

ינואר 2025

OPDIVO
Concentrate for solution for infusion
אופדיבו
תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאייס סקוויב (ישראל) מתכבדת להודיע על הרחבת התוויה לטיפול ב- Urothelial Carcinoma קו ראשון בשילוב של אופדיבו עם כימותרפיה, וכן הסרת התוויה Hepatocellular Carcinoma קו שני בטיפול באופדיבו כמונותרפיה, ועדכון עלונים לרופא ולצרכן של התכשיר שבנדון.

להלן התוויות התכשיר כפי שמאושרות ע"י משרד הבריאות (העדכונים בהתוויות מסומנים בצבע **אדום** כאשר תוספת מסומנת **בקי תחתון** ומחיקת טקסט **בקי חוצה**):

Unresectable or Metastatic Melanoma

OPDIVO, as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adult and pediatric patients 12 years and older.

Adjuvant Treatment of Melanoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with completely resected Stage IIB, IIC, III, or IV melanoma.

Neoadjuvant Treatment of Resectable Non-Small Cell Lung Cancer

OPDIVO, in combination with platinum-doublet chemotherapy, is indicated as neoadjuvant treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC).

Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

- OPDIVO, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.

Malignant Pleural Mesothelioma

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.

Advanced Renal Cell Carcinoma

- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with intermediate or poor risk advanced renal cell carcinoma (RCC).
- OPDIVO, in combination with cabozantinib, is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced RCC.
- OPDIVO as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy.

Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after:

- autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
- 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.

Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy.

Urothelial Carcinoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC.

OPDIVO, in combination with cisplatin and gemcitabine, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma.

OPDIVO (Nivolumab) is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
- have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO, ~~as a single agent or~~ in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) Child-Pugh A who have been previously treated with sorafenib.

Esophageal Cancer

- OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in adult patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).
- OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with tumor cell PD-L1 expression $\geq 1\%$.
- OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with tumor cell PD-L1 expression $\geq 1\%$.
- OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.

Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, and Esophageal Adenocarcinoma

OPDIVO, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma.

המרכיב הפעיל: Nivolumab 10mg/ml

העלונים לרופא ולצרכן עודכנו בהתאם לתוספת התוויה והסרת ההתוויה, כולל תוספת/הסרת מידע רלוונטי להתוויות אלה מסעיפים שונים בעלונים.

השינויים העיקריים בעלון לרופא ובעלון לצרכן משוקפים בעמודים הבאים.

תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון, מחיקת טקסט בקו חוצה.

העלון לרופא והעלון לצרכן הנקיים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד-הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בברכה,

לנה גיטלין

מנהלת רגולציה ורוקחת ממונה

בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל)

OPDIVO (nivolumab 10 mg/mL)

Concentrate for solution for infusion

FULL PRESCRIBING INFORMATION

...

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma

OPDIVO, as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adult and pediatric patients 12 years and older.

1.2 Adjuvant Treatment of Melanoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with completely resected Stage IIB, IIC, III, or IV melanoma.

1.3 Neoadjuvant Treatment of Resectable Non-Small Cell Lung Cancer

OPDIVO, in combination with platinum-doublet chemotherapy, is indicated as neoadjuvant treatment of adult patients with resectable (tumors ≥ 4 cm or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC).

1.4 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

- OPDIVO, in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC), with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations.
- OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with progression on or after platinum-based chemotherapy.

1.5 Malignant Pleural Mesothelioma

OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.

1.6 Advanced Renal Cell Carcinoma

- OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with intermediate or poor risk advanced renal cell carcinoma (RCC).
- OPDIVO, in combination with cabozantinib, is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced RCC.
- OPDIVO as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy.

1.7 Classical Hodgkin Lymphoma

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL) that has relapsed or progressed after:

- autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and brentuximab vedotin, or
- 3 or more lines of systemic therapy that includes autologous HSCT.

1.8 Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) with disease progression on or after platinum-based therapy.

1.9 Urothelial Carcinoma

OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with urothelial carcinoma (UC) who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of UC.

OPDIVO, in combination with cisplatin and gemcitabine, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma.

OPDIVO (Nivolumab) is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who:

- have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
- have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.

1.10 Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer

OPDIVO, as a single agent or in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

1.11 Hepatocellular Carcinoma

OPDIVO, ~~as a single agent or~~ in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) Child-Pugh A who have been previously treated with sorafenib.

1.12 Esophageal Cancer

- OPDIVO is indicated for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer with residual pathologic disease in adult patients who have received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT).
- OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with tumor cell PD-L1 expression $\geq 1\%$.

- OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with tumor cell PD-L1 expression $\geq 1\%$.
- OPDIVO is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.

1.13 Gastric Cancer, Gastroesophageal Junction Cancer, and Esophageal Adenocarcinoma

OPDIVO, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

...

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosages of OPDIVO as a single agent are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dosages for OPDIVO as a Single Agent

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Advanced renal cell carcinoma	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u>	Until disease progression or unacceptable toxicity
Esophageal squamous cell carcinoma	480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	
Unresectable or metastatic melanoma	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 50 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 50 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 6 mg/kg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	

Table 1: Recommended Dosages for OPDIVO as a Single Agent

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Adjuvant treatment of melanoma	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 50 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease recurrence or unacceptable toxicity for up to 1 year
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 50 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 6 mg/kg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Metastatic non-small cell lung cancer	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
Classical Hodgkin lymphoma		
Squamous cell carcinoma of the head and neck		

Table 1: Recommended Dosages for OPDIVO as a Single Agent

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma		
Hepatocellular carcinoma		
Adjuvant treatment of urothelial carcinoma (UC)	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	Until disease recurrence or unacceptable toxicity for up to 1 year
Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 40 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 40 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Adjuvant treatment of resected esophageal or gastroesophageal junction cancer	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	Until disease progression or unacceptable toxicity for a total treatment duration of 1 year

The recommended dosages of OPDIVO in combination with other therapeutic agents are presented in Table 2. Refer to the respective Prescribing Information for each therapeutic agent administered in combination with OPDIVO for the recommended dosage information, as appropriate.

