

Public Assessment Report
OPDIVO

INFORMASI PRODUK

Nama obat : OPDIVO
Bentuk sediaan : Larutan konsentrat untuk infus
Zat aktif : Nivolumab 10 mg/mL
Kemasan : Dus, 1 vial @ 120 mg
Pendaftar : PT Mecosin Indonesia
Produsen : Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Ravensburg, Germany
dirilis oleh Sword Laboratories Unlimited Company, Dublin, Irlandia
Kategori Registrasi : Registrasi produk biologi baru
Indikasi yang diajukan : Renal cell carcinoma (RCC)
OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced RCC.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

OPDIVO in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic NSCLC in adults whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation.

Gastric cancer (GC), gastro-oesophageal junction cancer (GEJ) or esophageal adenocarcinoma cancer (EAC)

OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with HER2-negative advanced or metastatic gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma, whose tumors express PD-L1 with a combined positive score (CPS) \geq 5.

Posologi yang diajukan : **OPDIVO in combination with ipilimumab**
Renal cell carcinoma
The recommended dose is 3 mg/kg nivolumab in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a second phase in which nivolumab monotherapy is administered intravenously at either 240 mg every 2 weeks or at 480 mg every 4 weeks, as presented in Table 1. For the monotherapy phase, the first dose of nivolumab should be administered;

- 3 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 240 mg every 2 weeks; or
- 6 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 480 mg every 4 weeks.

Table 1: Recommended doses and infusion times for intravenous administration of nivolumab in combination with ipilimumab for RCC.

	Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles	Monotherapy phase
Nivolumab	3 mg/kg over 30 minutes	240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 60 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg over 30 minutes	-

OPDIVO in combination with ipilimumab and chemotherapy

Non-small cell lung cancer

The recommended dose is 360 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously over 30 minutes every 6 weeks, and platinum-based chemotherapy

administered every 3 weeks. After completion of 2 cycles of chemotherapy, treatment is continued with 360 mg nivolumab administered intravenously every 3 weeks in combination with 1 mg/kg ipilimumab every 6 weeks. Treatment is recommended until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

OPDIVO in combination with chemotherapy

Gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma

The recommended dose is 360 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy administered every 3 weeks or 240 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy administered every 2 weeks. Treatment with nivolumab is recommended until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

Duration of treatment

Treatment with OPDIVO in combination with ipilimumab or other therapeutic agents, should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient (and up to maximum duration of therapy if specified for an indication).

Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment with nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

Dose escalation or reduction is not recommended for OPDIVO in combination with other therapeutic agents. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. Guidelines for permanent discontinuation or withholding of doses are described in Table 2.

Table 2: Recommended treatment modifications for OPDIVO in combination

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Immune-related pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve, radiographic abnormalities improve, and management with corticosteroids is complete Permanently discontinue treatment
	Grade 3 or 4 pneumonitis	
Immune-related colitis	Grade 2 diarrhoea or colitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids, if needed, is complete Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 diarrhoea or colitis	
	OPDIVO monotherapy	Permanently discontinue treatment
	OPDIVO+ipilimumab	Permanently discontinue treatment

	Grade 4 diarrhoea or colitis	
Immune-related hepatitis	Grade 2 elevation in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin	Withhold dose(s) until laboratory values return to baseline and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 or 4 elevation in AST, ALT, or total bilirubin	Permanently discontinue treatment
Immune-related nephritis and renal dysfunction	Grade 2 or 3 creatinine elevation	Withhold dose(s) until creatinine returns to baseline and management with corticosteroids is complete.
	Grade 4 creatinine elevation	Permanently discontinue treatment
Immune-related endocrinopathies	Symptomatic Grade 2 or 3 hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, Grade 2 adrenal insufficiency, Grade 3 diabetes	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids (if needed for symptoms of acute inflammation) is complete. Treatment should be continued in the presence of hormone replacement therapy as long as no symptoms are present.
	Grade 4 hypothyroidism	
	Grade 4 hyperthyroidism	Permanently discontinue treatment
	Grade 4 hypophysitis	
	Grade 3 or 4 adrenal insufficiency	
	Grade 4 diabetes	
Immune-related skin adverse reactions	Grade 3 rash	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 4 rash	Permanently discontinue treatment
	Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Permanently discontinue treatment (see section 4.4)
Immune-related myocarditis	Grade 2 myocarditis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 or 4 myocarditis	Permanently discontinue treatment
Other immune-related adverse reactions	Grade 3 (first occurrence)	Withhold dose(s)
	Grade 4 or recurrent Grade 3; persistent Grade 2 or 3 despite treatment modification; inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg prednisone or equivalent per day	Permanently discontinue treatment

