

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 4 ml sadrži 40 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 12 ml sadrži 120 mg nivolumaba.

Jedna bočica od 24 ml sadrži 240 mg nivolumaba.

Nivolumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica. Otopina ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 340 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

OPDIVO je u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom indiciran za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

U odnosu na monoterapiju nivolumabom, produljenje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) uz liječenje kombinacijom nivolumaba i ipilimumaba ustanovljeno je samo u bolesnika s niskom razinom tumorske ekspresije PD-L1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s melanomom stadija IIB ili IIC, ili melanomom koji je zahvatio limfne čvorove ili metastazirao, a koji su bili podvrgnuti potpunoj resekciji (vidjeti dio 5.1).

Rak pluća nemalih stanica

OPDIVO je u kombinaciji s ipilimumabom i 2 ciklusa kemoterapije na bazi platine indiciran za prvu liniju liječenja metastatskog raka pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) u odraslih bolesnika čiji tumori nisu pozitivni na senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ili translokacije gena *ALK*.

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka pluća nemalih stanica (NSCLC) u odraslih osoba nakon prethodne kemoterapije.

Neoadjuvantno liječenje NSCLC-a

OPDIVO u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine indiciran je za neoadjuvantnu terapiju resektabilnog raka pluća nemalih stanica s visokim rizikom od recidiva u odraslih bolesnika čiji tumori imaju ekspresiju PD-L1 \geq 1% (za kriterije odabira vidjeti dio 5.1).

Maligni pleuralni mezoteliom (MPM)

OPDIVO je u kombinaciji s ipilimumabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s nereseptabilnim malignim pleuralnim mezoteliomom.

Karcinom bubrežnih stanica

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC) nakon prethodne terapije.

OPDIVO je u kombinaciji s ipilimumabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica umjerenog/visokog rizika (vidjeti dio 5.1).

OPDIVO je u kombinaciji s kabozantinibom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica (vidjeti dio 5.1).

Klasični Hodgkinov limfom

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog Hodgkinovog limfoma nakon autologne transplantacije matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i liječenja brentuksimab vedotinom.

Planocelularni rak glave i vrata

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje rekurentnog ili metastatskog planocelularnog raka glave i vrata (engl. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN) u odraslih bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti tijekom ili nakon terapije na bazi platine (vidjeti dio 5.1).

Karcinom urotela

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog nereseptabilnog ili metastatskog karcinoma urotela u odraslih bolesnika nakon neuspjeha prethodne terapije na bazi platine.

Adjuvantno liječenje karcinoma urotela

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s mišićnoinvazivnim karcinomom urotela (engl. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) s razinom ekspresije PD-L1 u tumorskim stanicama \geq 1% u kojih postoji visok rizik od recidiva bolesti nakon radikalne resekcije MIUC-a (vidjeti dio 5.1).

Kolorektalni karcinom s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću

OPDIVO je u kombinaciji s ipilimumabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (engl. *colorectal cancer*, CRC) s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza (engl. *mismatch repair deficient*, dMMR) ili visokom mikrosatelitskom

nestabilnošću (engl. *microsatellite instability-high*, MSI-H) nakon prethodne kombinirane kemoterapije na bazi fluoropirimidina (vidjeti dio 5.1).

Planocelularni karcinom jednjaka

OPDIVO je u kombinaciji s ipilimumabom indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka (engl. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC) s razinom ekspresije PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$.

OPDIVO je u kombinaciji s kombiniranom kemoterapijom na bazi fluoropirimidina i platine indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim planocelularnim karcinomom jednjaka s razinom ekspresije PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$.

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za liječenje neresektabilnog uznapredovalog, rekurentnog ili metastatskog planocelularnog karcinoma jednjaka u odraslih bolesnika nakon prethodne kombinirane kemoterapije na bazi fluoropirimidina i platine.

Adjuvantno liječenje raka jednjaka ili gastroezofagealnog spoja

OPDIVO je u monoterapiji indiciran za adjuvantno liječenje raka jednjaka (engl. *oesophageal cancer*, OC) ili gastroezofagealnog spoja (engl. *gastro-oesophageal junction cancer*, GEJC) u odraslih bolesnika koji imaju rezidualnu patološku bolest nakon prethodne neoadjuvantne kemoradioterapije (vidjeti dio 5.1).

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

OPDIVO je u kombinaciji s kombiniranom kemoterapijom na bazi fluoropirimidina i platine indiciran za prvu liniju liječenja HER2-negativnog uznapredovalog ili metastatskog adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka u odraslih bolesnika čiji tumori ekspimiraju PD-L1 s kombiniranim pozitivnim rezultatom (engl. *combined positive score*, CPS) ≥ 5 .

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u liječenju raka.

Testiranje na PD-L1

Ako je tako navedeno u indikaciji, odabir bolesnika za liječenje lijekom OPDIVO koji se temelji na tumorskoj ekspresiji PD-L1 mora se potvrditi validiranim testom (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

OPDIVO u monoterapiji

Preporučena doza lijeka OPDIVO iznosi 240 mg nivolumaba svaka 2 tjedna ili 480 mg nivolumaba svaka 4 tjedna, ovisno o indikaciji i populaciji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2), kako je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučena doza i trajanje infuzije kod intravenske primjene nivolumaba u monoterapiji

Indikacija*	Preporučena doza i trajanje infuzije
Melanom (liječenje uznapredovale bolesti ili adjuvantno liječenje)	Odrasli bolesnici i adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji te težine barem 50 kg): 240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta ili tijekom 30 minuta (adjuvantno liječenje bolesnika s melanomom, vidjeti dio 5.1)
	Adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji te težine do 50 kg): 3 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 6 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta
Karcinom bubrežnih stanica Mišićnoinvazivni karcinom urotela (MIUC) (adjuvantno liječenje)	240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta
Rak jednjaka ili gastroezofagealnog spoja (adjuvantno liječenje)	240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 30 minuta prvih 16 tjedana, a zatim 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 30 minuta
Rak pluća nemalih stanica Klasični Hodgkinov limfom Planocelularni rak glave i vrata Karcinom urotela Planocelularni karcinom jednjaka	240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta

*Prema indikaciji za primjenu u monoterapiji navedenoj u dijelu 4.1.

Ako bolesnike s melanomom, karcinomom bubrežnih stanica, rakom jednjaka, rakom gastroezofagealnog spoja ili mišićnoinvazivnim karcinomom urotela (adjuvantno liječenje) treba prebaciti s liječenja dozom od 240 mg svaka 2 tjedna na raspored liječenja dozom od 480 mg svaka 4 tjedna, prvu dozu od 480 mg treba primijeniti dva tjedna nakon posljednje doze od 240 mg. S druge strane, ako bolesnike treba prebaciti s liječenja dozom od 480 mg svaka 4 tjedna na raspored liječenja dozom od 240 mg svaka 2 tjedna, prvu dozu od 240 mg treba primijeniti četiri tjedna nakon posljednje doze od 480 mg.

OPDIVO u kombinaciji s ipilimumabom

Melanom

U odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te težine barem 50 kg preporučena doza nivolumaba iznosi 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, a primjenjuje se intravenski svaka 3 tjedna kod prve 4 doze. Nakon toga slijedi druga faza, u kojoj se nivolumab u monoterapiji primjenjuje intravenski u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili u dozi od 480 mg svaka 4 tjedna (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2), kako je navedeno u Tablici 2. U fazi monoterapije, prvu dozu nivolumaba treba primijeniti:

- 3 tjedna nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 240 mg svaka 2 tjedna; **ili**
- 6 tjedana nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 480 mg svaka 4 tjedna.

U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te težine manje od 50 kg preporučena doza nivolumaba iznosi 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, a primjenjuje se intravenski svaka 3 tjedna kod prve 4 doze. Nakon toga slijedi druga faza, u kojoj se nivolumab u monoterapiji primjenjuje intravenski u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna ili u dozi od 6 mg/kg svaka 4 tjedna (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2), kako je navedeno u Tablici 2. U fazi monoterapije, prvu dozu nivolumaba treba primijeniti:

- 3 tjedna nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 3 mg/kg svaka 2 tjedna; **ili**
- 6 tjedana nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 6 mg/kg svaka 4 tjedna.

Tablica 2: Preporučene doze i trajanje infuzije kod intravenske primjene nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje melanoma

	Faza kombinirane terapije, svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa primjene	Faza monoterapije
Nivolumab	Odrasli bolesnici i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji: 1 mg/kg tijekom 30 minuta	Odrasli bolesnici i adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji te težine barem 50 kg): 240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta Adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji te težine do 50 kg): 3 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 6 mg/kg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta
Ipilimumab	Odrasli bolesnici i adolescenti u dobi od 12 godina i stariji: 3 mg/kg tijekom 30 minuta	-

Maligni pleuralni mezoteliom

Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u kombinaciji s 1 mg/kg ipilimumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svakih 6 tjedana. U bolesnika bez progresije bolesti liječenje se nastavlja tijekom do 24 mjeseca.

Karcinom bubrežnih stanica i kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H

Preporučena doza nivolumaba iznosi 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg, a primjenjuje se intravenski svaka 3 tjedna kod prve 4 doze. Nakon toga slijedi druga faza, u kojoj se nivolumab u monoterapiji primjenjuje intravenski u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili u dozi od 480 mg svaka 4 tjedna (samo RCC), kako je navedeno u Tablici 3. U fazi monoterapije, prvu dozu nivolumaba treba primijeniti:

- 3 tjedna nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 240 mg svaka 2 tjedna; ili
- 6 tjedana nakon posljednje doze kombinacije nivolumaba i ipilimumaba ako se primjenjuje doza od 480 mg svaka 4 tjedna (samo RCC).

Tablica 3: Preporučene doze i trajanje infuzije kod intravenske primjene nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje RCC-a i CRC-a pozitivnog na dMMR ili MSI-H

	Faza kombinirane terapije, svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa primjene	Faza monoterapije
Nivolumab	3 mg/kg tijekom 30 minuta	240 mg tijekom 30 minuta svaka 2 tjedna ili 480 mg tijekom 60 minuta svaka 4 tjedna (samo RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg tijekom 30 minuta	-

Planocelularni karcinom jednjaka

Preporučena doza iznosi 3 mg/kg nivolumaba svaka 2 tjedna ili 360 mg nivolumaba svaka 3 tjedna primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s 1 mg/kg ipilimumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svakih 6 tjedana. Preporučuje se liječenje nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti.

OPDIVO u kombinaciji s kabozantinibom

Karcinom bubrežnih stanica

Preporučena doza nivolumaba iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna, a primjenjuje se intravenski u kombinaciji s 40 mg kabozantiniba primijenjenih peroralno jedanput na dan.

Tablica 4: Preporučene doze i trajanje infuzije kod intravenske primjene nivolumaba u kombinaciji s peroralnom primjenom kabozantiniba za liječenje RCC-a

	Faza kombinirane terapije
Nivolumab	240 mg svaka 2 tjedna tijekom 30 minuta ili 480 mg svaka 4 tjedna tijekom 60 minuta
Kabozantinib	40 mg jedanput na dan

OPDIVO u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom

Rak pluća nemalih stanica

Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u kombinaciji s 1 mg/kg ipilimumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svakih 6 tjedana i kemoterapijom na bazi platine, koja se primjenjuje svaka 3 tjedna. Nakon dovršetka 2 ciklusa kemoterapije, u nastavku liječenja primjenjuje se nivolumab u dozi od 360 mg primijenjenoj intravenski svaka 3 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana. Preporučuje se liječenje nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti.

OPDIVO u kombinaciji s kemoterapijom

Neoadjuvantno liječenje raka pluća nemalih stanica

Preporučena doza je 360 mg nivolumaba primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine svaka 3 tjedna u 3 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Planocelularni karcinom jednjaka

Preporučena doza nivolumaba iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna, primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina i platine (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se liječenje nivolumabom nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

Preporučena doza iznosi 360 mg nivolumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina i platine, primijenjeno svaka 3 tjedna ili 240 mg nivolumaba primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s kemoterapijom na bazi fluoropirimidina i platine, primijenjeno svaka 2 tjedna (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se liječenje nivolumabom nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom OPDIVO, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom ili drugim lijekovima, treba nastaviti sve dok je klinička korist primjetna ili do trenutka kada bolesnik više ne podnosi liječenje (odnosno do maksimalnog trajanja liječenja navedenog za pojedinu indikaciju).

Kod adjuvantnog liječenja OPDIVO se smije primjenjivati najviše 12 mjeseci.

Kod liječenja lijekom OPDIVO u kombinaciji s kabozantinibom, primjenu lijeka OPDIVO treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili najviše 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti. Primjenu kabozantiniba treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kabozantinib.