Table 2: Recommended Dosages of OPDIVO in Combination with Other Therapeutic Agents

Indication	Recommended OPDIVO Dosage	Duration of Therapy
Unresectable or metastatic melanoma	1 mg/kg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 3 mg/kg intravenously over <u>90</u> minutes on the same day	In combination with ipilimumab for a maximum of 4 doses or until unacceptable toxicity, whichever occurs earlier
	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 50 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)	After completing 4 doses of combination therapy, administer as single agent until disease progression or unacceptable toxicity
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 50 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 6 mg/kg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Neoadjuvant treatment of resectable non-small cell lung cancer	360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with platinum-doublet chemotherapy on the same day every 3 weeks	In combination with platinum-doublet chemotherapy for 3 cycles
Metastatic or recurrent non-small cell lung cancer	360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks (30-minute intravenous infusion) and histology-based platinum doublet chemotherapy every 3 weeks	In combination with ipilimumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years in patients without disease progression
		2 cycles of histology-based platinum-doublet chemotherapy

Malignant pleural mesothelioma	<p>3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks (30-minute intravenous infusion) or 360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks (30-minute intravenous infusion)</p>	In combination with ipilimumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years in patients without disease progression
Advanced renal cell carcinoma	<p>3 mg/kg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg intravenously over <u>30</u> minutes on the same day</p>	In combination with ipilimumab for 4 doses
	<p>240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion) Administer OPDIVO in combination with cabozantinib 40 mg orally once daily without food</p>	OPDIVO: Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years
	<p>3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) or 480 mg every 4 weeks (60-minute intravenous infusion)</p>	Cabozantinib: Until disease progression or unacceptable toxicity
<u>First-line unresectable or metastatic urothelial carcinoma</u>	<p><u>360 mg every 3 weeks</u> <u>(30-minute intravenous infusion)</u> <u>Administer OPDIVO in combination with cisplatin and gemcitabine on the same day every 3 weeks</u></p>	<u>In combination with cisplatin and gemcitabine for up to 6 cycles</u>
	<p><u>240 mg every 2 weeks</u> <u>(30-minute intravenous infusion)</u> or <u>480 mg every 4 weeks</u> <u>(30-minute intravenous infusion)</u></p>	<u>After completing up to 6 cycles of combination therapy, administer as single agent until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years from first dose</u>

Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer	3 mg/kg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg intravenously over <u>30</u> minutes on the same day	In combination with ipilimumab for 4 doses
	Adult patients and pediatric patients age 12 years and older and weighing 40 kg or more: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	After completing 4 doses of combination therapy, administer as single agent until disease progression or unacceptable toxicity
	Pediatric patients age 12 years and older and weighing less than 40 kg: 3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	
Hepatocellular carcinoma	1 mg/kg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 3 mg/kg intravenously over 30 minutes on the same day	In combination with ipilimumab for 4 doses
	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion)	After completing 4 doses of combination therapy, administer as single agent until disease progression or unacceptable toxicity
Esophageal squamous cell carcinoma	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 480 mg every 4 weeks (30-minute intravenous infusion)	OPDIVO: Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years
	Administer OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy	Chemotherapy: Until disease progression or unacceptable toxicity
	3 mg/kg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) <u>or</u> 360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with ipilimumab 1 mg/kg every 6 weeks (30-minute intravenous infusion)	In combination with ipilimumab until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years

Gastric cancer, Gastroesophageal junction cancer, and Esophageal adenocarcinoma	240 mg every 2 weeks (30-minute intravenous infusion) with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy every 2 weeks or 360 mg every 3 weeks (30-minute intravenous infusion) with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy every 3 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 2 years
---	--	--

...

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling.

- Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Complications of Allogeneic HSCT [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

First-line Treatment of Unresectable or Metastatic UC

The safety of OPDIVO was evaluated in CHECKMATE-901, a randomized, open-label trial in cisplatin-eligible patients with unresectable or metastatic UC [*see Clinical Studies (14.9)*]. Patients received either OPDIVO 360 mg with cisplatin and gemcitabine every 3 weeks for up to 6 cycles followed by single-agent OPDIVO 480 mg every 4 weeks up to 2 years (n=304), or cisplatin and gemcitabine chemotherapy every 3 weeks for up to 6 cycles (n=288). Patients discontinuing cisplatin alone were permitted to switch to carboplatin.

Among patients who received OPDIVO with chemotherapy, the median duration of OPDIVO exposure was 7.4 months (range: 0.03 to 47.9 months). Serious adverse reactions occurred in 48% of patients receiving OPDIVO in combination with chemotherapy. The most frequent serious adverse reactions reported in ≥2% of patients who received OPDIVO with chemotherapy were urinary tract infection (4.9%), acute kidney injury (4.3%), anemia (3%), pulmonary embolism (2.6%), sepsis (2.3%), and platelet count decreased (2.3%). The most common adverse reactions (reported in ≥20% of patients) were nausea, fatigue, musculoskeletal pain, constipation, decreased appetite, rash, vomiting, and peripheral neuropathy.

Fatal adverse reactions occurred in 3.6% of patients who received OPDIVO in combination with chemotherapy; these included sepsis (1%).

OPDIVO and/or chemotherapy were discontinued in 30% of patients and were delayed in 67% of patients for an adverse reaction.

Tables 33 and 34 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in CHECKMATE-901.

Table 33: Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of Treated Patients - CHECKMATE-901

<u>Adverse Reaction</u>	<u>OPDIVO and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=304)</u>		<u>Platinum-Doublet Chemotherapy (n=288)</u>	
	<u>All Grades (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>	<u>All Grades (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>
<u>Gastrointestinal disorders</u>				
<u>Nausea</u>	<u>52</u>	<u>0.3</u>	<u>53</u>	<u>1</u>
<u>Constipation</u>	<u>30</u>	<u>0</u>	<u>28</u>	<u>0.7</u>
<u>Vomiting</u>	<u>23</u>	<u>1.3</u>	<u>19</u>	<u>2.1</u>
<u>Diarrhea^a</u>	<u>19</u>	<u>2</u>	<u>14</u>	<u>0</u>
<u>Abdominal pain^b</u>	<u>14</u>	<u>0.3</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>General</u>				
<u>Fatigue^c</u>	<u>48</u>	<u>3.9</u>	<u>43</u>	<u>4.2</u>
<u>Edema^d</u>	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>Pyrexia^e</u>	<u>14</u>	<u>1</u>	<u>14</u>	<u>0</u>
<u>Musculoskeletal and Connective Tissue</u>				
<u>Musculoskeletal pain^f</u>	<u>33</u>	<u>3</u>	<u>21</u>	<u>0.3</u>
<u>Metabolism and Nutrition</u>				
<u>Decreased appetite</u>	<u>30</u>	<u>1.6</u>	<u>19</u>	<u>1</u>
<u>Skin and Subcutaneous Tissue</u>				
<u>Rash^g</u>	<u>25</u>	<u>2.3</u>	<u>7</u>	<u>0.3</u>
<u>Pruritus</u>	<u>17</u>	<u>0.7</u>	<u>3.5</u>	<u>0</u>
<u>Nervous System Disorders</u>				
<u>Peripheral neuropathy^h</u>	<u>20</u>	<u>0.7</u>	<u>14</u>	<u>0</u>
<u>Headacheⁱ</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
<u>Infections</u>				
<u>Urinary tract infection^j</u>	<u>19</u>	<u>8</u>	<u>18</u>	<u>8</u>
<u>Endocrine disorders</u>				
<u>Hypothyroidism^k</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0.3</u>	<u>0</u>
<u>Renal and Urinary Disorders</u>				
<u>Renal dysfunction^l</u>	<u>14</u>	<u>6</u>	<u>11</u>	<u>1.7</u>

Table 33: Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of Treated Patients - CHECKMATE-901

<u>Adverse Reaction</u>	<u>OPDIVO and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=304)</u>		<u>Platinum-Doublet Chemotherapy (n=288)</u>	
	<u>All Grades (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>	<u>All Grades (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>
<u>Hematuria</u>	<u>11</u>	<u>1</u>	<u>7</u>	<u>1.4</u>
<u>Investigations</u>				
<u>Weight decreased</u>	<u>11</u>	<u>0.3</u>	<u>6</u>	<u>0</u>

Toxicity was graded per NCI CTCAE v4.