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- a. *During administration of the second phase of treatment (nivolumab monotherapy) following combination treatment, permanently discontinue treatment if Grade 3 diarrhoea or colitis occurs.*
- b. *Recommendation for the use of hormone replacement therapy is provided in section 4.4.*

- c. *The safety of re-initiating nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known.*

OPDIVO as monotherapy or in combination with other therapeutic agents should be permanently discontinued for:

- *Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions;*
- *Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions despite management.*

When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if either agent is withheld, the other agent should also be withheld. If dosing is resumed after a delay, either the combination treatment or OPDIVO monotherapy could be resumed based on the evaluation of the individual patient.

When OPDIVO is administered in combination with chemotherapy, refer to the PI of the other combination therapy agents regarding dosing. If any agents are withheld, the other agents may be continued. If dosing is resumed after a delay, either the combination treatment, OPDIVO monotherapy or chemotherapy alone could be resumed based on the evaluation of the individual patient.

Special populations

Pediatric population

The safety and efficacy of OPDIVO in children below 18 years of age have not been established.

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years).

Renal impairment

Based on the population pharmacokinetic (PK) results, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment

Based on the population PK results, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. Data from patients with moderate or severe hepatic impairment are too limited to draw conclusions on these populations. OPDIVO must be administered with caution in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 x to 3 x the upper limit of normal [ULN] and any AST) or severe (total bilirubin > 3 x ULN and any AST) hepatic impairment.

PENGANTAR

OPDIVO adalah produk biologi baru dengan zat aktif Nivolumab. Nivolumab adalah *first-in-human immunoglobulin G4 (IgG4)* yang merupakan *programmed cell death protein 1 (PD-1) blocking antibody* yang bekerja dengan cara mengganggu interaksi antara reseptor PD-1 dan ligan PD-L1 dan PD-L2, sehingga menghambat respon imun seluler.

Opdivo merupakan larutan konsentrat untuk infus dimana tiap mL mengandung Nivolumab 10 mg, dengan indikasi untuk: 1) Non-small cell lung cancer (NSCLC), 2) Renal cell carcinoma (RCC), dan 3) Gastric, gastro-oesophageal junction (GEJ) or oesophageal adenocarcinoma. Nivolumab (Opdivo) adalah obat inovator di Indonesia dan saat ini satu-satunya produk yang disetujui beredar di Indonesia.

Renal cell carcinoma meliputi 2% dari semua malignancy pada dewasa. Di seluruh dunia, sekitar 270.000 kasus baru didiagnosis, dan sekitar 116.000 pasien meninggal tiap tahun. Pengobatan menggunakan sitokin, seperti IL-2

dan IFN, dapat memberikan respon pada 5% hingga 20% pasien, mencakup *complete response* yang panjang pada beberapa pasien, namun pengobatan ini dikaitkan dengan potensi *life-threatening toxicity*.

Kanker paru merupakan kanker yang paling umum di seluruh dunia, dengan 1,8 juta kasus baru didiagnosis tiap tahun, dan diperkirakan 1,6 juta kematian terjadi tiap tahun. NSCLC merepresentasikan sekitar 85% dari semua kanker paru.

Saat ini, *platinum-doublet chemotherapy* merupakan standar terapi yang direkomendasikan untuk *first-line treatment* pada *metastatic NSCLC*. Namun, *first-line platinum-based chemotherapy* tidak memberikan hasil yang cukup baik dengan median OS 10-14 bulan, median PFS 5-6 bulan, dan ORR 30% - 35%.

GC/GEJC/EAC merupakan salah satu penyebab utama kematian terkait kanker, dengan sekitar 1 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2018.

Saat ini, *cytotoxic chemotherapy* masih merupakan standar terapi untuk *HER2 negative GC/GEJ/EAC* dengan median OS < 1 tahun. Trastuzumab+kemoterapi hanya disetujui untuk *HER2 positive metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma*, sementara hanya sekitar 20% pasien *HER2 positive* pada *first-line GC/GEJ*.

ASPEK MUTU

Pengantar

Produk jadi Opdivo tersedia dalam bentuk larutan konsentrat untuk infus, dikemas dalam vial (1 Vial @ 120 mg), dimana tiap mL mengandung Nivolumab 10 mg. Obat jadi Opdivo mengandung bahan tambahan yang terdiri dari Sodium citrate dihydrate, Sodium chloride, Mannitol (E421), Pentetic acid (diethylenetriaminepentaacetic acid), Polysorbate 80 (E433), Sodium hydroxide (pH adjustment), Hydrochloric acid (pH adjustment), *Water for injections*. Produk harus disimpan pada suhu 2-8°C, tidak dibekukan, terlindung cahaya.