Primijećeni su netipični odgovori (tj. početno prolazno povećanje veličine tumora ili male nove lezije unutar prvih nekoliko mjeseci, nakon čega se tumor smanjuje). Preporučuje se nastaviti liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom u klinički stabilnih bolesnika s početnim znakovima progresije bolesti dok se progresija bolesti ne potvrdi.

Ne preporučuje se povećavati ni smanjivati dozu lijeka OPDIVO kad se on primjenjuje u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog

bolesnika, možda će biti potrebno odgoditi ili prekinuti primjenu lijeka. Smjernice za trajni prekid liječenja ili odgodu primjene doze opisane su u Tablici 5. Detaljne smjernice za zbrinjavanje imunološki uzrokovanih nuspojava opisane su u dijelu 4.4. Kad se nivolumab primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima, za informacije o doziranju tih drugih lijekova treba pročitati njihove sažetke opisa svojstava lijeka.

Tablica 5: Preporučene modifikacije liječenja lijekom OPDIVO ili lijekom OPDIVO u kombiniranoj terapiji

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovan pneumonitis	Pneumonitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku, dok se ne poboljšaju radiografske abnormalnosti i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Pneumonitis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan kolitis	Proljev ili kolitis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
	Proljev ili kolitis 3. stupnja - monoterapija lijekom OPDIVO	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan hepatitis	Proljev ili kolitis 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	Povišenje razina aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) ili ukupnog bilirubina 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se laboratorijske vrijednosti ne vrate na početne i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima, ako je ono potrebno
NAPOMENA: za bolesnike s RCC-om koji se liječe lijekom OPDIVO u kombinaciji s kabozantinibom i imaju povišene razine jetrenih enzima vidjeti smjernice za doziranje navedene nakon ove tablice.	Povišenje razina AST-a, ALT-a ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega	Povišenje razine kreatinina 2. ili 3. stupnja
Povišenje razine kreatinina 4. stupnja		Trajno prekinuti liječenje

Imunološki uzrokovana nuspojava	Težina	Modifikacija liječenja
Imunološki uzrokovane endokrinopatije	Simptomatska hipotireoza, hipertireoza, hipofizitis 2. ili 3. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2. stupnja Dijabetes 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima (ako je ono potrebno za liječenje simptoma akutne upale). Liječenje treba nastaviti uz hormonsku nadomjesnu terapiju ^b , pod uvjetom da nema nikakvih simptoma
	Hipotireoza 4. stupnja Hipertireoza 4. stupnja Hipofizitis 4. stupnja Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 3. ili 4. stupnja Dijabetes 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovane kožne nuspojave	Osip 3. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima
	Osip 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
Imunološki uzrokovan miokarditis	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ili toksična epidermalna nekroliza (TEN)	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4)
	Miokarditis 2. stupnja	Odgoditi primjenu doze(a) dok se simptomi ne povuku i dok se ne dovrši liječenje kortikosteroidima ^c
Ostale imunološki uzrokovane nuspojave	Miokarditis 3. ili 4. stupnja	Trajno prekinuti liječenje
	3. stupnja (prvi nastup)	Odgoditi primjenu doze(a)
	4. stupnja ili rekurentna nuspojava 3. stupnja; nuspojava 2. ili 3. stupnja koja ne prolazi unatoč modifikacijama liječenja; nemogućnost smanjenja doze kortikosteroida na 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan	Trajno prekinuti liječenje

Napomena: Stupnjevi toksičnosti u skladu su s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4).

^a Tijekom primjene u drugoj fazi liječenja (monoterapija nivolumabom) nakon kombinirane terapije, trajno prekinuti liječenje ako se jave proljev ili kolitis 3. stupnja.

^b Preporuka za primjenu hormonske nadomjesne terapije navedena je u dijelu 4.4.

^c Sigurnost ponovnog uvođenja nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom u bolesnika koji su prethodno imali imunološki uzrokovan miokarditis nije poznata.

Liječenje lijekom OPDIVO u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima potrebno je trajno prekinuti u slučaju:

- nuspojava 4. stupnja ili rekurentnih nuspojave 3. stupnja;
- nuspojava 2. ili 3. stupnja koje ne prolaze unatoč zbrinjavanju.

Bolesnicima koji se liječe lijekom OPDIVO mora se dati kartica s upozorenjima za bolesnika te ih se mora upozoriti na rizike liječenja lijekom OPDIVO (vidjeti i uputu o lijeku).

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom, ako se odgodi primjena jednog od tih dvaju lijekova, treba odgoditi i primjenu drugog lijeka. Ako se nakon odgode nastavi s primjenom, liječenje se može nastaviti ili kombiniranom terapijom ili monoterapijom lijekom OPDIVO, ovisno o ocjeni pojedinog bolesnika.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom, za doziranje drugih sastavnica kombinirane terapije treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove. Ako se odgodi

primjena nekog od tih lijekova, ostali se lijekovi mogu nastaviti primjenjivati. Ako se nakon odgode nastavi s primjenom, liječenje se može nastaviti ili kombiniranom terapijom ili monoterapijom lijekom OPDIVO ili samo kemoterapijom, ovisno o ocjeni pojedinog bolesnika.

OPDIVO u kombinaciji s kabozantinibom kod RCC-a

Kad se primjenjuje u kombinaciji s kabozantinibom, za OPDIVO se primjenjuju modifikacije liječenja navedene u Tablici 5. Osim toga, u bolesnika s RCC-om koji se liječe lijekom OPDIVO u kombinaciji s kabozantinibom i imaju povišene razine jetrenih enzima:

- ako su razine ALT-a ili AST-a > 3 puta, ali ≤ 10 puta iznad gornje granice normale (GGN) bez istodobnog povećanja razine ukupnog bilirubina ≥ 2 puta iznad GGN-a, primjenu i lijeka OPDIVO i kabozantiniba treba odgoditi dok se te nuspojave ne ublaže do 0. - 1. stupnja. Može se razmotriti liječenje kortikosteroidima. Nakon oporavka može se razmotriti ponovno uvođenje jednoga ili obaju tih lijekova. U slučaju ponovnog uvođenja kabozantiniba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za kabozantinib.
- ako su razine ALT-a ili AST-a > 10 puta iznad GGN-a ili > 3 puta iznad GGN-a uz istodobne razine ukupnog bilirubina ≥ 2 puta iznad GGN-a, potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka OPDIVO i kabozantiniba, a može se razmotriti liječenje kortikosteroidima.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka OPDIVO u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene osim u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s melanomom. Trenutno dostupni podaci za OPDIVO u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom opisani su u dijelovima 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke (PK) analize nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju rezultata populacijske PK analize nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u tim populacijama. OPDIVO se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim (ukupan bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ gornja granica normale [GGN] i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim (ukupan bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) oštećenjem jetrene funkcije.

Način primjene

OPDIVO je namijenjen samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 ili 60 minuta, ovisno o dozi (vidjeti Tablice 1, 2, 3 i 4). Infuzija se mora primijeniti kroz sterilan i nepirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina koji ima pore veličine od 0,2-1,2 μm .

OPDIVO se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Ukupna potrebna doza lijeka OPDIVO može se infundirati izravno kao otopina koncentracije 10 mg/ml ili razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju (vidjeti dio 6.6).

Kod primjene u kombinaciji s ipilimumabom i/ili kemoterapijom, najprije treba primijeniti OPDIVO, a zatim istoga dana i ipilimumab (ako je to primjenjivo) te nakon njega kemoterapiju. Za svaku infuziju moraju se upotrijebiti zasebne infuzijske vrećice i filtri.

Za upute o pripremi i rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ocjena PD-L1 statusa

Pri ocjenjivanju PD-L1 statusa tumora važno je koristiti dobro validiranu i robusnu metodologiju.

Imunološki uzrokovane nuspojave

Kada se nivolumab primjenjuje u kombiniranoj terapiji, prije početka liječenja potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za druge lijekove koji se koriste u kombiniranoj terapiji. Imunološki uzrokovane nuspojave javljale su se češće kada se nivolumab primjenjivao u kombinaciji s ipilimumabom nego kada se primjenjivao u monoterapiji. Imunološki uzrokovane nuspojave javljale su se podjednako često kad se OPDIVO primjenjivao u kombinaciji s kabozantinibom i kad se primjenjivao u monoterapiji. Stoga smjernice za imunološki uzrokovane nuspojave navedene u nastavku vrijede i za OPDIVO kao sastavnicu te kombinirane terapije, osim ako nema specifičnih napomena. Većina imunološki uzrokovanih nuspojava poboljšala se ili povukla uz odgovarajuće liječenje, uključujući uvođenje kortikosteroida i modifikacije liječenja (vidjeti dio 4.2). Istodobno se mogu javiti imunološki uzrokovane nuspojave koje zahvaćaju više od jednog tjelesnog sustava.

Kod kombinirane su terapije također prijavljene srčane i plućne nuspojave, uključujući plućnu emboliju. Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati zbog moguće pojave srčanih i plućnih nuspojava, kao i kliničkih znakova, simptoma i odstupanja u laboratorijskim nalazima koji upućuju na poremećaje elektrolita i dehidraciju, prije i povremeno tijekom liječenja. Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom mora se prestati primjenjivati u slučaju po život opasnih ili rekurentnih teških srčanih i plućnih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno kontinuirano nadzirati (najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze) jer kod primjene nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom nuspojava može nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom ili nakon prekida terapije.

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, potrebno je napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i primijeniti kortikosteroide. Ako se za liječenje nuspojave primjenjuje imunosupresija kortikosteroidima, njihova se doza mora smanjivati postupno tijekom najmanje 1 mjeseca nakon poboljšanja. Naglo smanjenje doze može dovesti do pogoršanja ili ponovnog povrata nuspojave. Ako unatoč primjeni kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, potrebno je uvesti i imunosupresivnu terapiju koja ne uključuje kortikosteroide.

Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom ne smije se nastaviti dok bolesnik prima imunosupresivne doze kortikosteroida ili drugog imunosupresivnog lijeka. Bolesnicima koji primaju imunosupresivnu terapiju treba profilaktički davati antibiotike radi sprječavanja oportunističkih infekcija.

Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti ako se bilo koja od teških imunološki uzrokovanih nuspojava povrati i ako nastupi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava opasna po život.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom primijećeni su teški pneumonitis ili intersticijska bolest pluća, uključujući slučajeve sa smrtnih ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma pneumonitisa, poput radiografskih promjena (npr. fokalnih zasjenjenja nalik na mliječno staklo, mrljastih infiltrata), dispneje i hipoksije. Moraju se isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju pneumonitisa 3. ili 4. stupnja, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju (simptomatskog) pneumonitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 2 do 4 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan kolitis

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom primijećeni su težak proljev ili kolitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg nastupa proljeva i dodatnih simptoma kolitisa, poput boli u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici. U bolesnika s imunološki uzrokovanim kolitisom refraktornim na kortikosteroide prijavljeni su slučajevi citomegalovirusne (CMV) infekcije/reaktivacije citomegalovirusa. Potrebno je isključiti infektivne i druge etiologije proljeva te se stoga moraju provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage i dodatni pregledi. Ako se potvrdi dijagnoza imunološki uzrokovanog kolitisa refraktornog na kortikosteroide, treba razmotriti uvođenje nekog drugog imunosupresiva kao dodatka kortikosteroidnoj terapiji ili promjenu kortikosteroidne terapije.

U slučaju proljeva ili kolitisa 4. stupnja, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju proljeva ili kolitisa 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba u monoterapiji i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, monoterapija nivolumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, monoterapija nivolumabom mora se trajno prekinuti. Proljev ili kolitis 3. stupnja primijećeni kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom zahtijeva trajan prekid liječenja i uvođenje kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju proljeva ili kolitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom. Ako proljev ili kolitis potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan hepatitis

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom primijećen je težak hepatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hepatitisa, poput povišenih razina transaminaza i ukupnog bilirubina. Potrebno je isključiti infektivne etiologije i one povezane s bolešću.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine transaminaza ili ukupnog bilirubina 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom. Ako povišenja tih laboratorijskih vrijednosti potraju, treba ih zbrinuti kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovan nefritis i disfunkcija bubrega

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom primijećeni su težak nefritis i disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma nefritisa ili disfunkcije bubrega. U većine bolesnika prisutno je asimptomatsko povećanje razine kreatinina u serumu. Potrebno je isključiti etiologije povezane s bolešću.

U slučaju povišenja razine kreatinina 4. stupnja, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti i treba uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

U slučaju povišenja razine kreatinina 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i uvesti liječenje kortikosteroidima u dozi ekvivalentnoj 0,5 do 1 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Ako unatoč uvođenju kortikosteroida nastupi pogoršanje ili izostane poboljšanje, dozu kortikosteroida treba povećati na dozu ekvivalentnu 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona, a liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti.