^a Includes colitis, immune-mediated enterocolitis.

^b Includes upper abdominal pain, lower abdominal pain, abdominal discomfort, epigastric discomfort, gastrointestinal pain, and hepatic pain.

^c Includes asthenia.

^d Includes peripheral edema, swelling, peripheral swelling, localized edema, swelling, face edema, testicular edema, gravitational edema, and edema genital.

^e Includes hyperthermia, body temperature increased and hyperpyrexia.

^f Includes back pain, arthralgia, bone pain, arthritis, musculoskeletal chest pain, non-cardiac chest pain, myalgia, neck pain, pain in extremity, and spinal pain.

^g Includes maculopapular rash, erythematous rash, macular rash, papular rash, pustular rash, acneiform dermatitis, dermatitis, allergic dermatitis, atopic dermatitis, exfoliative rash, eczema asteatotic, erythema multiforme, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, eczema, dermatitis exfoliative generalized, and skin exfoliation.

^h Includes paresthesia, peripheral sensory neuropathy, hypoesthesia, dysesthesia, neuralgia, hyperesthesia, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy.

ⁱ Includes occipital neuralgia.

^j Includes urosepsis, cystitis, pyelonephritis, pyelonephritis acute, urinary tract infection enterococcal, escherichia urinary tract infection.

^k Includes blood stimulating hormone increased.

^l Includes acute kidney injury, renal failure, renal impairment, glomerular filtration rate decreased, anuria, azotemia.

Table 34: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline^a Occurring in $\geq 20\%$ of Patients - CHECKMATE-901

<u>Laboratory Abnormality</u>	<u>OPDIVO and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=304)</u>		<u>Platinum-Doublet Chemotherapy (n=288)</u>	
	<u>Grades 1-4 (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>	<u>Grades 1-4 (%)</u>	<u>Grades 3-4 (%)</u>
<u>Hematology</u>				
<u>Anemia</u>	<u>88</u>	<u>21</u>	<u>80</u>	<u>21</u>
<u>Neutropenia</u>	<u>82</u>	<u>35</u>	<u>76</u>	<u>28</u>
<u>Lymphopenia</u>	<u>71</u>	<u>17</u>	<u>56</u>	<u>13</u>
<u>Thrombocytopenia</u>	<u>60</u>	<u>13</u>	<u>51</u>	<u>8</u>
<u>Chemistry</u>				

Table 34: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline^a Occurring in ≥20% of Patients - CHECKMATE-901

<u>Laboratory Abnormality</u>	<u>OPDIVO and Platinum-Doublet Chemotherapy (n=304)</u>		<u>Platinum-Doublet Chemotherapy (n=288)</u>	
<u>Increased creatinine</u>	<u>53</u>	<u>2.4</u>	<u>42</u>	<u>1.1</u>
<u>Hypomagnesemia</u>	<u>48</u>	<u>3.8</u>	<u>39</u>	<u>1.5</u>
<u>Hyponatremia</u>	<u>43</u>	<u>13</u>	<u>39</u>	<u>8</u>
<u>Hyperglycemia</u>	<u>41</u>	<u>3.9</u>	<u>37</u>	<u>3.2</u>
<u>Hypocalcemia</u>	<u>36</u>	<u>2.1</u>	<u>24</u>	<u>1.1</u>
<u>Hyperkalemia</u>	<u>33</u>	<u>3.0</u>	<u>32</u>	<u>1.1</u>
<u>Increased amylase</u>	<u>32</u>	<u>4.2</u>	<u>23</u>	<u>3.6</u>
<u>Increased AST</u>	<u>31</u>	<u>2.4</u>	<u>17</u>	<u>0.7</u>
<u>Increased ALT</u>	<u>29</u>	<u>2.4</u>	<u>19</u>	<u>0.7</u>

^a Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: OPDIVO group (range: 289-301 patients) and chemotherapy group (range: 265-281 patients).

...

Hepatocellular Carcinoma

The safety of OPDIVO 3 mg/kg every 2 weeks as a single agent was evaluated in a 154-patient subgroup of patients with HCC and Child-Pugh Class A cirrhosis who progressed on or were intolerant to sorafenib. These patients enrolled in Cohorts 1 and 2 of CHECKMATE-040, a multicenter, multiple cohort, open-label trial [see *Clinical Studies (14.11)*]. Patients were required to have an AST and ALT ≤5 x ULN and total bilirubin <3 mg/dL. The median duration of exposure to OPDIVO was 5 months (range: 0 to 22+ months). Serious adverse reactions occurred in 49% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported in at least 2% of patients were pyrexia, ascites, back pain, general physical health deterioration, abdominal pain, pneumonia, and anemia.

The toxicity profile observed in these patients with advanced HCC was generally similar to that observed in patients with other cancers, with the exception of a higher incidence of elevations in transaminases and bilirubin levels. Treatment with OPDIVO resulted in treatment-emergent Grade 3 or 4 AST in 27 (18%) patients, Grade 3 or 4 ALT in 16 (11%) patients, and Grade 3 or 4 bilirubin in 11 (7%) patients. Immune-mediated hepatitis requiring systemic corticosteroids occurred in 8 (5%) patients.

The safety of OPDIVO 1 mg/kg in combination with ipilimumab 3 mg/kg was evaluated in a subgroup comprising 49 patients with HCC and Child-Pugh Class A cirrhosis enrolled in Cohort 4 of the CHECKMATE-040, a multicenter, multiple cohort, open-label trial [see *Clinical Studies (14.11)*] who progressed on or were intolerant to sorafenib. OPDIVO and ipilimumab were

administered every 3 weeks for 4 doses, followed by single-agent OPDIVO 240 mg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. During the OPDIVO and ipilimumab combination period, 33 of 49 (67%) patients received all 4 planned doses of OPDIVO and ipilimumab. During the entire treatment period, the median duration of exposure to OPDIVO was 5.1 months (range: 0 to 35+ months) and to ipilimumab was 2.1 months (range: 0 to 4.5 months). Forty-seven percent of patients were exposed to treatment for >6 months, and 35% of patients were exposed to treatment for >1 year. Serious adverse reactions occurred in 59% of patients. Treatment was discontinued in 29% of patients and delayed in 65% of patients for an adverse reaction.

The most frequent serious adverse reactions (reported in $\geq 4\%$ of patients) were pyrexia, diarrhea, anemia, increased AST, adrenal insufficiency, ascites, esophageal varices hemorrhage, hyponatremia, increased blood bilirubin, and pneumonitis.