Zat Aktif

Zat aktif Nivolumab diproduksi oleh Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics Cruiserath Road Mulhuddart, Dublin 15, Ireland. *Cell bank* dikembangkan oleh Lonza Biologics, Portsmouth, New Hampshire. Nivolumab diproduksi melalui proses kultur sel menggunakan *Chinese hamster ovary (CHO) cell line*. Proses pembuatan zat aktif atau *drug substance (DS)* Nivolumab terdiri dari proses *thawing* 1 vial WCB (*working cell bank*), dilakukan perbanyakan kultur sel dengan menggunakan rangkaian *shake flask, cell bag, seed bioreactor* dan mesin bioreactor skala produksi. Setelah proses kultur sel, kemudian dilanjutkan dengan proses sentrifugasi dan filtrasi menggunakan *depth filtration* dan membran filtrasi untuk menghilangkan sel dan sel debris, pada proses tersebut dihasilkan bulk. Bulk kemudian dilakukan proses pemurnian menggunakan kromatografi dan rangkaian filtrasi sehingga dihasilkan *unformulated bulk (UFB) drug substance*. Proses selanjutnya adalah penambahan polysorbate 80 pada UFB hingga dihasilkan *formulated bulk drug substance*.

Tersedia sertifikat bebas BSE/TSE, dan dilakukan kontrol terhadap *adventitious agent*.

Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan dan diserahkan.

Prosedur pengujian dan ringkasan validasi metode uji IPC diberikan dengan hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Validasi proses produksi zat aktif Nivolumab diserahkan dengan hasil validasi menunjukkan proses produksi konsisten dan memenuhi kriteria penerimaan validasi yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Shelf life zat aktif didukung dengan data stabilitas pada $5 \pm 3^\circ\text{C}$ selama 36 bulan.

Obat jadi

Obat jadi Opdivo (Nivolumab) merupakan sediaan steril, bebas pyrogen dan pengawet. Obat jadi Opdivo diproduksi oleh Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.Kg, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Federal Republic of Germany, dan dirilis oleh Sword Laboratories Unlimited Company, t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics, Cruiserath Road. Mulhuddart, Dublin 15, Ireland.

Rangkaian proses pembuatan produk jadi terdiri dari pembuatan *buffer solution* (Mannitol, Sodium Chloride, Sodium Citrate Dihydrate, DTPA (pentetic acid), WFI) kemudian dihomogenkan dengan pooling *drug substance* Nivolumab, filtrasi, filling, visual inspeksi, kemas sekunder.

Proses produksi formulasi dan filling yang dilakukan secara aseptis. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup validasi proses pembuatan (proses formulasi, filling) dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain kapabilitas proses, hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik dan hasil validasi proses skala komersial. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2-8°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, Produk Opdivo dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Studi non klinik yang dilakukan yaitu studi farmakodinamik primer, studi farmakokinetik dan studi toksikologi. Berdasarkan studi non klinik yang diserahkan menunjukkan bahwa:

1. Studi farmakodinamik primer
 - a. Nivolumab terikat dengan afinitas tinggi, baik pada PD-1 dari manusia maupun cynomolgus PD-1, serta spesifik untuk PD-1 dan bukan molekul yang tidak terkait.
 - b. Nivolumab memiliki efek antibodi anti-PD-1 terhadap ADCC dan CDC yang lemah, sehingga fungsi effector dari nivolumab tidak menyebabkan penurunan sel imun pada manusia. Selain itu, nivolumab juga tidak meningkatkan produksi sitokin pada sel darah tepi dengan tidak adanya aktivasi sel T, sehingga nivolumab tidak meningkatkan aktivasi imun nonspesifik pada manusia.
 - c. Uji in vitro menunjukkan kombinasi ipilimumab dan nivolumab meningkatkan potensi produksi sitokin dan tidak meningkatkan pelepasan sitokin pada *peripheral blood mononuclear* (PBMC) manusia.
 - d. Kombinasi ipilimumab dan nivolumab menunjukkan respon antitumor yang lebih kuat pada beberapa model tumor dibandingkan agen tunggal.
2. Studi farmakokinetik