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

Kod liječenja nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom primijećene su teške endokrinopatije, uključujući hipotireozu, hipertireozu, insuficijenciju nadbubrežne žlijezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde), hipofizitis (uključujući hipopituitarizam), dijabetes i dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma endokrinopatija, hiperglikemije te mogućih promjena u funkciji štitnjače (na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja te prema potrebi na temelju kliničke procjene). U bolesnika se mogu javiti umor, glavobolja, promjene mentalnog statusa, bol u abdomenu, neuobičajena aktivnost crijeva i hipotenzija, ili nespecifični simptomi koji mogu nalikovati drugim uzrocima, poput metastaza u mozgu ili podležee bolesti. Ako se ne utvrdi neka druga etiologija, znakove ili simptome endokrinopatija treba smatrati imunološki uzrokovanim.

U slučaju simptomatske hipotireoze, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače. U slučaju simptomatske hipertireoze, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i po potrebi uvesti antitireoidni lijek. Ako se sumnja na akutnu upalu štitnjače, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može

se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju štitnjače kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije. Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasne hipertireoze ili hipotireoze.

U slučaju simptomatske insuficijencije nadbubrežne žlijezde 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i po potrebi uvesti fiziološku nadomjesnu terapiju kortikosteroidima. Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti u slučaju teške (3. stupanj) ili po život opasne (4. stupanj) insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju nadbubrežne žlijezde i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće kortikosteroidne nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog hipofizitisa 2. ili 3. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i po potrebi uvesti hormonsku nadomjesnu terapiju. Ako se sumnja na akutnu upalu hipofize, treba razmotriti i primjenu kortikosteroida u dozi ekvivalentnoj 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida, ako je to potrebno. Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog (4. stupnja) hipofizitisa. Potrebno je nastaviti pratiti funkciju hipofize i razine hormona kako bi se osigurala primjena odgovarajuće hormonske nadomjesne terapije.

U slučaju simptomatskog dijabetesa, potrebno je odgoditi primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i po potrebi uvesti inzulinsku nadomjesnu terapiju. Potrebno je nastaviti pratiti razinu šećera u krvi kako bi se osigurala primjena odgovarajuće inzulinske nadomjesne terapije. Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti u slučaju po život opasnog dijabetesa.

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

Kod liječenja nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom, a manje često i kod primjene nivolumaba u monoterapiji, primijećen je težak osip (vidjeti dio 4.8). Primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom potrebno je odgoditi u slučaju osipa 3. stupnja te prekinuti u slučaju osipa 4. stupnja. Težak osip treba zbrinuti visokim dozama kortikosteroida ekvivalentnima 1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona.

Primijećeni su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako se pojave simptomi ili znakovi SJS-a ili TEN-a, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom treba prekinuti, a bolesnika uputiti u specijaliziranu jedinicu na procjenu i liječenje. Ukoliko se kod bolesnika razvije SJS ili TEN uz primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom, preporučuje se trajan prestanak liječenja (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez kada se primjena nivolumaba razmatra u bolesnika koji su već doživjeli tešku ili po život opasnu nuspojavu na koži tijekom prethodnog liječenja drugim lijekovima za liječenje raka koji stimuliraju imunološki sustav.

Ostale imunološki uzrokovane nuspojave

Sljedeće imunološki uzrokovane nuspojave prijavljene su u manje od 1% bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali različite doze nivolumaba u monoterapiji ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje različitih vrsta tumora: pankreatitis, uveitis, demijelinizacija, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), Guillain-Barréov sindrom, miastenija gravis, mijastenički sindrom, aseptički meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis, rbdomioliza i mijelitis. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi Vogt-Koyanagi-Harada sindroma, hipoparatiroidizma i neinfektivnog cistitisa (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U slučaju sumnje na imunološki uzrokovane nuspojave, treba napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se potvrdila etiologija ili isključili drugi uzroci. Ovisno o težini nuspojave, potrebno je odgoditi

primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i primijeniti kortikosteroide. Nakon što nastupi poboljšanje, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom može se nastaviti nakon postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom mora se trajno prekinuti ako se bilo koja od teških imunološki uzrokovanih nuspojava povrati i ako nastupi bilo koja imunološki uzrokovana nuspojava opasna po život.

Kod liječenja nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom prijavljeni su slučajevi miotoksičnosti (miozitisa, miokarditisa i rabdomiolize), od kojih neki sa smrtnim ishodom. Ako se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi miotoksičnosti, potrebno je uspostaviti pomno praćenje i bez odgađanja uputiti bolesnika specijalistu na procjenu i liječenje. Ovisno o težini miotoksičnosti, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom treba odgoditi ili prekinuti (vidjeti dio 4.2) te uvesti odgovarajuće liječenje.

Za postavljanje dijagnoze miokarditisa potreban je visok indeks sumnje. Bolesnike sa srčanim ili srčano-plućnim simptomima treba ocijeniti zbog mogućeg miokarditisa. Ako se posumnja na miokarditis, treba odmah uvesti visoku dozu steroida (prednizon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan ili metilprednizolon u dozi od 1 - 2 mg/kg na dan) te bez odgode potražiti savjet kardiologa i učiniti dijagnostičku obradu u skladu s važećim kliničkim smjernicama. Kada se dijagnoza miokarditisa potvrdi, liječenje nivolumabom ili nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom potrebno je odgoditi ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa u bolesnika koji su se liječili PD-1 inhibitorima. Liječenje nivolumabom može povećati rizik od odbacivanja solidnih organa kod bolesnika kojima je transplantiran. U tih bolesnika potrebno je procijeniti korist od liječenja nivolumabom u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja organa.

Primijećena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) kod primjene nivolumaba u monoterapiji i nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom. Potreban je oprez kod primjene nivolumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom. Ako je potvrđen HLH, potrebno je prekinuti primjenu nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i započeti s liječenjem HLH-a.

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom prijavljene su teške reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške ili po život opasne reakcije na infuziju, mora se prekinuti infuzija nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i primijeniti odgovarajuća medicinska terapija. Bolesnici s blagim ili umjerenim reakcijama na infuziju mogu primati nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom uz strogi nadzor i primjenu premedikacije sukladno nacionalnim smjernicama za profilaksu reakcija na infuziju.

Mjere opreza specifične za pojedine bolesti

Uznapredovali melanom

U pivotalna klinička ispitivanja nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom od ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu, ili leptomeningealnim metastazama, autoimunom bolešću, kao ni bolesnici koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). U pivotalna klinička ispitivanja melanoma nisu bili uključeni bolesnici s očnim/uvealnim melanomom. Osim toga, u ispitivanje CA209037 nisu bili uključeni ni bolesnici koji su imali nuspojavu 4. stupnja povezanu s anti-CTLA-4 terapijom (vidjeti dio 5.1). U ispitivanje CA209172 bili su uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom 2, liječenim leptomeningealnim metastazama, očnim/uvealnim melanomom, autoimunom bolešću i nuspojavom 3. - 4. stupnja povezanom s prethodnom anti-CTLA-4 terapijom (vidjeti dio 5.1). S obzirom na nedostatak podataka za bolesnike koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive te bolesnike s aktivnim moždanim ili leptomeningealnim metastazama, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

U odnosu na monoterapiju nivolumabom, produljenje PFS-a uz liječenje kombinacijom nivolumaba i ipilimumaba ustanovljeno je samo u bolesnika s niskom razinom tumorske ekspresije PD-L1. Poboljšanje OS-a u bolesnika s visokom razinom tumorske ekspresije PD-L1 (PD-L1 \geq 1%) bilo je slično uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i nivolumab u monoterapiji. Prije početka liječenja ovom kombinacijom, liječnicima se savjetuje da pažljivo ocijene značajke pojedinog bolesnika i tumora, uzimajući u obzir opaženu korist i toksičnost kombinirane terapije u odnosu na monoterapiju nivolumabom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Primjena nivolumaba u bolesnika s melanomom u kojih bolest brzo progredira

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s brzo progredirajućom bolešću, liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka nivolumaba (vidjeti dio 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

Nema podataka o adjuvantnom liječenju u bolesnika s melanomom i sljedećim faktorima rizika (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1):

- u bolesnika koji su prethodno imali autoimunu bolest ili bilo koje stanje koje je zahtijevalo sistemsko liječenje kortikosteroidima (\geq 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan) ili drugim imunosupresivima
- u bolesnika koji su prethodno primali terapiju za melanom (izuzev bolesnika koji su bili liječeni kirurškim zahvatom, adjuvantnom radioterapijom zbog lezija u središnjem živčanom sustavu nakon neurokirurške resekcije i adjuvantnom terapijom interferonom koja je završila \geq 6 mjeseci prije randomizacije)
- u bolesnika koji su prethodno primali terapiju anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ili anti-CTLA-4 protutijelima (uključujući ipilimumab ili bilo koje drugo protutijelo ili lijek koji ciljano djeluje upravo na putove kostimulacije T-stanica ili njihove kontrolne točke)
- u osoba mlađih od 18 godina.

S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Rak pluća nemalih stanica

Prva linija liječenja NSCLC-a

U pivotalno ispitivanje primjene u prvoj liniji liječenja NSCLC-a nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom bolešću pluća, medicinskim stanjima koja zahtijevaju primjenu sistemskih imunosupresiva ili aktivnim (neliječenim) metastazama u mozgu, kao ni bolesnici koji su prethodno primali sistemsku terapiju za uznapredovalu bolesti ili koji su imali senzibilizirajuće mutacije gena *EGFR* ili translokacije gena *ALK* (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u starijih bolesnika (\geq 75 godina) (vidjeti dio 5.1). U tih bolesnika nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom treba primjenjivati uz oprez i nakon pažljive procjene omjera mogućih koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Liječenje NSCLC-a nakon prethodne kemoterapije

U pivotalna klinička ispitivanja primjene kod NSCLC-a nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom od \geq 2, aktivnim metastazama u mozgu, autoimunom bolešću ili simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću, kao ni bolesnici koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). U ispitivanje CA209171 bili su uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom 2 (vidjeti dio 5.1). S obzirom na nedostatak podataka za bolesnike s autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću i aktivnim moždanim metastazama te bolesnike koji su prije uključivanja u ispitivanje primali sistemske imunosupresive, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s lošijim prognostičkim značajkama i/ili agresivnom bolešću, liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka nivolumaba. Kod neplanocelularnog NSCLC-a, primijećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar razdoblja od 3 mjeseca u skupini liječenoj nivolumabom nego u skupini koja je primala docetaksel. Faktori povezani s ranim nastupom smrti bili su lošiji prognostički faktori i/ili agresivnija bolest u kombinaciji s niskom razinom ili izostankom tumorske ekspresije PD-L1 (vidjeti dio 5.1).

Neoadjuvantno liječenje NSCLC-a

Bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 , aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva, neresektabilnom ili metastatskom bolešću, oni koji su prethodno primili protutumorsku terapiju za resektabilan rak ili bolesnici s poznatom mutacijom EGFR-a ili translokacijom ALK-a bili su isključeni iz pivotalnog ispitivanja neoadjuvantnog liječenja resektabilnog NSCLC-a (vidjeti dio 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom u tim se populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Maligni pleuralni mezoteliom

U pivotalno ispitivanje prve linije liječenja MPM-a nisu bili uključeni bolesnici s primitivnim mezoteliomom peritoneuma, perikardija, testisa ili serozne ovojnice testisa (*tunica vaginalis*), intersticijskom plućnom bolešću, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva i moždanim metastazama (osim ako nisu bile kirurški resecirane ili liječene stereotaktičkom radioterapijom i nije došlo do njihova daljnjeg razvoja unutar 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera mogućih koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Karcinom bubrežnih stanica

Nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom

U klinička ispitivanja nivolumaba ili nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom nisu bili uključeni bolesnici s prethodnim metastazama u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene potencijalnog omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom

U klinička ispitivanja nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom nisu bili uključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu, autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene potencijalnog omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Kad se u bolesnika s uznapredovalim RCC-om nivolumab primjenjivao zajedno s kabozantinibom, prijavljena je veća učestalost povišenja razina ALT-a i AST-a 3. i 4. stupnja nego kod primjene nivolumaba u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). Jetrene enzime treba kontrolirati prije uvođenja liječenja i periodički tijekom liječenja. Za oba se lijeka treba pridržavati smjernica za medicinsko zbrinjavanje nuspojava (vidjeti dio 4.2 i sažetak opisa svojstava lijeka za kabozantinib).