Tables 37–39 and 38–40 summarize the adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, in CHECKMATE-040. ~~Based on the design of the study, the data below cannot be used to identify statistically significant differences between the cohorts summarized below for any adverse reaction.~~

Table 3739: Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of Patients Receiving OPDIVO in Combination with Ipilimumab in Cohort 4 ~~or OPDIVO in Cohorts 1 and 2~~ of CHECKMATE-040

Adverse Reaction	OPDIVO and Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Skin and Subcutaneous Tissue				
Rash	53	8	26	0.6
Pruritus	53	4	27	0.6
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Musculoskeletal pain	41	2	36	1.9
Arthralgia	10	0	8	0.6
Gastrointestinal				
Diarrhea	39	4	27	1.3
Abdominal pain	22	6	34	3.9
Nausea	20	0	16	0
Ascites	14	6	9	2.6
Constipation	14	0	16	0
Dry mouth	12	0	9	0
Dyspepsia	12	2	8	0
Vomiting	12	2	14	0
Stomatitis	10	0	7	0
Abdominal distension	8	0	11	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal				
Cough	37	0	23	0
Dyspnea	14	0	13	1.9
Pneumonitis	10	2	13	0.6
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	35	2	22	1.3

General				
Fatigue	27	2	38	3.2
Pyrexia	27	0	18	0.6
Malaise	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Influenza-like illness	14	0	9	0
Chills	10	0	3.9	0
Nervous System				
Headache	22	0	11	0.6
Dizziness	20	0	9	0
Endocrine				
Hypothyroidism	20	0	4.5	0
Adrenal insufficiency	18	4	0.6	0
Investigations				
Weight decreased	20	0	7	0
Psychiatric				
Insomnia	18	0	10	0
Blood and Lymphatic System				
Anemia	10	4	19	2.6
Infections				
Influenza	10	2	1.9	0
Upper Respiratory Tract Infection	6	0	12	0
Vascular				
Hypotension	10	0	0.6	0

Clinically important adverse reactions reported in <10% of patients who received OPDIVO with ipilimumab were hyperglycemia (8%), colitis (4%), and increased blood creatine phosphokinase (2%).

Table 3840: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥10% of Patients Receiving OPDIVO in Combination with Ipilimumab in Cohort 4 or OPDIVO as a Single Agent in Cohorts 1 and 2 of CHECKMATE-040

Laboratory Abnormality	OPDIVO and Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Lymphopenia	53	13	59	15
Anemia	43	4.3	49	4.6
Neutropenia	43	9	19	1.3
Leukopenia	40	2.1	26	3.3
Thrombocytopenia	34	4.3	36	7
Chemistry				
Increased AST	66	40	58	18
Increased ALT	66	21	48	11
Increased bilirubin	55	11	36	7
Increased lipase	51	26	37	14
Hyponatremia	49	32	40	11
Hypocalcemia	47	0	28	0

Table 3840: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in $\geq 10\%$ of Patients Receiving OPDIVO in Combination with Ipilimumab in Cohort 4 ~~or OPDIVO as a Single Agent in Cohorts 1 and 2~~ of CHECKMATE-040

Laboratory Abnormality	OPDIVO and Ipilimumab (n=47)		OPDIVO*	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Increased alkaline phosphatase	40	4.3	44	7
Increased amylase	38	15	31	6
Hypokalemia	26	2.1	12	0.7
Hyperkalemia	23	4.3	20	2.6
Increased creatinine	21	0	17	1.3
Hypomagnesemia	11	0	13	0

*—The denominator used to calculate the rate varied from 140 to 152 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

In patients who received OPDIVO with ipilimumab, virologic breakthrough occurred in 4 of 28 (14%) patients and 2 of 4 (50%) patients with active HBV or HCV at baseline, respectively. ~~In patients who received single agent OPDIVO, virologic breakthrough occurred in 5 of 47 (11%) patients and 1 of 32 (3%) patients with active HBV or HCV at baseline, respectively.~~ HBV virologic breakthrough was defined as at least a 1 log increase in HBV DNA for those patients with detectable HBV DNA at baseline. HCV virologic breakthrough was defined as a 1 log increase in HCV RNA from baseline.

...

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

...

8.5 Geriatric Use

...

OPDIVO ~~In~~ in Combination with Platinum-Containing Doublet Chemotherapy

Of the 179 patients with NSCLC who were randomized to OPDIVO in combination with platinum-doublet chemotherapy, 48% were 65 years old or older and 6% were 75 years old or older. No overall differences in safety or effectiveness were reported between patients older and younger than 65 years [see Clinical Studies (14.3)].

Of the 1,110 patients with ESCC, GC, GEJC, or EAC who were randomized to OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy), 42% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients [see Clinical Studies (14.12, 14.13)].

Of the 304 patients with UC who were treated with OPDIVO in combination with gemcitabine and platinum-doublet chemotherapy, 40% were 65 years or older and 11% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients 65 years of age and over and younger patients. Clinical studies of OPDIVO with platinum-doublet chemotherapy

[did not include sufficient numbers of patients aged 75 years and over to determine whether safety and effectiveness differs compared to younger patients. \[see Clinical Studies \(14.9\)\].](#)

OPDIVO In Combination with Ipilimumab and Platinum-Doublet Chemotherapy

Of the 361 patients with NSCLC who were randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab and platinum-doublet chemotherapy, 51% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between older patients and younger patients; however, there was a higher discontinuation rate due to adverse reactions in patients aged 75 years or older (43%) relative to all patients who received OPDIVO with ipilimumab and chemotherapy (24%). For patients aged 75 years or older who received chemotherapy only, the discontinuation rate due to adverse reactions was 16% relative to all patients who had a discontinuation rate of 13%. Based on an updated analysis for overall survival, of the 361 patients randomized to OPDIVO in combination with ipilimumab and platinum-doublet chemotherapy, the hazard ratio for overall survival was 0.61 (95% CI: 0.47, 0.80) in the 176 patients younger than 65 years compared to 0.73 (95% CI: 0.56, 0.95) in the 185 patients 65 years or older [see Clinical Studies (14.4)].

OPDIVO In Combination with Cabozantinib

Of the 320 patients with renal cell carcinoma who were treated with OPDIVO in combination with cabozantinib, 41% were 65 years or older and 9% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients [see Clinical Studies (14.6)].

~~OPDIVO iIn Combination with Fluoropyrimidine and Platinum-Containing Chemotherapy~~

~~Of the 1,110 patients with ESCC, GC, GEJC, or EAC who were randomized to OPDIVO in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, 42% were 65 years or older and 10% were 75 years or older. No overall difference in safety was reported between elderly patients and younger patients [see Clinical Studies (14.12, 14.13)].~~

...

14 CLINICAL STUDIES

...

14.9 Urothelial Carcinoma

...