Tidak ada *PK drug-drug interaction* yang jelas terlihat di monyet antara nivolumab dan ipilimumab. Imunogenisitas dari ipilimumab meningkat dengan pemberian bersamaan dengan nivolumab, diperkirakan karena sifat *immunostimulatory* dari nivolumab.
3. Studi toksisitas
 - a. Toksisitas dosis tunggal
 - Pemberian dosis tunggal nivolumab 1 atau 10 mg/kg dapat ditoleransi dengan baik.
 - Nivolumab menunjukkan imunogenisitas pada hewan uji, sebanyak 5 dari 6 hewan uji yang diberikan dosis 1 mg/kg dan 2 dari 3 hewan uji yang diberikan dosis 10 mg/kg menunjukkan hasil uji antibodi anti-nivolumab positif pada hari ke-28. Namun, adanya antibodi tersebut tidak menimbulkan efek yang terlihat jelas pada farmakokinetik nivolumab.
 - b. Toksisitas dosis berulang
 - Nivolumab tidak menunjukkan imunogenisitas yang signifikan pada hewan uji setelah pemberian secara IV. Pembentukan *anti-drug antibody* (ADA) diamati pada 13% hewan uji ketika nivolumab diberikan sebagai agen tunggal dan pada 38% hewan uji ketika diberikan sebagai kombinasi dengan ipilimumab.
 - NOAEL untuk studi toksisitas berulang (*intermittent-dose toxicity study*) pada cynomolgus monkey sehat yaitu 35x (AUC based) pada dosis yang diberikan untuk manusia (dosis nivolumab 3 mg/kg Q2W).
 - c. Reproduksi dan perkembangan

NOAEL untuk toksisitas perkembangan tidak diidentifikasi. LOAEL untuk toksisitas perkembangan adalah 10 mg/kg (AUC[0-168h] 117.000 µg.h/mL), yaitu sekitar 8x dari paparan pada manusia yang diberikan dosis sebesar 3 mg/kg 2 minggu sekali.

d. Toleransi lokal

Tidak ada iritasi atau isu toleransi lokal yang diamati pada pemberian hingga 50 mg/kg/dose (seminggu sekali, dua minggu sekali dan sebulan sekali) pada studi dosis tunggal dan dosis berulang di monyet.

Studi Klinik

Studi Klinik yang diserahkan yaitu sebagai berikut:

1. Indikasi Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Terdapat 3 studi klinik yang mendukung indikasi NSCLC yaitu 1 studi klinik fase I (studi MDX-1006-01, 1 studi klinik fase II (studi CA209568) dan 1 studi klinik fase III (studi CA2099LA)

Studi CA2099LA

Studi klinik fase III CA2099LA (n=1150) yang dilakukan pada pasien usia ≥ 18 tahun dengan *histologically confirmed stage IV NSCLC* yang belum pernah menerima terapi antikanker sistemik, termasuk *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *anaplastic lymphoma kinase [ALK] inhibitors*, sebagai terapi primer untuk kondisi *advanced* atau *metastatic disease*.

Subjek dirandomisasi 1:1 ke dalam kelompok nivolumab+ipilimumab+kemoterapi atau kemoterapi. Faktor stratifikasi untuk randomisasi berdasarkan pada level PD-L1 (31% vs < 1%), histologi (*squamous [SQ]* vs *non-squamous [NSQ]*), dan jenis kelamin (pria vs wanita).

2. Indikasi Renal cell carcinoma (RCC)

Terdapat 2 studi klinik yang mendukung indikasi RCC yaitu studi klinik fase I (CA209016) dan fase III (CA209214)

Studi CA209214

Studi klinik fase III (CA209214) (N=1082) merupakan studi open label yang membandingkan kombinasi nivolumab + ipilimumab dengan monoterapi sunitinib pada pasien usia ≥ 18 tahun dengan *previously untreated advanced* atau *metastatic renal cell carcinoma* (mRCC).

Subjek dirandomisasi 1:1 dan distratifikasi berdasarkan *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) prognostic score* (0 vs 1-2 vs 3-6) dan region (*US vs Canada/Western Europe/Northern Europe vs Rest of World*).

3. Indikasi Gastro Oesophageal Junction (GEJ)

Terdapat 1 uji klinik fase III yang mendukung indikasi GEJ, yaitu studi CA209649 (N=1581) yang membandingkan nivolumab+kemoterapi (XELOX atau FOLFOX) (n = 789) vs kemoterapi (XELOX atau FOLFOX) (n = 792) pada pasien usia ≥ 18 tahun dengan *previously untreated advanced* atau *metastatic gastric cancer (GC)/gastroesophageal cancer (GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC)*.

Subjek distratifikasi berdasarkan status PD-L1 (31% vs < 1%), region (*Asia vs North America [United States and Canada] vs Rest of world [ROW]*), *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS)* (0 vs 1), kemoterapi (XELOX vs FOLFOX).