Klasični Hodgkinov limfom

U klinička ispitivanja primjene kod kHL-a nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću i simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću (vidjeti dio 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama treba primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Komplikacije alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica kod klasičnog Hodgkinovog limfoma

Praćenjem bolesnika s kHL-om podvrgnutih alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) nakon prethodnog izlaganja nivolumabu utvrđeni su slučajevi akutne reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD) i smrti povezane s transplantacijom. Potrebno je pažljivo razmotriti potencijalne koristi HSCT-a i mogući povećan rizik od komplikacija povezanih s transplantacijom u svakom pojedinom slučaju (vidjeti dio 4.8).

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih nivolumabom nakon alogenog HSCT-a prijavljeni su slučajevi brzog nastupa teškog GVHD-a, od kojih su neki imali smrtni ishod. Liječenje nivolumabom može povećati rizik od teškog GVHD-a i smrti u bolesnika prethodno podvrgnutih alogenom HSCT-u, prvenstveno onih koji imaju GVHD u anamnezi. U tih bolesnika treba razmotriti korist liječenja nivolumabom u odnosu na mogući rizik (vidjeti dio 4.8).

Rak glave i vrata

U kliničko ispitivanje kod SCCHN-a nisu bili uključeni bolesnici s početnom ocjenom funkcionalnog statusa ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva te karcinomom nazofarinksa ili žlijezda slinovnica kao primarnim sijelima tumora (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s lošijim prognostičkim značajkama i/ili agresivnom bolešću, liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka nivolumaba. Kod raka glave i vrata, primijećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar razdoblja od 3 mjeseca u skupini liječenoj nivolumabom nego u skupini koja je primala docetaksel. Faktori povezani s ranim nastupom smrti bili su funkcionalni ECOG status (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), bolest koja je brzo progredirala na prethodnoj terapiji platinom i veliko tumorsko opterećenje.

Karcinom urotela

Liječenje uznapredovalog karcinoma urotela

U klinička ispitivanja kod karcinoma urotela nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Adjuvantno liječenje karcinoma urotela

U kliničko ispitivanje kod adjuvantnog liječenja karcinoma urotela nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 (osim bolesnika s početnim funkcionalnim statusom 2 koji nisu primili neoadjuvantnu kemoterapiju temeljenu na cisplatinu i za koje se smatra da nisu pogodni za adjuvantnu kemoterapiju cisplatinom), dokazima bolesti nakon kirurškog zahvata, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H

U kliničko ispitivanje kod metastatskog CRC-a pozitivnog na dMMR ili MSI-H nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 , aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Planocelularni karcinom jednjaka

Prva linija liječenja OSCC-a

U kliničko ispitivanje kod OSCC-a nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 , anamnezom postojećih metastaza u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva ili visokim rizikom od krvarenja ili fistule zbog vidljive invazije tumora u organe u neposrednoj blizini tumora jednjaka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom ili kemoterapijom u tim se populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

U ispitivanju primjene u prvoj liniji liječenja OSCC-a primijećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar razdoblja od 4 mjeseca uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na kemoterapiju. Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s lošijim prognostičkim značajkama i/ili agresivnom bolešću liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (vidjeti dio 5.1).

Liječenje OSCC-a nakon prethodne prvolinijske kemoterapije

Većina dostupnih kliničkih podataka o liječenju planocelularnog karcinoma jednjaka prikupljena je u bolesnika azijskog porijekla (vidjeti dio 5.1).

U kliničko ispitivanje kod OSCC-a nisu bili uključeni bolesnici s početnom ocjenom funkcionalnog statusa ≥ 2 , metastazama u mozgu koje su bile simptomatske ili su zahtijevale liječenje, primjetnom invazijom tumora u organe susjedne jednjaku (npr. aortu ili dišni sustav), aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Prije nego što započnu liječenje u bolesnika s OSCC-om, liječnici trebaju uzeti u obzir odgođeni nastup učinka nivolumaba. Kod liječenja nivolumabom primijećen je veći broj smrtnih slučajeva unutar razdoblja od 2,5 mjeseci nakon randomizacije nego kod liječenja kemoterapijom. Nisu utvrđeni specifični faktori povezani s ranim nastupom smrti (vidjeti dio 5.1).

Adjuvantno liječenje raka jednjaka ili gastroezofagealnog spoja

U kliničko ispitivanje kod raka jednjaka i gastroezofagealnog spoja nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 kao ni oni koji prije kirurškog zahvata nisu primili istodobnu kemoradioterapiju i oni koji su imali resektabilnu bolest stadija IV, aktivnu autoimunu bolest ili medicinska stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab se u tim populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

U kliničko ispitivanje kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim ECOG statusom ≥ 2 , neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu, aktivnom, potvrđenom ili suspektnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). S obzirom na nedostatak podataka, nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom u tim se populacijama mora primjenjivati uz oprez nakon pažljive procjene omjera potencijalne koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

U ispitivanju CA209649 nisu mogli sudjelovati bolesnici s potvrđenim HER2-pozitivnim statusom. Bolesnici s nepoznatim statusom mogli su sudjelovati u ispitivanju i činili su 40,3% bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija

Jedan ml ovog lijeka sadrži 0,1 mmol (ili 2,5 mg) natrija. Ovaj lijek sadrži 10 mg natrija po bočici od 4 ml, 25 mg natrija po bočici od 10 ml, 30 mg natrija po bočici od 12 ml, odnosno 60 mg natrija po bočici od 24 ml, što odgovara 0,5%, 1,25%, 1,5%, odnosno 3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju OPDIVO moraju poznavati informacije za liječnike i smjernice za zbrinjavanje. Liječnik koji propisuje lijek mora s bolesnikom razgovarati o rizicima liječenja lijekom OPDIVO. Bolesnik će svaki put kada mu se propiše lijek dobiti i karticu s upozorenjima za bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nivolumab je ljudsko monoklonsko protutijelo i stoga nisu provedena ispitivanja farmakokinetičkih interakcija. Budući da se monoklonska protutijela ne metaboliziraju enzimima citokroma P450 (CYP) ni drugim enzimima koji metaboliziraju lijekove, ne očekuje se da će inhibicija ili indukcija tih enzima uzrokovana istodobnom primjenom drugih lijekova utjecati na farmakokinetiku nivolumaba.

Drugi oblici interakcija

Sistemska imunosupresija

Treba izbjegavati primjenu sistemskih kortikosteroida i drugih imunosupresiva na početku liječenja, prije uvođenja nivolumaba, jer ti lijekovi mogu utjecati na njegovo farmakodinamičko djelovanje. Međutim, sistemski kortikosteroidi i drugi imunosupresivi mogu se koristiti nakon uvođenja nivolumaba za liječenje imunološki uzrokovanih nuspojava. Preliminarni rezultati pokazuju da sistemska imunosupresija nakon uvođenja liječenja nivolumabom ne isključuje odgovor na nivolumab.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni nivolumaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG4 prolazi placentalnu barijeru, a nivolumab je IgG4. Stoga može doći do prijenosa nivolumaba s majke na plod u razvoju. Ne preporučuje se koristiti nivolumab tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada klinička korist nadmašuje mogući rizik. Učinkovitu kontracepciju treba koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze nivolumaba.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se nivolumab u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi, uključujući protutijela, mogu izlučivati u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje nivolumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak nivolumaba na plodnost. Stoga je učinak nivolumaba na plodnost muškaraca i žena nepoznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava poput umora (vidjeti dio 4.8), bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok ne budu sigurni da nivolumab ne utječe štetno na njih.

4.8 Nuspojave

Nivolumab u monoterapiji (vidjeti dio 4.2)

Sažetak sigurnosnog profila

U objedinjenim podacima iz ispitivanja monoterapije nivolumabom kod svih vrsta tumora (n = 4646), uz minimalno praćenje u rasponu od 2,3 do 28 mjeseci, najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su umor (44%), mišićno-koštana bol (28%), proljev (26%), osip (24%), kašalj (22%), mučnina (22%), svrbež (19%), smanjen tek (17%), artralgiya (17%), konstipacija (16%), dispneja (16%), bol u abdomenu (15%), infekcija gornjih dišnih puteva (15%), pireksija (13%), glavobolja (13%), anemija (13%) i povraćanje (12%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (1. ili 2. stupnja). Incidencija nuspojava 3. – 5. stupnja bila je 44% uz 0,3% nuspojava sa smrtnim ishodom koje se pripisuju ispitivanom lijeku. Uz praćenje od minimalno 63 mjeseca kod NSCLC-a, nisu utvrđeni novi sigurnosni signali.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 6 prikazane su nuspojave prijavljene u objedinjenim podacima prikupljenima u bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom (n = 4646). Nuspojave se navode prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave kod primjene nivolumaba u monoterapiji

	Monoterapija nivolumabom
Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva
Često	pneumonija ^a , bronhitis
Rijetko	aseptički meningitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko	histiocitni nekrotizirajući limfadenitis (Kikuchijev limfadenitis)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	limfopenija ^b , anemija ^{b,i} , leukopenija ^b , neutropenija ^{a,b} , trombocitopenija ^b
Manje često	eozinofilija
Nepoznato	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	reakcija na infuziju (uključujući sindrom otpuštanja citokina), preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)
Manje često	sarkoidoza
Nepoznato	odbacivanje transplantiranog solidnog organa ^f
Endokrini poremećaji	
Često	hipotireoza, hipertireoza, tireoiditis
Manje često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde ^l , hipopituitarizam, hipofizitis, dijabetes
Rijetko	dijabetička ketoacidoza, hipoparatiroidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen tek, hiperglikemija ^b
Često	dehidracija, smanjena tjelesna težina, hipoglikemija ^b
Manje često	metabolička acidoza
Nepoznato	sindrom tumorske lize ^g
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	glavobolja
Često	periferna neuropatija, omaglica
Manje često	polineuropatija, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka)
Rijetko	Guillain-Barréov sindrom, demijelinizacija, mijastenički sindrom, encefalitis ^{a,k}
Nepoznato	mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)
Poremećaji oka	
Često	zamagljen vid, suho oko
Manje često	uveitis
Nepoznato	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom ^f

Monoterapija nivolumabom	
Srčani poremećaji	
Često	tahikardija, fibrilacija atrija
Manje često	miokarditis ^a , perikardijalni poremećaji ^h , aritmija (uključujući ventrikularnu aritmiju)
Krvožilni poremećaji	
Često	hipertenzija
Rijetko	vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	dispneja ^a , kašalj
Često	pneumonitis ^a , pleuralni izljev
Manje često	infiltrat u plućima
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija
Često	kolitis ^a , stomatitis, suha usta
Manje često	pankreatitis, gastritis
Rijetko	ulkus dvanaesnika
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	hepatitis, kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	osip ^c , svrbež
Često	vutiligo, suha koža, eritem, alopecija
Manje često	psorijaza, rozaceja, multififormni eritem, urtikarija
Rijetko	toksična epidermalna nekroliza ^{a,d} , Stevens-Johnsonov sindrom ^a
Nepoznato	<i>lichen sclerosus</i> ^g , drugi lihenski poremećaji
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol ^c , artralgijska
Često	artritis
Manje često	reumatska polimialgija
Rijetko	Sjögrenov sindrom, miopatija, miozitis (uključujući polimiozitis) ^a , rabdomioliza ^{a,d}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	zatajenje bubrega (uključujući akutno oštećenje bubrega) ^a
Rijetko	tubulointersticijski nefritis, neinfektivni cistitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, pireksija
Često	bol, bol u prsištu, edem ^l
Pretrage^b	
Vrlo često	povišene razine AST-a, hiponatrijemija, hipoalbuminemija, povišene razine alkalne fosfataze, povišene razine kreatinina, povišene razine ALT-a, povišene razine lipaze, hiperkalijemija, povišene razine amilaze, hipokalcijemija, hipomagnezijemija, hipokalijemija, hiperkalcijemija
Često	povišene razine ukupnog bilirubina, hipernatrijemija, hipermagnezijemija

Učestalosti nuspojava prikazanih u Tablici 6 možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo nivolumabu, već im možda pridonosi i osnovna bolest.

^a Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom u završenim kliničkim ispitivanjima ili onima koja su još u tijeku.

^b Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti. Vidjeti „Opis odabranih nuspojava; odstupanja u laboratorijskim vrijednostima“ u nastavku.

^c Osip je kompozitni pojam koji uključuje makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritički osip, folikularni osip, makularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pustularni osip, vezikularni osip, ekfolijativni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, bulozni dermatitis, ekfolijativni dermatitis, psorijaziformni dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom i pemfigoid.