First-line Treatment of Unresectable or Metastatic UC

[CHECKMATE-901 \(NCT 03036098\) was a randomized, open-label study in patients with previously untreated unresectable or metastatic UC. Prior neoadjuvant or adjuvant chemotherapy were permitted as long as the disease recurrence took place \$\geq 12\$ months from completion of therapy. Patients who were ineligible for cisplatin and those with active CNS metastases were excluded. Stratification factors for randomization were PD-L1 status \(\$\geq 1\%\$ vs. \$< 1\%\$ or indeterminate\) and liver metastasis. Patients were randomized 1:1 to receive either:](#)

- OPDIVO 360 mg and cisplatin 70 mg/m² on Day 1 and gemcitabine 1000 mg/m² on Days 1 and 8 of a 21-day cycle for up to 6 cycles followed by single-agent OPDIVO 480 mg every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. In the absence of disease progression or unacceptable toxicity, OPDIVO was continued for up to 2 years from first dose.
- Cisplatin 70 mg/m² on Day 1 and gemcitabine 1000 mg/m² on Days 1 and 8 of a 21-day cycle for up to 6 cycles, until disease progression or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by BICR using RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures included ORR as assessed by BICR.

The median age was 65 years of age (range: 32 to 86) with 51% of patients ≥65 years of age and 12% of patients ≥75 years of age, 23% were Asian, 72% were White, 0.3% were Black, 0.3% were American Indian or Alaska Native, 4.9% were Other, 12% were Hispanic or Latino, and 77% were male. Baseline ECOG performance status was 0 (53%) or 1 (46%). At baseline, 87% of patients had metastatic UC, including 20% with liver metastases, 11% had locally advanced UC, and 51% had UC histologic variants. Forty-nine (16%) in the OPDIVO in combination with cisplatin-based chemotherapy arm and 43 (14%) in the cisplatin-based chemotherapy arm switched from cisplatin to carboplatin after at least one cycle of cisplatin.

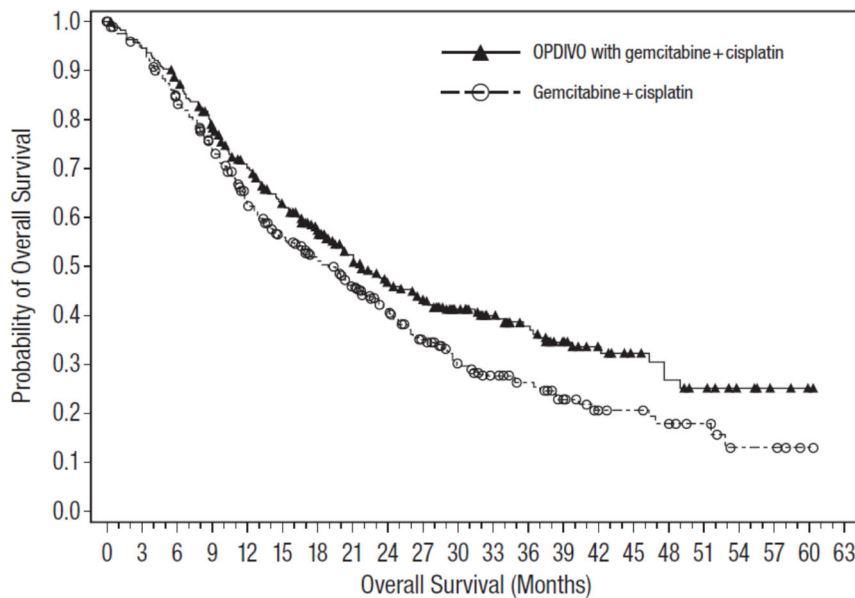
Efficacy results are presented in Table 68 and Figures 19 and 20.

Table 68: Efficacy Results – CHECKMATE 901

	<u>OPDIVO and Cisplatin and Gemcitabine (n=304)</u>	<u>Cisplatin and Gemcitabine (n=304)</u>
<u>Overall Survival (OS)</u>		
<u>Events, n (%)</u>	<u>172 (56.6)</u>	<u>193 (63.5)</u>
<u>Median (months)</u> <u>(95% CI)^a</u>	<u>21.7</u> <u>(18.6, 26.4)</u>	<u>18.9</u> <u>(14.7, 22.4)</u>
<u>Hazard ratio</u> <u>(95% CI)^b</u>	<u>0.78</u> <u>(0.63, 0.96)</u>	
<u>p-value^c</u>	<u>0.0171</u>	
<u>Progression-free Survival (PFS)^d</u>		
<u>Events, n (%)</u>	<u>211 (69.4)</u>	<u>191 (62.8)</u>
<u>Median (months)</u> <u>(95% CI)^a</u>	<u>7.9</u> <u>(7.6, 9.5)</u>	<u>7.6</u> <u>(6.0, 7.8)</u>
<u>Hazard ratio</u> <u>(95% CI)^b</u>	<u>0.72</u> <u>(0.59, 0.88)</u>	
<u>p-value^c</u>	<u>0.0012</u>	
<u>Objective Response Rate (ORR)^d</u>		

Table 68: Efficacy Results – CHECKMATE 901

	<u>OPDIVO and Cisplatin and Gemcitabine (n=304)</u>	<u>Cisplatin and Gemcitabine (n=304)</u>
<u>Response rate, n (%)</u> <u>(95% CI)</u>	<u>175 (57.6%)</u> <u>(51.8, 63.2)</u>	<u>131 (43.1%)</u> <u>(37.5, 48.9)</u>
<u>Complete response rate, n (%)</u>	<u>66 (22%)</u>	<u>36 (12%)</u>
<u>Partial response rate, n (%)</u>	<u>109 (36%)</u>	<u>95 (31%)</u>
<u>Duration of Response (DoR)</u>		
<u>Median (months)</u> <u>(95% CI)^a</u>	<u>9.5</u> <u>(7.6, 15.1)</u>	<u>7.3</u> <u>(5.7, 8.9)</u>

^a Based on Kaplan-Meier Estimates^b Stratified Cox proportional hazard model.^c 2 sided p values from stratified log-rank test.^d Assessed by BICR.**Figure 19: Overall Survival - CHECKMATE-901**

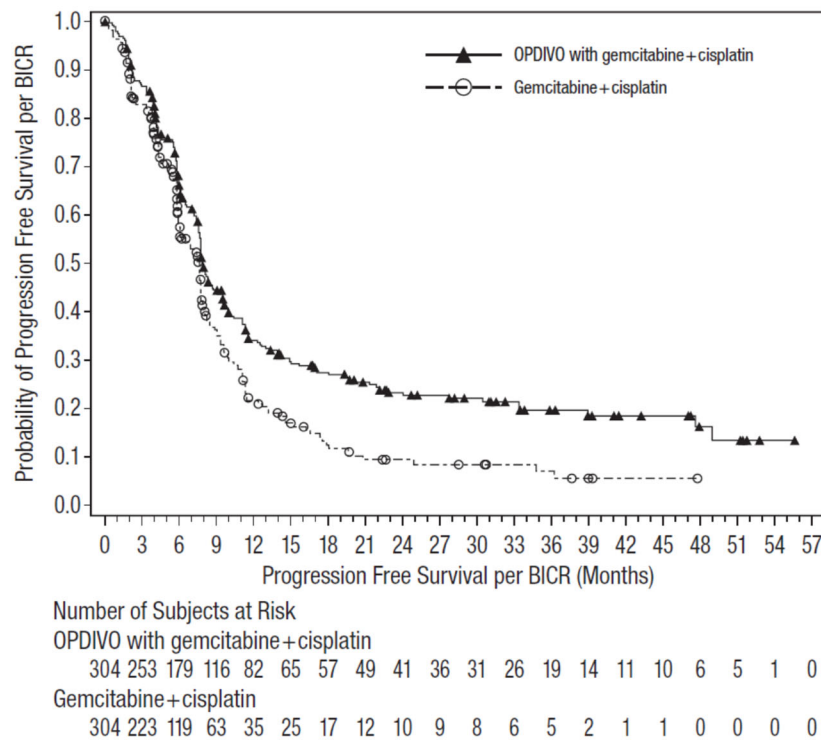
Number of Subjects at Risk

OPDIVO with gemcitabine + cisplatin

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

Gemcitabine + cisplatin

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

Figure 20: Progression-free Survival - CHECKMATE-901

...