Selain studi klinik, juga diserahkan dokumen *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBREER)* dan *Risk Management Plan*.

PBER (Periode 4 Jul 2022 – 3 Jul-2023) menunjukkan :

- Diperkirakan sebanyak 49.596 subjek selama 449,667 bulan mendapatkan pengobatan dengan monoterapi nivolumab atau terapi kombinasi. Dari subjek tersebut diatas sebanyak 253 subjek pediatrik (0 - <18 tahun) menerima nivolumab, 392 dewasa menerima menerima nivolumab dan 105 subjek menerima nivolumab + ipilimumab *fixed ratio combination*.
- Selama periode pelaporan 9 signal yang dievaluasi tetapi hubungan antara signal tersebut dan obat uji belum dapat dikonfirmasi.
- Tidak ada safety concern lain yang mengubah *positive benefit-risk profile* dari nivolumab

Dokumen RMP tahun 2024 menunjukkan :

- Risiko teridentifikasi penting yaitu *immune-related pneumonitis, Immune-related colitis, Immune-related hepatitis, Immune-related nephritis and renal dysfunction, Immune-related endocrinopathies, Immune-related skin rash, Other immune-related rash, Severe infusion reactions (IV only)*.
- Risiko potensial penting yaitu *embryofetal toxicity, Immunogenicity, Risk of GVHD with nivolumab after allogeneic HSCT*.

Hasil evaluasi terhadap studi klinik

1. Indikasi Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- Nilai *Overall Survival* (OS) subjek kelompok nivo+ipi+kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,69 (96.71% CI: 0.55, 0.87) dan *p-value* = 0,0006. Nilai Median OS (95% CI) nivo+ipi+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 14,13 bulan vs 10,74 bulan.
- Hasil analisis subgrup nilai HR OS subgrup nivo+ipi+kemo vs kemoterapi tunggal terlihat konsisten pada subgrup berdasarkan histologi dan status PD-L1, yaitu:
 - o Histologi: HR = 0,65 (95% CI: 0,46, 0,93) pada histologi squamous dan HR = 0,72 (95% CI: 0,55, 0,93) pada non-squamous.
 - o Status PD-L1: HR = 0,67 (95% CI: 0,51, 0,89) pada PD-L1 $\geq 1\%$ dan HR = 0,65 (95% CI: 0,46, 0,92) pada PD-L1 $< 1\%$.
- Nilai *Progression Free Survival* (PFS) kelompok nivo+ipi+kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,70 (97.48% CI: 0,57, 0,86) dan *p-value* = 0,0001. Nilai Median PFS (95% CI) nivo+ipi+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 6,83 bulan vs 4,96 bulan.
- Hasil analisis subgrup nilai HR PFS subgrup nivo+ipi+kemo vs chemotherapy tunggal:
 - o Histologi: HR = 0,57 [95% CI: 0,42, 0,79] pada histologi squamous dan HR = 0,78 [95% CI: 0,63, 0,97] pada non-squamous.
 - o Status PD-L1 HR = 0,67 [95% CI: 0,53, 0,85] pada PD-L1 $\geq 1\%$ dan HR = 0,77 [95% CI: 0,57, 1,03] PD-L1 $< 1\%$.
- Nilai *Objective Response Rate* (ORR) nivo+ipi+kemo vs kemoterapi tunggal = 37,7% (95% CI: 32,7, 42,9) vs 25,1% (95% CI: 20,7, 30,0) *p-value* = 0,0003; dan nilai HR terlihat konsisten berdasarkan subgrup histologi dan status PD-L1.
- *Median duration of response* (DoR) lebih panjang untuk nivo+ipi+kemo dibandingkan kemoterapi: 10,02 bulan vs 5,09 bulan.
- Keamanan
 - o Kematian karena *study drug toxicity* lebih tinggi pada kelompok nivo+ipi+kemo dibandingkan dengan kemoterapi: 7(2,0%) vs 6 (1,7%)
 - o Kejadian SAE yang terkait obat grade 3-4 lebih tinggi pada kelompok nivo+ipi+kemo dibandingkan dengan kemoterapi: 90 (25,1%) vs 51 (14,6%).