- d Prijavljeno i u ispitivanjima izvan objedinjenog skupa podataka. Učestalost se temelji na izloženosti u cjelokupnom programu ispitivanja.
- e Mišićno-koštana bol je kompozitni pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima prsišta, nelagodu u mišićima i kostima, mialgiju, interkostalnu mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima i bol u kralježnici.
- f Događaj zabilježen nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti i dio 4.4).
- g Prijavljeno u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.
- h Perikardijalni poremećaji su kompozitni pojam koji uključuje perikarditis, perikardijalni izljev, srčanu tamponadu i Dresslerov sindrom.
- i Anemija je kompozitni pojam koji uključuje, između ostaloga, hemolitičku anemiju i autoimunu anemiju, snižene razine hemoglobina, anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza i smanjen broj eritrocita.
- j Uključuje insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde i sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde.
- k Uključuje encefalitis i limbički encefalitis.
- l Edem je kompozitni pojam koji uključuje generalizirani edem, periferni edem, periferno oticanje i oticanje.

Nivolumab u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.2)

Sažetak sigurnosnog profila

Kada se nivolumab primjenjuje u kombinaciji, prije početka liječenja pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za ostale lijekove radi dodatnih informacija o sigurnosnom profilu.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje)

U objedinjenom skupu podataka o primjeni nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) u liječenju različitih tumora (n = 2094) uz minimalno trajanje praćenja u rasponu od 6 do 47 mjeseci, najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su umor (50%), osip (38%), proljev (37%), mučnina (31%), svrbež (29%), mišićno-koštana bol (28%), pireksija (25%), kašalj (24%), smanjen tek (23%), povraćanje (20%), dispneja (19%), konstipacija (19%), artralgijska (19%), bol u abdomenu (18%), hipotireoza (16%), glavobolja (16%), infekcija gornjih dišnih puteva (15%), edem (13%) i omaglica (11%). Incidencija nuspojava 3. – 5. stupnja iznosila je 67% za nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje), pri čemu je 0,7% smrtonosnih nuspojava pripisano ispitivanom lijeku. Među bolesnicima liječenima nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg umor (62%), osip (57%), proljev (52%), mučnina (42%), svrbež (40%), pireksija (36%) i glavobolja (26%) prijavljeni su uz stopu incidencije $\geq 10\%$ višu od one u objedinjenom skupu podataka o primjeni nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje). Među bolesnicima liječenima nivolumabom u dozi od 360 mg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg i kemoterapijom anemija (32%) i neutropenija (15%) prijavljene su uz stopu incidencije $\geq 10\%$ višu od one u objedinjenom skupu podataka o primjeni nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje).

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja nivolumaba u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili 360 mg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom kod različitih vrsta tumora (n = 1268), uz minimalno praćenje u rasponu od 12,1 do 20 mjeseci kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka, odnosno OSCC-a ili nakon 3 ciklusa liječenja resektabilnog NSCLC-a, najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su mučnina (51%), periferna neuropatija (39%), umor (39%), proljev (33%), smanjen tek (33%), konstipacija (31%), povraćanje (27%), stomatitis (22%), bol u abdomenu (21%), osip (18%), pireksija (17%), mišićno-koštana bol (16%), kašalj (13%), edem (uključujući periferni edem) (12%) i hipoalbuminemija (11%). Incidencija nuspojava 3. - 5. stupnja iznosila je 71% uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom, pri čemu je 1,2% smrtonosnih nuspojava pripisano nivolumabu u kombinaciji s kemoterapijom. Medijan trajanja liječenja iznosio je 6,44 mjeseca (95% CI: 5,95; 6,80) za nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te 4,34 mjeseca (95% CI: 4,04; 4,70) za kemoterapiju kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka, odnosno OSCC-a. Kod resektabilnog NSCLC-a, devedeset tri posto (93%) bolesnika primilo je 3 ciklusa nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom.

Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom

Prema podacima iz ispitivanja nivolumaba u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna u kombinaciji s kabozantinibom u dozi od 40 mg jedanput na dan kod RCC-a (n = 320), uz minimalno praćenje od 16,0 mjeseci, najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su proljev (64,7%), umor (51,3%), sindrom

palmaro-plantarne eritrodizesteze (40,0%), stomatitis (38,8%), mišićno-koštana bol (37,5%), hipertenzija (37,2%), osip (36,3%), hipotireoza (35,6%), smanjen tek (30,3%), mučnina (28,8%), bol u abdomenu (25,0%), disgeuzija (23,8%), infekcija gornjih dišnih puteva (20,6%), kašalj (20,6%), svrbež (20,6%), artralgiya (19,4%), povraćanje (18,4%), disfonija (17,8%), glavobolja (16,3%), dispepsija (15,9%), omaglica (14,1%), konstipacija (14,1%), pireksija (14,1%), edem (13,4%), mišićni spazmi (12,2%), dispneja (11,6%), proteinurija (10,9%) i hipertireoza (10,0%). Incidencija nuspojava 3. – 5. stupnja bila je 78% uz 0,3% nuspojava sa smrtnim ishodom koje se pripisuju ispitivanom lijeku.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u objedinjenim podacima u bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) (n = 2094), nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom (n = 1268) i nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom (n = 320) prikazane su u Tablici 7. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 7: Nuspojave kod primjene nivolumaba u kombinaciji s drugim lijekovima

	Kombinacija s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje)	Kombinacija s kemoterapijom	Kombinacija s kabozantinibom
Infekcije i infestacije			
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva		infekcija gornjih dišnih puteva
Često	pneumonija, bronhitis, konjunktivitis	infekcija gornjih dišnih puteva, pneumonija ^a	pneumonija
Rijetko	aseptički meningitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često	anemija ^{b,i} , trombocitopenija ^b , leukopenija ^b , limfopenija ^b , neutropenija ^b	neutropenija ^b , anemija ^{b,i} , leukopenija ^b , limfopenija ^b , trombocitopenija ^b	anemija ^b , trombocitopenija ^b , leukopenija ^b , limfopenija ^b , neutropenija ^b
Često	eozinofilija	febrilna neutropenija ^a	eozinofilija
Manje često	febrilna neutropenija	eozinofilija	
Nepoznato	hemofagocitna limfohistiocitoza		
Poremećaji imunološkog sustava			
Često	reakcija na infuziju (uključujući sindrom otpuštanja citokina), preosjetljivost	preosjetljivost, reakcija na infuziju (uključujući sindrom otpuštanja citokina)	preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)
Manje često			reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom
Rijetko	sarkoidoza		
Nepoznato	odbacivanje presađenog solidnog organa ^f		

	Kombinacija s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje)	Kombinacija s kemoterapijom	Kombinacija s kabozantinibom
Endokrini poremećaji			
Vrlo često	hipotireoza		hipotireoza, hipertireoza
Često	hipertireoza, tireoiditis, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, hipofizitis, hipopituitarizam, dijabetes	hipotireoza, hipertireoza	insuficijencija nadbubrežne žlijezde
Manje često	dijabetička ketoacidoza	insuficijencija nadbubrežne žlijezde, tireoiditis, hipopituitarizam, dijabetes	hipofizitis, tireoiditis
Rijetko	hipoparatiroidizam	hipofizitis	
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	zmanjen tek, hiperglikemija ^b , hipoglikemija ^b	zmanjen tek, hipoalbuminemija, hiperglikemija ^b , hipoglikemija ^b	zmanjen tek, hipoglikemija ^b , hiperglikemija ^b , smanjena tjelesna težina
Često	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, smanjena tjelesna težina	hipofosfatemija	dehidracija
Manje često	metabolička acidoza		
Rijetko		sindrom tumorske lize	
Nepoznato	sindrom tumorske lize ^g		
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	glavobolja, omaglica	periferna neuropatija	disgeuzija, omaglica, glavobolja
Često	periferna neuropatija	parestezija, omaglica, glavobolja	periferna neuropatija
Manje često	polineuropatija, paraliza peronealnog živca, autoimuna neuropatija (uključujući parezu ličnog živca i živca odmicača oka), encefalitis, miastenija gravis		autoimuni encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, mijastenički sindrom
Rijetko	Guillain-Barréov sindrom, neuritis, mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)	Guillain-Barréov sindrom, encefalitis	
Nepoznato		mijelitis (uključujući transverzalni mijelitis)	
Poremećaji uha i labirinta			
Često			tinitus
Poremećaji oka			
Često	zmanagljen vid, suhoća oka	suhoća oka, zmanagljen vid	suhoća oka, zmanagljen vid
Manje često	uveitis, episkleritis	uveitis	uveitis
Rijetko	Vogt-Koyanagi-Harada sindrom		

	Kombinacija s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje)	Kombinacija s kemoterapijom	Kombinacija s kabozantinibom
Srčani poremećaji			
Često	tahikardija, fibrilacija atriya	tahikardija, fibrilacija atriya	fibrilacija atriya, tahikardija
Manje često	miokarditis ^a , aritmija (uključujući ventrikularnu aritmiju) ^a , bradikardija	miokarditis	miokarditis
Nepoznato	perikardijalni poremećaji ^h		
Krvožilni poremećaji			
Vrlo često			hipertenzija
Često	hipertenzija	tromboza ^{a, j} , hipertenzija, vaskulitis	tromboza ⁱ
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Vrlo često	kašalj, dispneja	kašalj	disfonija, dispneja, kašalj
Često	pneumonitis ^a , plućna embolija ^a , pleuralni izljev	pneumonitis ^a , dispneja	pneumonitis, plućna embolija, pleuralni izljev, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija	proljevanje ^a , stomatitis, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija	proljevanje, povraćanje, mučnina, konstipacija, stomatitis, bol u abdomenu, dispepsija
Često	kolitis ^a , pankreatitis, stomatitis, gastritis, suha usta	kolitis, suha usta	kolitis, gastritis, bol u ustima, suha usta, hemoroidi
Manje često	duodenitis	pankreatitis	pankreatitis, perforacija tankog crijeva ^a , glosodinija
Rijetko	perforacija crijeva ^a		
Poremećaji jetre i žuči			
Često	hepatitis		hepatitis
Manje često		hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	osip ^c , svrbež	osip ^c	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, osip ^c , svrbež
Često	alopecija, vitiligo, urtikarija, suha koža, eritem	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, svrbež, hiperpigmentacija kože, alopecija, suha koža, eritem	alopecija, suha koža, eritem, promjena boje kose
Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, psorijaza		psorijaza, urtikarija
Rijetko	toksična epidermalna nekroliza ^{a, d} , <i>lichen sclerosus</i> , drugi liheniski poremećaji		
Nepoznato			<i>lichen sclerosus</i> , drugi liheniski poremećaji

	Kombinacija s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje)	Kombinacija s kemoterapijom	Kombinacija s kabozantinibom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Vrlo često	mišićno-koštana bol ^c , artralgiya	mišićno-koštana bol ^c	mišićno-koštana bol ^c , artralgiya, mišićni spazmi
Često	mišićni spazmi, mišićna slabost, artritis	artralgiya, mišićna slabost	artritis
Manje često	reumatska polimijalgija, miopatija, miozitis (uključujući polimiozitis) ^a		miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula
Rijetko	spondiloartropatija, Sjogrenov sindrom, rabdomioliza ^a		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Vrlo često			proteinurija
Često	zatajenje bubrega (uključujući akutno oštećenje bubrega) ^a	zatajenje bubrega ^a	zatajenje bubrega, akutno oštećenje bubrega
Manje često	tubulointersticijski nefritis, nefritis	neinfektivni cistitis	nefritis
Rijetko	neinfektivni cistitis	nefritis	neinfektivni cistitis ^g
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	umor, pireksija, edem (uključujući periferni edem)	umor, pireksija, edem (uključujući periferni edem)	umor, pireksija, edem
Često	bol u prsištu, bol, zimica	malaksalost	bol, bol u prsištu
Pretrage			
Vrlo često	povišene razine alkalne fosfataze ^b , povišene razine AST-a ^b , povišene razine ALT-a ^b , povišene razine ukupnog bilirubina ^b , povišene razine kreatinina ^b , povišene razine amilaze ^b , povišene razine lipaze ^b , hiponatrijemija ^b , hiperkalijemija ^b , hipokalijemija ^b , hiperkalcijemija ^b , hipokalcijemija ^b	hipokalcijemija ^b , povišene razine transaminaza ^b , hiponatrijemija ^b , povišene razine amilaze ^b , hipomagnezijemija ^b , povišene razine alkalne fosfataze ^b , hipokalijemija ^b , povišene razine kreatinina ^b , povišene razine lipaze ^b , hiperkalijemija ^b , povišene razine ukupnog bilirubina ^b	povišene razine alkalne fosfataze ^b , povišene razine ALT-a ^b , povišene razine AST-a ^b , povišene razine ukupnog bilirubina ^b , povišene razine kreatinina ^b , povišene razine amilaze ^b , povišene razine lipaze ^b , hipokalijemija ^b , hipomagnezijemija ^b , hiponatrijemija ^b , hipokalcijemija ^b , hiperkalcijemija ^b , hipofosfatemija ^b , hiperkalijemija ^b , hipermagnezijemija ^b , hipernatrijemija ^b
Često	hipernatrijemija ^b , hipermagnezijemija ^b , povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču, povišene razine gama-glutamyltransferaze	hipernatrijemija ^b , hiperkalcijemija ^b , hipermagnezijemija ^b	povišene razine kolesterola u krvi, hipertrigliceridemija

Učestalosti nuspojava navedene u Tablici 7 možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo nivolumabu ni kombinaciji nivolumaba s drugim lijekovima, već im može pridonijeti podležea bolest ili lijek koji se primjenjuje u kombinaciji.

