis li ż-żieda ta' twissija dwar ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati mas-sistema immuni f'pazjenti b'marda awtoimmuni eżistenti minn qabel hija xierqa. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom nivolumab għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal nivolumab is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom nivolumab huwa favorevoli sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.