2. Indikasi Renal cell carcinoma (RCC)

- Nilai ORR pada subjek nivolumab + ipilimumab menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan dengan sunitinib monoterapi adalah sebesar 38,7% vs 32,2%.
- Median DOR tidak tercapai pada waktu *database lock* sedangkan median DOR pada sunitinib monoterapi adalah 18,17 bulan.
- Nilai PFS Subjek kelompok nivo+ipi menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok sunitinib tunggal, dengan 0,82, [99.1% CI: 0,64 - 1,05 *p-value* = 0,0331.
- Nilai Median PFS (nivo+ ipi vs sunitinib tunggal yaitu sebesar 11,56 bulan vs 8,38 bulan.
- Nilai OS Subjek kelompok nivo+ipi menunjukkan superior dibandingkan kelompok sunitinib tunggal, dengan HR: 0,63 [99.8% CI: 0.44, 0.89] *p-value* = 0,0001.
- Keamanan : Ada 7 kematian yang berkaitan dengan nivo+ipi vs 4 kematian yang berkaitan obat uji sunitinib monoterapi. Frekuensi all-causality AE grade 3-4 lebih rendah (65,3%) vs sunitinib (76,1%), AE dan IMAE kebanyakan adalah *low-grade*, membaik, dan dapat diatasi dengan pengobatan yang direkomendasikan.

3. Indikasi Gastro Oesophageal Junction (GEJ)

- Nilai OS Subjek dengan PD-L1 CPS lebih dari sama dengan 5 pada kelompok nivo+kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,71 (98,4% CI: 0.59, 0,86)

p-value < 0.0001. Nilai Median OS (95% CI) nivo+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 14,39 bulan vs 11,10 bulan.

- Nilai PFS Subjek kelompok nivo+kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,71 (98,4% CI: 0,59, 0,86) p-value < 0.0001. Nilai Median PFS (95% CI) nivo+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 7,69 bulan vs 6,05 bulan.
- Keamanan: Kematian yang disebabkan karena *study drug toxicity* lebih besar ditemukan pada kelompok nivo+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 12 (1,5%) vs 4 (0,5%), *drug related SAE* grade 3-4 ditemukan lebih banyak pada kelompok nivo+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 131 (16,8%) vs (77 (10%).

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Nivolumab adalah *first-in-human immunoglobulin G4 (IgG4)* yang merupakan *programmed cell death protein 1 (PD-1) blocking antibody* yang bekerja dengan cara mengganggu interaksi antara reseptor PD-1 dan ligan PD-L1 dan PD-L2, sehingga menghambat respon imun seluler.

Opdivo terdaftar dengan bentuk sediaan larutan konsentrat untuk infus. Zat tambahan yang digunakan adalah *sodium citrate dihydrate, sodium chloride, hydrochloric acid, sodium hydroxide, pentetic acid, mannitol, polysorbate 80, dan water for injection*. Opdivo dikemas dalam vial dengan besar kemasan Dus, 1 vial @ 120 mg. Obat ini harus disimpan dalam lemari pendingin (2-8°C) dan stabil selama 36 bulan.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Etapidi memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

1. Aspek yang menguntungkan

a. Indikasi NSCLC

- Nivolumab+ipilimumab+kemoterapi menunjukkan *overall survival* lebih baik dibanding kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,69 (96,71% CI: 0,55, 0,87); p-value = 0,0006 dan nilai median OS (95% CI) nivolumab+ipilimumab+kemoterapi vs kemoterapi tunggal sebesar 14,13 bulan vs 10,74 bulan.
- Analisis subgrup nilai HR OS subgrup nivolumab+ipilimumab+kemoterapi vs kemoterapi tunggal menunjukkan hasil konsisten pada subgrup berdasarkan histologi dan status PD-L1, yaitu:
 - o Histologi: HR = 0,65 (95% CI: 0,46, 0,93) pada histologi squamous dan HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,93) pada non-squamous.
 - o Status PD-L1: HR = 0,67 (95% CI: 0,51, 0,89) pada PD-L1 \geq 1% dan HR = 0,65 (95% CI: 0,46; 0,92) pada PD-L1 < 1%.
- Tidak isu terkait keamanan atau toksisitas baru yang diidentifikasi, baik pada kombinasi nivolumab+ipilimumab+kemoterapi maupun monoterapi.

b. Indikasi RCC

- Nilai ORR pada subjek nivolumab + ipilimumab menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan dengan sunitinib monoterapi adalah sebesar 38,7% vs 32,2%.
- Nilai PFS Subjek kelompok nivo+ipi menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok sunitinib tunggal, dengan 0,82, [99.1% CI: 0,64 - 1,05 p-value = 0,0331. Nilai Median PFS (nivo+ipi vs sunitinib tunggal yaitu sebesar 11,56 bulan vs 8.38 bulan.
- Nilai OS Subjek kelompok nivo+ipi menunjukkan superior dibandingkan kelompok sunitinib tunggal, dengan HR: 0,63 [99.8% CI: 0,44, 0,89] p-value = 0,0001.
- Frekuensi *all-causality AE* grade 3-4 lebih rendah (65,3%) vs sunitinib (76,1%), AE dan IMAE kebanyakan adalah *low-grade*, membaik, dan dapat diatasi dengan pengobatan yang direkomendasikan.

c. Indikasi GEJ

- Nilai OS Subjek dengan PD-L1 CPS \geq 5 pada kelompok nivo+kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,71 (98,4% CI: 0,59; 0,86) p-value < 0.0001. Nilai Median OS (95% CI) nivo+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 14,39 bulan vs 11,10 bulan.