^a Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom u završenim kliničkim ispitivanjima ili onima koja su još u tijeku.

^b Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti. Vidjeti „Opis odabranih nuspojava: odstupanja u laboratorijskim vrijednostima“ u nastavku.

- ^c Osip je kompozitni pojam koji uključuje makulopapularni osip, eritematozni osip, pruritički osip, folikularni osip, makularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pustularni osip, papuloskvamozni osip, vezikularni osip, generalizirani osip, ekfolijativni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis, bulozni dermatitis, ekfolijativni dermatitis, psorijaziformni dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, nodularni osip i pemfigoid.
- ^d Prijavljeno i u ispitivanjima izvan objedinjenog skupa podataka. Učestalost se temelji na izloženosti u cjelokupnom programu ispitivanja.
- ^e Mišićno-koštana bol je kompozitni pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima prsišta, nelagodu u mišićima i kostima, mialgiju, interkostalnu mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima i bol u kralježnici.
- ^f Događaj zabilježen nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti i dio 4.4).
- ^g Prijavljeno u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.
- ^h Perikardijalni poremećaji su kompozitni pojam koji uključuje perikarditis, perikardijalni izljev, srčanu tamponadu i Dresslerov sindrom.
- ⁱ Anemija je kompozitni pojam koji uključuje, između ostaloga, hemolitičku anemiju i autoimunu anemiju, snižene razine hemoglobina, anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza i smanjen broj eritrocita.
- ^j Tromboza je kompozitni pojam koji uključuje trombozu portalne vene, trombozu plućne vene, plućnu trombozu, trombozu aorte, arterijsku trombozu, duboku vensku trombozu, trombozu zdjelične vene, trombozu šuplje vene, vensku trombozu i trombozu vene ekstremiteta.

Opis odabranih nuspojava

Nivolumab ili nivolumab u kombinaciji s drugim lijekovima povezuju se s imunološki uzrokovanim nuspojavama. Uz odgovarajuće medicinsko liječenje, imunološki uzrokovane nuspojave u većini su se slučajeva povukle. Trajan prekid liječenja općenito je bio potreban kod većeg udjela bolesnika koji su primali nivolumab u kombinaciji s drugim lijekovima nego onih koji su primali monoterapiju nivolumabom. U Tablici 8 navedeni su postoci bolesnika s imunološki uzrokovanim nuspojavama koje su dovele do trajnog prekida liječenja prema režimu doziranja. Osim toga, u Tablici 8 navode se i postoci bolesnika s određenom nuspojavom kojima su bile potrebne visoke doze kortikosteroida (najmanje u dozi koja je ekvivalent 40 mg prednizona na dan), prema režimu doziranja. Smjernice za zbrinjavanje tih nuspojava opisane su u dijelu 4.4.

Tablica 8: Imunološki uzrokovane nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja ili koje su zahtijevale visoke doze kortikosteroida, navedeno prema režimu doziranja (nivolumab u monoterapiji; nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje), nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom ili nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom)

	Monoterapija nivolumabom %	Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) %	Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom %	Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom %
Imunološki uzrokovana nuspojava koja je dovela do trajnog prekida liječenja				
Pneumonitis	1,4	2,5	2,1	2,5
Kolitis	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitis	1,1	5	1,0	4,1
Nefritis i bubrežna disfunkcija	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrinopatije	0,5	2,0	0,5	1,3
Kožne reakcije	0,8	1,0	1,1	2,2
Preosjetljivost / reakcija na infuziju	0,1	0,3	2,3	0

	Monoterapija nivolumabom %	Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) %	Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom %	Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom %
Imunološki uzrokovana nuspojava koja je zahtijevala visoke doze kortikosteroida^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	59	56
Kolitis	14	32	8	8
Hepatitis	21	37	8	23
Nefritis i bubrežna disfunkcija	22	27	9	9
Endokrinopatije	5	20	5	4,2
Kožne reakcije	3,3	8	6	8
Preosjetljivost / reakcija na infuziju	18	16	23	0

^a Najmanje u dozi ekvivalentnoj 40 mg prednizona na dan.

^b Učestalost se temelji na broju bolesnika kod kojih se javila određena imunološki uzrokovana nuspojava.

Imunološki uzrokovan pneumonitis

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća i plućne infiltrate, iznosila je 3,3% (155/4646). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a prijavljeni su u 0,9% (42/4646) odnosno 1,7% (77/4646) bolesnika. Slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 0,7% (33/4646) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (1/4646) bolesnika. U šest bolesnika (0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 15,1 tjedan (raspon: 0,7-85,1). Nuspojave su se povukle u 107 bolesnika (69,0%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,7 tjedana (raspon: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ označava cenzurirano opažanje.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje), incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća, iznosila je 6,9% (145/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 3,5% (73/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,1% (24/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,4% (8/2094) bolesnika. U četiri bolesnika (0,2%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,7 mjeseci (raspon: 0,1 - 56,8). Nuspojave su se povukle u 119 bolesnika (82,1%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,1 tjedan (raspon: 0,3 - 149,3⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća, iznosila je 4,8% (61/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2,4% (31/1268) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,0% (13/1268) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,2% (3/1268) bolesnika. U dva bolesnika (0,2%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 24,1 tjedan (raspon: 1,6 - 96,9). Nuspojave su se povukle u 42 bolesnika (68,9%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 10,4 tjedna (raspon: 0,3⁺ - 121,3⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija pneumonitisa, uključujući intersticijsku bolest pluća, iznosila je 5,6% (18/320). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 1,9% (6/320) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 1,6% (5/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 26,9 tjedana (raspon: 12,3-74,3 tjedna). Nuspojave su se povukle u 14 bolesnika (77,8%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 7,5 tjedana (raspon: 2,1-60,7⁺ tjedana).

Imunološki uzrokovan kolitis

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija proljeva, kolitisa ili čestog pražnjenja crijeva iznosila je 15,4% (716/4646). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a prijavljeni su u 9,9% (462/4646) odnosno 4,0% (186/4646) bolesnika. Slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 1,4% (67/4646) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (1/4646) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 8,3 tjedna (raspon: 0,1-115,6). Nuspojave su se povukle u 639 bolesnika (90,3%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 2,9 tjedana (raspon: 0,1-124,4⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija proljeva ili kolitisa iznosila je 27,7% (580/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 8,8% (184/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 6,8% (142/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,1% (3/2094) bolesnika. U jednog bolesnika (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,4 mjeseca (raspon: 0,0 - 48,9). Nuspojave su se povukle u 577 bolesnika (90,8%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 2,7 tjedana (raspon: 0,1 - 159,4⁺). Među bolesnicima liječenim nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, incidencija proljeva ili kolitisa iznosila je 46,7%, uključujući 2. stupanj (13,6%), 3. stupanj (15,8%) i 4. stupanj (0,4%).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija proljeva ili kolitisa iznosila je 26,4% (335/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 8,2% (104/1268) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 3,5% (45/1268) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,5% (6/1268) bolesnika. U jednog bolesnika (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 4,3 tjedna (raspon: 0,1 - 93,6). Nuspojave su se povukle u 293 bolesnika (88,0%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 1,4 tjedna (raspon: 0,1-117,6⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija proljeva, kolitisa, čestog pražnjenja crijeva ili enteritisa iznosila je 59,1% (189/320). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 25,6% (82/320) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 6,3% (20/320) bolesnika. Slučajevi 4. stupnja prijavljeni su u 0,6% (2/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 12,9 tjedana (raspon: 0,3-110,9 tjedana). Nuspojave su se povukle u 143 bolesnika (76,1%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 12,9 tjedana (raspon: 0,1-139,7⁺ tjedana).

Imunološki uzrokovan hepatitis

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 8,0% (371/4646). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a prijavljeni su u 4,3% (200/4646) odnosno 1,8% (82/4646) bolesnika. Slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 1,6% (74/4646) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,3% (15/4646) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 10,6 tjedana (raspon: 0,1-132,0). Nuspojave su se povukle u 298 bolesnika (81,4%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,1 tjedan (raspon: 0,1-126,4⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 19,2% (402/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 4,2% (88/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 7,8% (163/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 1,2% (25/2094) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 1,9 mjeseci (raspon: 0,0 - 36,6). Nuspojave su se povukle u 351 bolesnika (87,8%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 5,3 tjedana (raspon: 0,1 - 175,9⁺). Među bolesnicima liječenim nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 30,1% uključujući 2. stupanj (6,9%), 3. stupanj (15,8%) i 4. stupanj (1,8%).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 20% (253/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 6,2% (78/1268) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 2,9% (37/1268) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (1/1268) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 7,0 tjedana (raspon: 0,1 - 84,1). Nuspojave su se povukle u 202 bolesnika (81,1%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 7,4 tjedana (raspon: 0,4 - 150,6⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije iznosila je 41,6% (133/320). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 14,7% (47/320) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 10,3% (33/320) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,6% (2/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 8,3 tjedna (raspon: 0,1-107,9 tjedana). Nuspojave su se povukle u 101 bolesnika (75,9%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 9,6 tjedana (raspon: 0,1-89,3⁺ tjedna).

Imunološki uzrokovan nefritis i bubrežna disfunkcija

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija nefritisa ili bubrežne disfunkcije iznosila je 2,6% (121/4646). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a prijavljeni su u 1,5% (69/4646) odnosno 0,7% (32/4646) bolesnika. Slučajevi 3. stupnja prijavljeni su u 0,4% (18/4646) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (2/4646) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 12,1 tjedan (raspon: 0,1-79,1). Nuspojave su se povukle u 80 bolesnika (69,0%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 8,0 tjedana (raspon: 0,3-79,1⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija nefritisa ili bubrežne disfunkcije iznosila je 6,1% (128/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2,3% (49/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,0% (20/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,5% (10/2094) bolesnika. U dva bolesnika (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 2,5 mjeseca (raspon: 0,0 - 34,8). Nuspojave su se povukle u 97 bolesnika (75,8%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 6,3 tjedana (raspon: 0,1 - 172,1⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija nefritisa ili bubrežne disfunkcije iznosila je 8,8% (112/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 3,3% (42/1268) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,0% (13/1268) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,2% (2/1268) bolesnika. U jednog bolesnika (< 0,1%) došlo je do smrtnog ishoda. Medijan vremena do nastupa iznosio je 9,6 tjedana (raspon: 0,7-60,7). Nuspojave su se povukle u 72 bolesnika (64,3%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 11,1 tjedan (raspon: 0,1 - 191,1⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija nefritisa, imunološki uzrokovanog nefritisa, zatajenja bubrega, akutnog oštećenja bubrega, povišenih razina kreatinina u krvi ili povišenih razina ureje u krvi iznosila je 10,0% (32/320). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 3,4% (11/320) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 1,3% (4/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 14,2 tjedna (raspon: 2,1-87,1 tjedan). Nuspojave su se povukle u 18 bolesnika (58,1%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 10,1 tjedan (raspon: 0,6-90,9⁺ tjedana).