14.11 Hepatocellular Carcinoma

CHECKMATE-040 (NCT01658878)⁵ was a multicenter, multiple cohort, open-label trial that evaluated the efficacy of OPDIVO as a single agent and in combination with ipilimumab in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on or were intolerant to sorafenib. Additional eligibility criteria included histologic confirmation of HCC and Child-Pugh Class A cirrhosis. The trial excluded patients with active autoimmune disease, brain metastasis, a history of hepatic encephalopathy, clinically significant ascites, infection with HIV, or active co-infection with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) or HBV and hepatitis D virus (HDV); however, patients with only active HBV or HCV were eligible.

Tumor assessments were conducted every 6 weeks for 48 weeks and then every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measure was confirmed overall response rate, as assessed by BICR using RECIST v1.1 and modified RECIST (mRECIST) for HCC. Duration of response was also assessed.

~~The efficacy of OPDIVO as a single agent was evaluated in a pooled subgroup of 154 patients across Cohorts 1 and 2 who received OPDIVO 3 mg/kg by intravenous infusion every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 63 years (range: 19 to 81), 77% were male, and 46% were White. Baseline ECOG performance status was 0 (65%) or 1 (35%). Thirty one percent (31%) of patients had active HBV infection, 21% had active HCV infection, and 49% had no evidence of active HBV or HCV. The etiology for HCC was alcoholic~~

liver disease in 18% and non-alcoholic fatty liver disease in 6.5% of patients. Child-Pugh class and score was A5 for 68%, A6 for 31%, and B7 for 1% of patients. Seventy one percent (71%) of patients had extrahepatic spread, 29% had macrovascular invasion, and 37% had alfa-fetoprotein (AFP) levels ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Prior treatment history included surgical resection (66%), radiotherapy (24%), or locoregional treatment (58%). All patients had received prior sorafenib, of whom 36 (23%) were unable to tolerate sorafenib; 19% of patients had received 2 or more prior systemic therapies.

The efficacy of OPDIVO in combination with ipilimumab was evaluated in 49 patients (Cohort 4) who received OPDIVO 1 mg/kg and ipilimumab 3 mg/kg administered every 3 weeks for 4 doses, followed by single-agent OPDIVO at 240 mg every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median age was 60 years (range: 18 to 80), 88% were male, 74% were Asian, and 25% were White. Baseline ECOG performance status was 0 (61%) or 1 (39%). Fifty-seven (57%) percent of patients had active HBV infection, 8% had active HCV infection, and 35% had no evidence of active HBV or HCV. The etiology for HCC was alcoholic liver disease in 16% and non-alcoholic fatty liver disease in 6% of patients. Child-Pugh class and score was A5 for 82% and A6 for 18%; 80% of patients had extrahepatic spread; 35% had vascular invasion; and 51% had AFP levels ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Prior cancer treatment history included surgery (74%), radiotherapy (29%), or local treatment (59%). All patients had received prior sorafenib, of whom 10% were unable to tolerate sorafenib; 29% of patients had received 2 or more prior systemic therapies.

Efficacy results are shown in Table 6871. ~~Based on the design of this study, the data below cannot be used to identify statistically significant differences in efficacy between cohorts. The results for OPDIVO in Cohorts 1 and 2 are based on a minimum follow-up of approximately 27 months.~~ The results for OPDIVO in combination with ipilimumab in Cohort 4 are based on a minimum follow-up of 28 months.

Table 6871: Efficacy Results - Cohorts ~~1, 2, and~~ 4 of CHECKMATE-040

	OPDIVO and Ipilimumab (Cohort 4) (n=49)	OPDIVO (Cohorts 1 and 2) (n=154)
Overall Response Rate per BICR,^a n (%), RECIST v1.1	16 (33%)	22 (14%)
(95% CI) ^b	(20, 48)	(9, 21)
Complete response	4 (8%)	3 (2%)
Partial response	12 (24%)	19 (12%)
Duration of Response per BICR,^a RECIST v1.1	n=16	n=22
Range (months)	4.6, 30.5+	3.2, 51.1+
Percent with duration ≥6 months	88%	91%
Percent with duration ≥12 months	56%	59%
Percent with duration ≥24 months	31%	32%
Overall Response Rate per BICR,^a n (%), mRECIST	17 (35%)	28 (18%)
(95% CI) ^b	(22, 50)	(12, 25)
Complete response	6 (12%)	7 (5%)
Partial response	11 (22%)	21 (14%)

^a Confirmed by BICR.^b Confidence interval is based on the Clopper and Pearson method.

...

שינויים עיקריים בעלון לצרכן:

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו – 1986
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אופדיבו

תמיסה מרוכזת להכנת תמיסה לעירוי תוך ורידי

החומר הפעיל וריכוזו:
ניבולומאב 10 מ"ג/מ"ל
nivolumab 10 mg/ml

...

1. למה מיועדת התרופה?

אופדיבו ניתנת לטיפול ב:

- **סרטן עור מסוג מלנומה**
 - אופדיבו כטיפול יחיד או בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול במבוגרים וילדים מגיל 12 ומעלה עם מלנומה מתקדמת (לא נתיחה או גרורתית).
 - אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) במבוגרים וילדים מגיל 12 ומעלה עם מלנומה בשלב IIB, IIC, III או IV לאחר הסרה מלאה.
- **סרטן ריאות מסוג תאים שאינם קטנים (non-small cell lung cancer)**
 - אופדיבו, בשילוב עם משלב כימותרפי המכיל פלטינום (platinum-doublet chemotherapy), מיועדת לטיפול קדם ניתוחי (neoadjuvant) במבוגרים עם סרטן ריאות נתיח (גידולים בגודל של 4 ס"מ ומעלה או מערבים בלוטות לימפה) מסוג תאים שאינם קטנים.
 - אופדיבו, בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) ושני מחזורי טיפול של משלב כימותרפי המכיל פלטינום (platinum-doublet chemotherapy), מיועדת כטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן ריאות גרורתי או חוזר מסוג תאים שאינם קטנים, וללא שינויים בגנים EGFR או ALK בגידול.
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן ריאות גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים שמחלתם התקדמה תוך כדי טיפול או לאחר טיפול בכימותרפיה מבוססת פלטינום.
- **מזותליומה ממאירה של הפלאורה (malignant pleural mesothelioma) - סרטן של תאי מזותל המרכיבים את קרום האדר (מעטפת הריאה)**
 - אופדיבו בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם מזותליומה ממאירה לא נתיחה של הפלאורה.
- **סרטן תאי הכליה מתקדם (advanced renal cell carcinoma)**
 - אופדיבו בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן תאי כליה מתקדם, בדרגת סיכון בינונית או גבוהה.
 - אופדיבו בשילוב עם קבוצנטיניב (cabozantinib) מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן תאי כליה מתקדם.
 - אופדיבו כטיפול יחיד מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן תאי כליה מתקדם שקיבלו טיפול אנטי-אנגיוגני קודם.
- **הודג'קין לימפומה מסוג קלאסי (סוג של סרטן הדם)**
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם הודג'קין לימפומה מסוג קלאסי שחזרה או התקדמה לאחר:
 - השתלת תאי גזע ממקור עצמוני (אוטולוגית) וטיפול בתרופה brentuximab vedotin או
 - 3 או יותר קווי טיפול סיסטמיים כולל השתלת תאי הגזע ממקור עצמוני (אוטולוגית).
- **סרטן תאי קשקש של הראש והצוואר (squamous cell carcinoma)**
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם הישנות או גרורות של סרטן תאי קשקש של הראש והצוואר שמחלתם התקדמה תוך כדי או לאחר טיפול כימותרפי המבוסס פלטינום.
- **קרצינומה של תאי האורותל (urothelial carcinoma) - סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן**

- אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) במבוגרים עם סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן בסיכון גבוה להישנות המחלה לאחר הסרה רדיקלית של הגידול.
- אופדיבו בשילוב עם ציספלטין וגמציטאבין מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן, לא נתיח או גרורתי.
- אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן מתקדם מקומית או גרורתי בדרכי השתן או שלפוחית השתן:
- לאחר שמחלתם התקדמה במהלך או לאחר טיפול כימותרפיה מבוססת פלטינום
- לאחר שמחלתם התקדמה במהלך 12 חודשים מטיפול כימותרפיה מבוססת פלטינום, שניתן לפני ניתוח להסרת הגידול (neoadjuvant) או כטיפול משלים (adjuvant) לאחר ניתוח.

- **סרטן גרורתי של המעי הגס או החלחולת**
אופדיבו כטיפול יחיד או בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול במבוגרים וילדים מגיל 12 ומעלה עם סרטן גרורתי של המעי הגס או החלחולת המבטא dMMR (mismatch repair deficient) או MSI-H (microsatellite instability-high), שמחלתם התקדמה לאחר טיפול בפלואורופירימידין, אוקסליפלטין ואירינוטקאן.

- **סרטן כבד (hepatocellular carcinoma)**
אופדיבו, ~~כטיפול יחיד או~~ בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab), מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן כבד עם פגיעה כבדית קלה (Child-Pugh A) לאחר טיפול בסוראפניב (sorafenib).

- **סרטן ושט**
 - אופדיבו מיועדת כטיפול משלים (adjuvant) לאחר כריתה מלאה של סרטן ושט או סרטן צומת קיבה-ושט, עם שארית מחלה פתולוגית, במבוגרים שטופלו בטיפול כימו-קרינתי לפני הכריתה.
 - אופדיבו בשילוב עם משלב כימותרפי המבוסס פלואורופירימידין ופלטינום מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן ושט מסוג קרצינומה של תאי קשקש (esophageal squamous cell carcinoma), שאינו נתיח מתקדם, חוזר או גרורתי, עם ביטוי של PD-L1 ב- 1% ומעלה מתאי הגידול.
 - אופדיבו בשילוב עם איפילימומאב (ipilimumab) מיועדת לטיפול קו ראשון במבוגרים עם סרטן ושט מסוג קרצינומה של תאי קשקש (esophageal squamous cell carcinoma) שאינו נתיח מתקדם, חוזר או גרורתי, עם ביטוי של PD-L1 ב- 1% ומעלה מתאי הגידול.
 - אופדיבו מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן ושט מסוג קרצינומה של תאי קשקש (esophageal squamous cell carcinoma), שאינו נתיח, מתקדם, חוזר או גרורתי, לאחר טיפול קודם בכימותרפיה מבוססת פלואורופירימידין ופלטינום.

- **סרטן קיבה, סרטן צומת קיבה-ושט ואדנוקרצינומה של הוושט**
אופדיבו בשילוב עם כימותרפיה המכילה פלואורופירימידין ופלטינום מיועדת לטיפול במבוגרים עם סרטן לא נתיח, מתקדם או גרורתי של הקיבה, צומת קיבה ושט או אדנוקרצינומה של הוושט.

קבוצה תרופוטית: אנטי-ניאופלסטי.

2. לפני השימוש בתרופה:

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
לפני הטיפול באופדיבו, ספר לרופא על כל מצבך הרפואי, כולל אם:

- עברת השתלת איברים. כולל השתלת קרנית

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא.
עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.
המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

- עבור טיפול בסרטן ריאות מסוג תאים שאינם קטנים (non-small cell lung cancer) לפני הניתוח, אופדיבו ניתנת בשילוב עם משלב כימותרפי (כימותרפיה המכילה פלטינום ותרופה כימותרפית נוספת) - כל 3 שבועות למשך 3 מחזורי טיפול.

- עבור סרטן בדרכי השתן או שלפוחית השתן שאינו נתיח או גרורתי, כאשר אופדיבו ניתנת בשילוב עם התרופות הכימותרפיות ציספלטין וגמיטאבין, אופדיבו ניתנת כל 3 שבועות למשך 6 מחזורי טיפול לכל היותר. הכימותרפיה ניתנת באותו היום. לאחר מכן אופדיבו ניתנת כטיפול יחיד כל שבועיים או כל 4 שבועות כתלות במנה שאתה מקבל.

...

4. תופעות לוואי

...

תופעות לוואי חמורות הקשורות לפעילות מערכת החיסון

אופדיבו הינה תרופה המטפלת בסוגי סרטן מסוימים על-ידי שפעול מערכת החיסון. אופדיבו עלולה לגרום למערכת החיסון לתקוף רקמות ואיברים בריאים בכל אזור בגוף ולהשפיע על אופן תפקודם. בעיות אלה עלולות לעיתים להפוך לחמורות או [למסכנות חיים](#) ולהביא למוות. בעיות אלה עלולות להופיע בכל שלב בזמן הטיפול או אף לאחר סיום הטיפול. ייתכן שתחושה יותר מבעיה אחת מבעיות אלה באותו הזמן. חלק מהבעיות הללו עלולות להתרחש בתדירות גבוהה יותר כשאופדיבו ניתנת בשילוב עם טיפול נוסף.