- Nilai PFS subjek kelompok nivo +kemo menunjukkan perbaikan signifikan dibandingkan kelompok kemoterapi tunggal, dengan HR = 0,71 (98,4% CI: 0,59; 0,86) p-value < 0.0001. Nilai Median PFS (95% CI) nivo+kemo vs kemoterapi tunggal yaitu sebesar 7,69 bulan vs 6,05 bulan.
 - Profil keamanan nivo+kemo pada subjek dengan PD-L1 CPS \geq 5 konsisten dengan profil keamanan agen tunggal nivolumab atau kemoterapi tunggal.
2. Aspek yang tidak menguntungkan
- a. Indikasi NSCLC
 - Kematian karena study drug toxicity lebih tinggi pada kelompok nivo+ipi+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 7(2,0%) vs 6 (1,7%).
 - Kejadian SAE yang terkait obat grade 3-4 lebih tinggi pada kelompok nivo+ipi+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 90 (25,1%) vs 51 (14,6%).
 - b. Indikasi RCC

Kematian yang berkaitan dengan nivolumab+ipilimumab lebih tinggi dibandingkan kematian yang berkaitan dengan sunitinib (7 vs 4).
 - c. Indikasi GEJ
 - Kematian yang disebabkan karena toksisitas obat uji lebih tinggi pada kelompok nivo+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 12 (1,5%) vs 4 (0,5%)
 - *Drug related SAE* grade 3-4 ditemukan lebih banyak pada kelompok nivo+kemo dibandingkan dengan kemoterapi, yaitu 131 (16,8%) vs (77 (10%).
3. Ketidak pastian dan keterbatasan (NA)

Kesimpulan evaluasi manfaat – risiko:

Secara keseluruhan Opdivo menunjukkan kemanfaatan dalam pengobatan NSCLC, RCC, dan GEJ. Kejadian efek samping yang terjadi sesuai dengan profil keamanan yang sudah dikenal dari obat studi dan rejimen kemoterapi serta tidak ada isu keamanan baru. Dengan demikian, dipertimbangkan manfaat Opdivo lebih besar dari risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Opdivo **diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan**, yaitu:

Indication

Renal cell carcinoma (RCC)

OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced RCC.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

OPDIVO in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic NSCLC in adults whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation.

Gastric cancer (GC), gastro-oesophageal junction cancer (GEJ) or esophageal adenocarcinoma cancer (EAC)

OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with HER2-negative advanced or metastatic gastric, gastro-esophageal junction or oesophageal adenocarcinoma, whose tumors express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 5 .

Posology

OPDIVO in combination with ipilimumab

Renal cell carcinoma

The recommended dose is 3 mg/kg nivolumab in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a second phase in which nivolumab monotherapy is administered intravenously at either 240 mg every 2 weeks or at 480 mg every 4 weeks, as presented in Table 1. For the monotherapy phase, the first dose of nivolumab should be administered;

- 3 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 240 mg every 2 weeks; or
- 6 weeks after the last dose of the combination of nivolumab and ipilimumab if using 480 mg every 4 weeks.

Table 1: Recommended doses and infusion times for intravenous administration of nivolumab in combination with ipilimumab for RCC.

	Combination phase, every 3 weeks for 4 dosing cycles	Monotherapy phase
Nivolumab	3 mg/kg over 30 minutes	240 mg every 2 weeks over 30 minutes or 480 mg every 4 weeks over 60 minutes
Ipilimumab	1 mg/kg over 30 minutes	-

OPDIVO in combination with ipilimumab and chemotherapy

Non-small cell lung cancer

The recommended dose is 360 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously over 30 minutes every 6 weeks, and platinum-based chemotherapy administered every 3 weeks. After completion of 2 cycles of chemotherapy, treatment is continued with 360 mg nivolumab administered intravenously every 3 weeks in combination with 1 mg/kg ipilimumab every 6 weeks. Treatment is recommended until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

OPDIVO in combination with chemotherapy

Gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma

The recommended dose is 360 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy administered every 3 weeks or 240 mg nivolumab administered intravenously over 30 minutes in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based

chemotherapy administered every 2 weeks. Treatment with nivolumab is recommended until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

Duration of treatment

Treatment with OPDIVO in combination with ipilimumab or other therapeutic agents, should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient (and up to maximum duration of therapy if specified for an indication).