Imunološki uzrokovane endokrinopatije

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija poremećaja štitnjače, uključujući hipotireozu ili hipertireozu, iznosila je 13,0% (603/4646). Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, a prijavljeni su u 6,6% (305/4646) odnosno 6,2% (290/4646) bolesnika. Poremećaji štitnjače 3. stupnja prijavljeni su u 0,2% (8/4646) bolesnika. Prijavljene su hipofizitis (3 slučaja 1. stupnja, 7 slučajeva 2. stupnja, 9 slučajeva 3. stupnja i 1 slučaj 4. stupnja), hipopituitarizam (6 slučajeva 2. stupnja i 1 slučaj 3. stupnja), insuficijencija nadbubrežne žlijezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde, akutnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde i sniženu razinu kortikotropina u krvi) (2 slučaja 1. stupnja, 23 slučaja 2. stupnja i 11 slučajeva 3. stupnja), dijabetes (uključujući dijabetes tipa 1 i dijabetičku ketoacidozu) (1 slučaj 1. stupnja, 3 slučaja 2. stupnja, 8 slučajeva 3. stupnja i 2 slučaja 4. stupnja). Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 11,1 tjedan (raspon: 0,1-126,7). Nuspojave su se povukle u 323 bolesnika (48,7%). Medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 48,6 tjedana (raspon: 0,4-204,4⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija poremećaja štitnjače iznosila je 22,9% (479/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 12,5% (261/2094) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 1,0% (21/2094) bolesnika. Hipofizitis 2. i 3. stupnja (uključujući limfocitni hipofizitis) prijavljen je u 2,0% (42/2094) odnosno 1,6% (33/2094) bolesnika. Hipopituitarizam 2. i 3. stupnja prijavljen je u 0,8% (16/2094) odnosno 0,5% (11/2094) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2., 3. i 4. stupnja (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde) prijavljena je u 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) odnosno 0,2% (4/2094) bolesnika. Dijabetes 1., 2., 3. i 4. stupnja pojavio se u 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) odnosno 0,1 (3/2094) bolesnika, a dijabetička ketoacidoza 4. stupnja prijavljena je u < 0,1% (2/2094) bolesnika. Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 2,1 mjesec (raspon: 0,0 - 28,1). Nuspojave su se povukle u 201 bolesnika (40,7%). Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,3 do 257,1⁺ tjedana.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija poremećaja štitnjače iznosila je 10,8% (137/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 4,8% (61/1268) bolesnika. Hipofizitis 3. stupnja prijavljen je u < 0,1% (1/1268) bolesnika. Hipopituitarizam 2. i 3. stupnja prijavljen je u 0,2% (3/1268) odnosno 0,2% (3/1268) bolesnika. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde 2., 3. i 4. stupnja prijavljena je u 0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) odnosno < 0,1% (1/1268) bolesnika. Prijavljeni su slučajevi dijabetesa, uključujući dijabetes tipa 1 i fulminantni dijabetes tipa 1 (2 slučaja 2. stupnja, 2 slučaja 3. stupnja i 1 slučaj 4. stupnja) i dijabetičke ketoacidoze (1 slučaj 4. stupnja). Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 13,0 tjedana (raspon: 2,0 - 124,3). Nuspojave su se povukle u 63 bolesnika (40,9%). Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,4 do 221,6⁺ tjedana.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija poremećaja štitnjače iznosila je 43,1% (138/320). Poremećaji štitnjače 2. stupnja prijavljeni su u 23,1% (74/320) bolesnika, a poremećaji štitnjače 3. stupnja u 0,9% (3/320) bolesnika. Hipofizitis se javio u 0,6% (2/320) bolesnika i u svim je slučajevima bio 2. stupnja težine. Insuficijencija nadbubrežne žlijezde (uključujući sekundarnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde) prijavljena je u 4,7% (15/320) bolesnika. Za insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 2,2% (7/320) bolesnika, dok su slučajevi 3. stupnja prijavljeni u 1,9% (6/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa tih endokrinopatija iznosio je 12,3 tjedna (raspon: 2,0-89,7 tjedana). Nuspojave su se povukle u 50 bolesnika (35,2%). Vrijeme do njihova povlačenja kretalo se u rasponu od 0,9 do 132,0⁺ tjedana.

Imunološki uzrokovane kožne nuspojave

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija osipa iznosila je 30,0% (1396/4646). Većina slučajeva bila je 1. stupnja težine, a prijavljeni su u 22,8% (1060/4646) bolesnika. Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 5,9% (274/4646) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 1,3% (62/4646) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 6,7 tjedana (raspon: 0,1-121,1). Nuspojave su se povukle u 896 bolesnika (64,6%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 20,1 tjedan (0,1-192,7⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija osipa iznosila je 46,2% (968/2094). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 14,1% (296/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 4,6% (97/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (2/2094) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 0,7 mjeseci (raspon: 0,0 - 33,8). Nuspojave su se povukle u 671 bolesnika (69,6%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 11,1 tjedan (raspon: 0,1 - 268,7⁺). Među bolesnicima liječenim nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg incidencija osipa iznosila je 65,2%, uključujući 2. stupanj (20,3%) i 3. stupanj (7,8%).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija osipa iznosila je 24,1% (306/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 6,4% (81/1268) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 2,4% (31/1268) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 6,6 tjedana (raspon: 0,1 - 97,4). Nuspojave su se povukle u 205 bolesnika (67,0%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 13,6 tjedana (raspon: 0,1 - 188,1⁺).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija osipa iznosila je 62,8% (201/320). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 23,1% (74/320) bolesnika, a slučajevi 3. stupnja u 10,6% (34/320) bolesnika. Medijan vremena do nastupa iznosio je 6,14 tjedana (raspon: 0,1-104,4 tjedna). Nuspojave su se povukle u 137 bolesnika (68,2%), a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 18,1 tjedan (0,1-130,6⁺ tjedana).

Primijećeni su rijetki slučajevi SJS-a i TEN-a, od kojih su neki završili smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Reakcije na infuziju

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 4,0% (188/4646), uključujući 9 slučajeva 3. stupnja i 3 slučaja 4. stupnja.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 4,9% (103/2094). Slučajevi 1. stupnja prijavljeni su u 2,1% (44/2094) bolesnika, slučajevi 2. stupnja u 2,5% (53/2094) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 0,2% (5/2094) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u < 0,1% (1/2094) bolesnika. Među bolesnicima s MPM-om liječenim nivolumabom u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg, incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 12%.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 9,8% (124/1268). Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 5,7% (72/1268) bolesnika, slučajevi 3. stupnja u 1,4% (18/1268) bolesnika, a slučajevi 4. stupnja u 0,2% (3/1268) bolesnika.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom incidencija reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju iznosila je 2,5% (8/320). Svih 8 bolesnika imalo je nuspojavu 1. ili 2. stupnja težine. Slučajevi 2. stupnja prijavljeni su u 0,3% (1/320) bolesnika.

Komplikacije alogenog HSCT-a kod klasičnog Hodgkinovog limfoma

Kod primjene nivolumaba prije i nakon alogenog HSCT-a prijavljen je brz nastup GVHD-a (vidjeti dio 4.4).

Među 62 ocijenjena bolesnika iz dvaju ispitivanja kod kHL-a koja su bila podvrgnuta alogenom HSCT-u nakon prekida monoterapije nivolumabom, u 17/62 (27,4%) bolesnika prijavljen je akutni GVHD 3. ili 4. stupnja. U četiri bolesnika (6%) prijavljen je hiperakutni GVHD, koji se definirao kao akutni GVHD unutar 14 dana nakon infuzije matičnih stanica. U šest bolesnika (12%) je unutar prvih 6 tjedana nakon transplantacije nastupio febrilni sindrom koji je zahtijevao primjenu steroida i za koji nije utvrđen infektivni uzročnik. Steroidi su primijenjeni u četiri bolesnika, a tri su bolesnika odgovorila na steroide. U dva se bolesnika razvila venookluzivna bolest jetre, a jedan od njih umro je zbog GVHD-a i zatajenja većeg broja organa. Devetnaest od 62 bolesnika (30,6%) umrlo je zbog komplikacija alogenog HSCT-a nakon liječenja nivolumabom. Medijan praćenja ta 62 bolesnika nakon provedbe alogenog HSCT-a iznosio je 38,5 mjeseci (raspon: 0-68 mjeseci).

Povišene razine jetrenih enzima kod primjene nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom kod RCC-a

U kliničkom ispitivanju nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom u prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om opažena je viša incidencija povišenih razina ALT-a (10,1%) i povišenih razina AST-a (8,2%) 3. i 4. stupnja nego kod monoterapije nivolumabom u bolesnika s uznapredovalim RCC-om. Među bolesnicima s povišenim razinama ALT-a ili AST-a \geq 2. stupnja (n = 85), medijan vremena do nastupa iznosio je 10,1 tjedan (raspon: 2,0-106,6 tjedana), 26% bolesnika primalo je kortikosteroide tijekom medijana od 1,4 tjedna (raspon: 0,9-75,3 tjedna), a ublažavanje do 0. - 1. stupnja zabilježeno je u 91% bolesnika, uz medijan vremena do povlačenja od 2,3 tjedna (raspon: 0,4-108,1⁺ tjedan). U 45 bolesnika s povišenim razinama ALT-a ili AST-a \geq 2. stupnja kojima su ponovno uvedeni ili nivolumab (n = 10) ili kabozantinib (n = 10) u monoterapiji ili zajedno (n = 25), ponovni nastup povišenih razina ALT-a ili AST-a \geq 2. stupnja opažen je u 3 bolesnika koja su primala OPDIVO, 4 bolesnika koja su primala kabozantinib i 8 bolesnika koji su primali i OPDIVO i kabozantinib.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

U bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom, udio bolesnika kod kojih je došlo do odstupanja 3. ili 4. stupnja od početnih laboratorijskih vrijednosti bio je sljedeći: 3,4% za anemiju (svi slučajevi bili su 3. stupnja), 0,7% za trombocitopeniju, 0,7% za leukopeniju, 8,7% za limfopeniju, 0,9% za neutropeniju, 1,7% za povišene razine alkalne fosfataze, 2,6% za povišene razine AST-a, 2,3% za povišene razine ALT-a, 0,8% za povišene razine ukupnog bilirubina, 0,7% za povišene razine kreatinina, 2,0% za hiperglikemiju, 0,7% za hipoglikemiju, 3,8% za povišene razine amilaze, 6,9% za povišene razine lipaze, 4,7% za hiponatrijemiju, 1,6% za hiperkalijemiju, 1,3% za hipokalijemiju, 1,1% za hiperkalcijemiju, 0,6% za hipermagnezijemiju, 0,4% za hipomagnezijemiju, 0,6% za hipokalcijemiju, 0,6% za hipoalbuminemiju i < 0,1% za hipernatrijemiju.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (uz kemoterapiju ili bez nje) udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja bio je sljedeći: 4,9% za anemiju, 1,5% za trombocitopeniju, 2,3% za leukopeniju, 7,3% za limfopeniju, 3,4% za neutropeniju, 2,9% za povišene razine alkalne fosfataze, 7,3% za povišene razine AST-a, 8,4% za povišene razine ALT-a, 1,2% za povišene razine ukupnog bilirubina, 1,6% za povišene razine kreatinina, 5,8% za hiperglikemiju, 0,9% za hipoglikemiju, 8,4% za povišene razine amilaze, 16,7% za povišene razine lipaze, 0,8% za hipokalcijemiju, 0,2% za hipernatrijemiju, 1,0% za hiperkalcijemiju, 1,9% za hiperkalijemiju, 0,5% za hipermagnezijemiju, 3,4% za hipokalijemiju i 9,8% za hiponatrijemiju.

Među bolesnicima liječenim nivolumabom u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg bio je povećan udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja povišene razine ALT-a (15,3%).

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja bio je sljedeći: 14,5% za anemiju, 5,4% za trombocitopeniju, 10,7% za leukopeniju, 14,0% za limfopeniju, 25,7% za neutropeniju, 2,4% za povišene razine alkalne fosfataze, 3,6% za povišene razine AST-a, 2,7% za povišene razine ALT-a, 1,9% za povišene razine bilirubina, 1,2% za povišene razine kreatinina, 4,6% za povišene razine amilaze, 5,6% za povišene razine lipaze, 0,5% za hipernatrijemiju, 7,8% za hiponatrijemiju, 1,6% za hiperkalijemiju, 6,4% za hipokalijemiju, 0,9% za hiperkalcijemiju, 1,8% za hipokalcijemiju, 1,7% za hipomagnezijemiju, 3,4% za hiperglikemiju i 0,6% za hipoglikemiju.

U bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom udio bolesnika kod kojih je došlo do pogoršanja početnih laboratorijskih vrijednosti do 3. ili 4. stupnja bio je sljedeći: 3,5% za anemiju (svi slučajevi bili su 3. stupnja), 0,3% za trombocitopeniju, 0,3% za leukopeniju, 7,5% za limfopeniju, 3,5% za neutropeniju, 3,2% za povišene razine alkalne fosfataze, 8,2% za povišene razine AST-a, 10,1% za povišene razine ALT-a, 1,3% za povišene razine ukupnog bilirubina, 1,3% za povišene razine kreatinina, 11,9% za povišene razine amilaze, 15,6% za povišene razine lipaze, 3,5% za hiperglikemiju, 0,8% za hipoglikemiju, 2,2% za hipokalcijemiju, 0,3% za hiperkalcijemiju, 5,4% za hiperkalijemiju, 4,2% za hipermagnezijemiju, 1,9% za hipomagnezijemiju, 3,2% za hipokalijemiju, 12,3% za hiponatrijemiju i 21,2% za hipofosfatemiju.

Imunogenost

Među 3529 bolesnika liječenih monoterapijom nivolumabom u dozi od 3 mg/kg ili 240 mg svaka 2 tjedna u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, njih je 328 (9,3%) bilo pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, dok je 21 bolesnik (0,6%) bio pozitivan na neutralizirajuća protutijela.