פנה מייד לרופא המטפל אם הינך חווה סימנים או תסמינים חדשים כלשהם או אם יש החמרה בסימנים או בתסמינים, כולל:

בעיות בריאות.

- [הופעת שיעול או החמרה בשיעול](#)
- קוצר נשימה
- כאבים בחזה

...

בעיות בעור.

- פריחה
- גרד
- [הופעת שלפוחיות בעור או קילופים בעור](#)
- [נפיחות בקשרי לימפה](#)
- [פצעים או כיבים כואבים בחלל הפה או באף, בגרון או באזור איברי המין](#)
- [חום או תסמינים דמויי שפעת](#)

בעיות עלולות להופיע גם באיברים ורקמות אחרים. אלו לא כל הסימנים והתסמינים של בעיות במערכת החיסון העלולים להופיע בשימוש עם אופדיבו. פנה מייד לרופא המטפל עבור סימנים או תסמינים חדשים כלשהם או אם יש החמרה בסימנים או בתסמינים, העלולים לכלול:

...

[דחייה של איבר או רקמה מושתלת](#). הרופא המטפל יגיד לך על איזה סימנים ותסמינים אתה צריך לדווח ויבצע מעקב כתלות בסוג ההשתלה שעברת.

...

סיבוכי השתלת תאי גזע כאשר ההשתלה היא מתורם (אלוגנאית).

הסיבוכים הללו עלולים להיות ~~חמורים~~ [רציניים](#) ולהביא למוות. הסיבוכים עלולים להופיע אם ההשתלה נעשתה לפני או אחרי הטיפול באופדיבו. הרופא המטפל יבצע מעקב לסימנים של סיבוכים אם עברת השתלת תאי גזע מתורם.

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי של אופדיבו כטיפול יחיד כוללות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common), תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

- תחושת עייפות
- חולשה, הרגשה כללית לא טובה
- חום
- נפיחות (בצקת), כולל נפיחות בכפות ידיים, קרסוליים או כפות רגליים (בצקת היקפית)

- שלשול
- בחילה
- הקאה
- כאב בטן
- עצירות
- **נפיחות בטנית**
- קשיי עיכול
- קושי בבליעה
- פריחה
- גרד-**בעור**, כולל גרד מפושט
- ויטליגו (בהקת), מחלה שבה מופיעים כתמים בהירים על העור
- אריתמה (אדמנת) המתבטאת באודם ודלקת בעור
- כאב בשרירים, בעצמות ובמפרקים
- כאב ראש
- סחרחורת
- זיהום בדרכי הנשימה העליונות
- גודש באף
- דלקת ריאות, כולל דלקת ריאות המערבת את הסימפונות
- שיעול, שיעול עם ליחה
- קוצר נשימה, קוצר נשימה במאמץ
- ירידה בתיאבון
- ירידה במשקל
- כאב גב
- רמות נמוכות של הורמון התירואיד [היפותירואידיזם (תת-פעילות בלוטת התריס)] שיכולות לגרום לעייפות ולעלייה במשקל
- רמות גבוהות של הורמון התירואיד [היפרתירואידיזם (פעילות יתר של בלוטת התריס)] שיכולות לגרום לקצב לב מהיר, להזעה ולאיבוד משקל
- בעיות בבלוטת התריס, כולל דלקת בלוטת התריס (תירואיטיס)
- תפקוד כליות לקוי
- זיהום בדרכי השתן
- דלקת בכבד (הפטיטיס)
- לחץ דם גבוה
- רמה גבוהה של סוכר בדם (היפרגליקמיה)
- נדודי שינה
- חוסר תחושה, כאב, עקצוץ או צריבה בכפות ידיים או רגליים (נזירופתיה היקפית)
- תוצאות לא תקינות של בדיקות מעבדה
- תגובות הקשורות בעירוי

...

תופעות הלוואי במתן משולב של אופדיבו עם איפילימומאב (ipilimumab) כוללות:

...

תופעות לוואי שכיחות (common), תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- ויטליגו (בהקת), מחלה שבה מופיעים כתמים בהירים על העור
- לחץ דם גבוה
- רמה גבוהה של סוכר בדם (היפרגליקמיה)
- התנקבות במעי
- הצטברות נוזל בחלל האדר העוטף את הריאות (תפליט פלאורלי) אשר עלולה לגרום לקוצר נשימה, וכן לעיתים לכאב בחזה ולחום
- תסחיף ריאתי (קריש דם בריאות)
- דלקת בלוטת יותרת המוח (היפופיזיטיס)
- **נפיחות בטנית**
- התייבשות
- פגיעה כלייתית חריפה

- אירוע כבדי
- תפקודי כבד לא תקינים
- דימום מדליות בוושט
- מוות כתוצאה מתופעות לוואי
- שרירים כואבים, חולשת שרירים שלא כתוצאה מאימון (מיופתיה)
- דלקת שרירים (מיוזיטיס)
- דלקת עצבית (neuritis)
- שיתוק בעצב הפיבולארי ברגל המאופיין בכאבים בשוק, ירידה בתחושה או חוסר תחושה, חולשת שרירים, ובמקרים חמורים כף רגל שמוטה או צליעה אופיינית (peroneal nerve palsy)
- תסמונת שגרן (Sjogren's syndrome), מחלה שבה מערכת החיסון תוקפת בעיקר בלוטות דמעות ורוק
- דלקת מפרקים כרונית שבדרך כלל מערבת את מפרקי עמוד השדרה (ספונדילוארתרופתיה)
- חוסר תחושה, כאב, עקצוץ או צריבה בכפות ידיים או רגליים (ניורופתיה היקפית)
- תגובות הקשורות בעירוי

...

תופעות הלוואי במתן משולב של אופדיבו עם כימותרפיה המכילה פלטינום ותרופה כימותרפיה כימותרפית נוספת כוללות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common), תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה:

- תחושת עייפות
- הרגשה כללית לא טובה
- נפיחות (בצקת)
- חום
- בחילה
- עצירות
- הקאה
- שלשול
- כאב בטן
- ירידה בתאבון
- פריחה
- גרד
- נשירת שיער
- חוסר תחושה, כאב, עקצוץ או צריבה בכפות ידיים או רגליים (ניורופתיה היקפית)
- כאב ראש
- כאב בשרירים, בעצמות ובמפרקים
- זיהום בדרכי השתן
- רמות נמוכות של הורמון התיירואיד (היפותירואידיזם (תת-פעילות בלוטת התריס)) שיכולות לגרום לעייפות ולעלייה במשקל
- תפקוד כליות לקוי
- הופעת דם בשתן
- ירידה במשקל
- תוצאות לא תקינות של בדיקות מעבדה

תופעות לוואי שכיחות (common), תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- דלקת ריאות
- תגובה אלרגית קשה (תגובה אנפילקטית)
- פגיעה כלייתית חריפה
- אלח דם
- תסחיף ריאתי

...