Atypical responses (i.e., an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment with nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed.

Dose escalation or reduction is not recommended for OPDIVO in combination with other therapeutic agents. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. Guidelines for permanent discontinuation or withholding of doses are described in Table 2.

Table 2: Recommended treatment modifications for OPDIVO in combination

Immune-related adverse reaction	Severity	Treatment modification
Immune-related pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve, radiographic abnormalities improve, and management with corticosteroids is complete
	Grade 3 or 4 pneumonitis	Permanently discontinue treatment
Immune-related colitis	Grade 2 diarrhoea or colitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 diarrhoea or colitis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete
	OPDIVO monotherapy	Permanently discontinue treatment
	OPDIVO+ipilimumab	Permanently discontinue treatment

	Grade 4 diarrhoea or colitis	
Immune-related hepatitis	Grade 2 elevation in aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), or total bilirubin	Withhold dose(s) until laboratory values return to baseline and management with corticosteroids, if needed, is complete
	Grade 3 or 4 elevation in AST, ALT, or total bilirubin	Permanently discontinue treatment
Immune-related nephritis and renal dysfunction	Grade 2 or 3 creatinine elevation	Withhold dose(s) until creatinine returns to baseline and management with corticosteroids is complete.
	Grade 4 creatinine elevation	Permanently discontinue treatment
Immune-related endocrinopathies	Symptomatic Grade 2 or 3 hypothyroidism, hyperthyroidism, hypophysitis, Grade 2 adrenal insufficiency Grade 3 diabetes Grade 4 hypothyroidism Grade 4 hyperthyroidism Grade 4 hypophysitis Grade 3 or 4 adrenal	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids (if needed for symptoms of acute inflammation) is complete. Treatment should be continued in the presence of hormone replacement therapyb as long as no symptoms are present. Permanently discontinue treatment
	insufficiency Grade 4 diabetes	
Immune-related skin adverse reactions	Grade 3 rash Grade 4 rash Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete Permanently discontinue treatment Permanently discontinue treatment (see section 4.4)
Immune-related myocarditis	Grade 2 myocarditis Grade 3 or 4 myocarditis	Withhold dose(s) until symptoms resolve and management with corticosteroids is complete Permanently discontinue treatment
Other immune-related adverse reactions	Grade 3 (first occurrence) Grade 4 or recurrent Grade 3; persistent Grade 2 or 3 despite treatment modification; inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg prednisone or equivalent per day	Withhold dose(s) Permanently discontinue treatment

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- a. During administration of the second phase of treatment (nivolumab monotherapy) following combination treatment, permanently discontinue treatment if Grade 3 diarrhoea or colitis occurs.*
- b. Recommendation for the use of hormone replacement therapy is provided in section 4.4.*
- c. The safety of re-initiating nivolumab or nivolumab in combination with ipilimumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known.*

OPDIVO as monotherapy or in combination with other therapeutic agents should be permanently discontinued for:

- Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions;*
- Persistent Grade 2 or 3 adverse reactions despite management.*

When OPDIVO is administered in combination with ipilimumab, if either agent is withheld, the other agent should also be withheld. If dosing is resumed after a delay, either the combination treatment or OPDIVO monotherapy could be resumed based on the evaluation of the individual patient.

When OPDIVO is administered in combination with chemotherapy, refer to the PI of the other combination therapy agents regarding dosing. If any agents are withheld, the other agents may be continued. If dosing is resumed after a delay, either the combination treatment, OPDIVO monotherapy or chemotherapy alone could be resumed based on the evaluation of the individual patient.

Special populations

Pediatric population

The safety and efficacy of OPDIVO in children below 18 years of age have not been established.

Elderly

No dose adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years).

Renal impairment

Based on the population pharmacokinetic (PK) results, no dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Data from patients with severe renal impairment are too limited to draw conclusions on this population.

Hepatic impairment

Based on the population PK results, no dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. Data from patients with moderate or severe hepatic impairment are too limited to draw conclusions on these populations. OPDIVO must be administered with caution in patients with moderate (total bilirubin > 1.5 x to 3 x the upper limit of normal [ULN] and any AST) or severe (total bilirubin > 3 x ULN and any AST) hepatic impairment.