Istodobna primjena s kemoterapijom nije utjecala na imunogenost nivolumaba. Među bolesnicima liječenim nivolumabom u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili 360 mg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na lijek, njih je 7,5% bilo pozitivno na protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja, dok je 0,5% bolesnika bilo pozitivno na neutralizirajuća protutijela.

Među bolesnicima liječenim nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na nivolumab, incidencija protutijela na nivolumab iznosila je 26,0% uz nivolumab u dozi od 3 mg/kg i ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svaka 3 tjedna, 24,9% uz nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna i ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana te 37,8% uz nivolumab u dozi od 1 mg/kg i ipilimumab u dozi od 3 mg/kg svaka 3 tjedna. Incidencija neutralizirajućih protutijela na nivolumab iznosila je 0,8% uz nivolumab u dozi od 3 mg/kg i ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svaka 3 tjedna, 1,5% uz nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna i ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana te 4,6% uz nivolumab u dozi od 1 mg/kg i ipilimumab u dozi od 3 mg/kg svaka 3 tjedna. Među bolesnicima u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na ipilimumab, incidencija protutijela na ipilimumab kretala se u rasponu od 6,3% do 13,7%, a incidencija neutralizirajućih protutijela na ipilimumab u rasponu od 0% do 0,4%.

Među bolesnicima liječenim nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na nivolumab ili neutralizirajućih protutijela na nivolumab,

incidencija protutijela na nivolumab iznosila je 33,8%, a incidencija neutralizirajućih protutijela 2,6%. Među bolesnicima liječenima nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom u kojih se mogla odrediti prisutnost protutijela na ipilimumab ili neutralizirajućih protutijela na ipilimumab, incidencija protutijela na ipilimumab iznosila je 7,5%, a incidencija neutralizirajućih protutijela 1,6%.

Iako se klirens nivolumaba povećao za 20% u prisutnosti protutijela na nivolumab, u farmakokinetičkim analizama i analizama odgovora na izloženost nije bilo znakova gubitka djelotvornosti ili promjena u profilu toksičnosti u prisutnosti protutijela na nivolumab ni kod monoterapije ni kod kombinirane terapije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost nivolumaba u monoterapiji (3 mg/kg svaka 2 tjedna) te u kombinaciji s ipilimumabom (nivolumab 1 mg/kg ili 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom 1 mg/kg svaka 3 tjedna kod prve 4 doze te zatim nivolumab 3 mg/kg u monoterapiji svaka 2 tjedna) procjenjivana je u 97 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 1 godine do < 18 godina (uključujući 53 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina) s rekurentnim ili refraktornim, solidnim ili hematološkim tumorima, uključujući uznapredovali melanom, u kliničkom ispitivanju CA209070. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika općenito je bio sličan onome u odraslih bolesnika liječenih nivolumabom u monoterapiji ili u kombinaciji s ipilimumabom. Nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni signali. Podaci o sigurnosti dugoročne primjene nivolumaba u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih nisu dostupni.

Najčešće nuspojave (prijavljene u najmanje 20% pedijatrijskih bolesnika) liječenja nivolumabom u monoterapiji bile su umor (35,9%) i smanjen tek (21,9%). Većina nuspojava prijavljenih za nivolumab u monoterapiji bila je 1. ili 2. stupnja težine. Dvadeset i jedan bolesnik (33%) doživio je jednu nuspojavu 3. do 4. stupnja ili više njih.

Najčešće nuspojave (prijavljene u najmanje 20% pedijatrijskih bolesnika) liječenja nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom bile su umor (33,3%) i makulopapularni osip (21,2%). Većina nuspojava prijavljenih za nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom bila je 1. ili 2. stupnja težine. Deset bolesnika (30%) doživjelo je jednu nuspojavu 3. do 4. stupnja ili više njih.

U kliničkom ispitivanju CA209908 provedenom u 151 pedijatrijskog bolesnika s primarnim zloćudnim bolestima središnjeg živčanog sustava (SŽS) visokog stupnja (vidjeti dio 5.1) nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni signali u odnosu na podatke dostupne iz ispitivanja u odraslih bolesnika u svim indikacijama.

Starije osobe

Sveukupno nisu prijavljene razlike u sigurnosti između starijih osoba (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina). Podaci o primjeni u bolesnika s SCCHN-om, adjuvantno liječenih bolesnika s melanomom i adjuvantno liječenih bolesnika s OC-om ili GEJC-om u dobi od 75 ili više godina preoskudni su da bi se na temelju njih donijeli zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni u bolesnika s CRC-om pozitivnim na dMMR ili MSI-H u dobi od 75 ili više godina su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Podaci o primjeni u bolesnika s kHL-om u dobi od 65 ili više godina preoskudni su da bi se na temelju njih donijeli zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s MPM-om zabilježena je viša stopa ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava među bolesnicima u dobi od 75 ili više godina (68% odnosno 35%) u odnosu na sve bolesnike koji su primali nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (54% odnosno 28%). Za bolesnike s RCC-om u dobi od 75 ili više godina podaci o primjeni nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom preoskudni su da bi se na temelju njih donijeli zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

U ispitivanju provedenom kod neplanoćelularnog NSCLC-a (CA209057), sigurnosni profil u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije na početku ispitivanja bio je usporediv s onim primijećenim u cjelokupnoj populaciji. Ove rezultate treba tumačiti uz oprez zbog male veličine uzoraka unutar podskupina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, inhibitori vezivanja proteina programirane stanične smrti-1 s ligandom stanične smrti-1 (engl. *Programmed cell death protein 1/ death ligand 1*, PD-1/PDL-1). ATK oznaka: L01FF01.

Mehanizam djelovanja

Nivolumab je ljudsko imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo (HuMAb), koje se vezuje za receptor programirane stanične smrti-1 (engl. *programmed death-1*, PD-1) i blokira njegovu interakciju s ligandima PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 je negativan regulator aktivnosti T-stanica za koji se pokazalo da sudjeluje u kontroli imunih odgovora T-stanica. Vezivanje PD-1 s ligandima PD-L1 i PD-L2, koji su eksprimirani u antigen prezentirajućim stanicama i mogu biti eksprimirani na tumorskim stanicama ili drugim stanicama u mikrookolini tumora, dovodi do inhibicije proliferacije T-stanica i lučenja citokina. Nivolumab potencira odgovore T-stanica, uključujući protutumorske odgovore, tako što blokira vezivanje PD-1 za ligande PD-L1 i PD-L2. U singeničnim mišjim modelima blokiranje aktivnosti PD-1 dovelo je do smanjena rasta tumora.

Kombinirana inhibicija koju ostvaruju nivolumab (anti-PD-1) i ipilimumab (anti-CTLA-4) dovodi do poboljšanih protutumorskih odgovora kod metastatskog melanoma. U singeničnim mišjim tumorskim modelima, dvojna blokada PD-1 i CTLA-4 dovela je do sinergijskog protutumorskog djelovanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Temeljem rezultata modeliranja djelotvornosti i sigurnosti povezanih s određenom dozom/izloženosti, nema klinički značajnih razlika u djelotvornosti i sigurnosti između nivolumaba u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna i u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Nadalje, na temelju tih odnosa nisu utvrđene klinički značajne razlike između doze nivolumaba od 480 mg svaka 4 tjedna i doze od 3 mg/kg svaka 2 tjedna kod adjuvantnog liječenja melanoma te liječenja uznapredovalog melanoma i uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica.

Melanom

Liječenje uznapredovalog melanoma

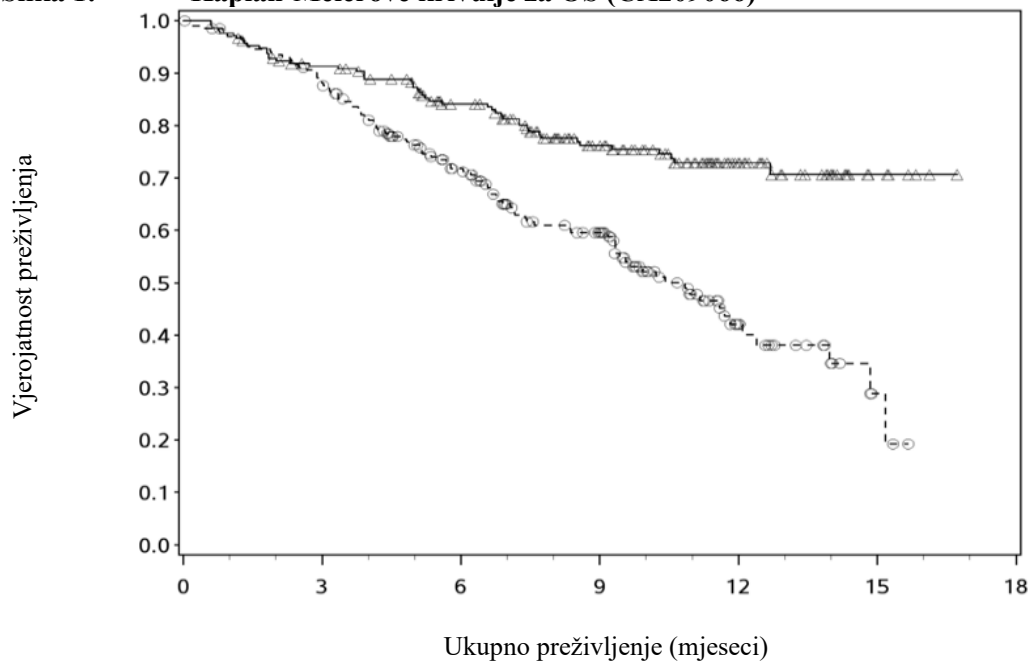
Randomizirano ispitivanje faze 3 naspram dakarbazina (CA209066)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209066). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s potvrđenim, prethodno neliječenim melanomom stadija III ili IV s divljim tipom gena BRAF i funkcionalnim ECOG statusom od 0 ili 1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, melanomom oka te aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama.

Ukupno je 418 bolesnika bilo randomizirano u skupine koje su primile ili nivolumab (n = 210) u dozi od 3 mg/kg, primijenjen intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna, ili dakarbazin (n = 208) u dozi od 1000 mg/m² svaka 3 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema tumorskom PD-L1 statusu i metastatskom stadiju (M0/M1a/M1b naspram M1c). Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Liječenje nakon progresije bolesti bilo je dopušteno u onih bolesnika u kojih je bila primjetna klinička korist i u kojih ispitivani lijek, prema ocjeni ispitivača, nije imao značajnih štetnih učinaka. Procjene tumora prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) provedene su 9 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 6 tjedana tijekom prve godine te svakih 12 tjedana nakon toga. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS i stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema ocjeni ispitivača. Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između skupina. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 18-87), 59% bolesnika bili su muškarci, a 99,5% njih bijelci. Većina je bolesnika imala funkcionalni ECOG status 0 (64%) ili 1 (34%). Šezdeset i jedan posto bolesnika je pri uključivanju u ispitivanje imalo bolest stadija M1c. Sedamdeset i četiri posto bolesnika imalo je kožni melanom, a 11% melanom sluznice; 35% bolesnika imalo je melanom pozitivan na PD-L1 (ekspresija na tumorskoj staničnoj membrani $\geq 5\%$). Šesnaest posto bolesnika prethodno je primalo adjuvantnu terapiju; najčešća adjuvantna terapija bila je liječenje interferonom (9%). Četiri posto bolesnika imalo je metastaze u mozgu u anamnezi, a u 37% bolesnika vrijednost LDH na početku ispitivanja bila je iznad GGN-a.

Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 1.

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209066)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—△— Nivolumab (događaji: 50/210), medijan i 95% CI: ND
 ---○--- Dakarbazin (događaji: 96/208), medijan i 95% CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Opaženi korisni učinci na OS dosljedno se primjećuju u svim podskupinama bolesnika, uključujući početni funkcionalni ECOG status, metastatski stadij, metastaze u mozgu u anamnezi i početnu

vrijednost LDH. Korisni učinci na preživljenje bili su primjetni neovisno o tome jesu li bolesnici imali tumore koji su se smatrali PD-L1 negativnima ili PD-L1 pozitivnima (granična vrijednost za ekspresiju na tumorskoj membrani od 5% ili 10%).

Dostupni podaci pokazuju da je nastup učinka nivolumaba odgođen, pa će se korist od liječenja nivolumabom u odnosu na kemoterapiju možda primijetiti tek za 2-3 mjeseca.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9: Rezultati za djelotvornost (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Ukupno preživljenje		
Događaji	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Omjer hazarda		0,42
99,79% CI		(0,25; 0,73)
95% CI		(0,30; 0,60)
p-vrijednost		< 0,0001
Medijan (95% CI)	nije postignut	10,8 (9,33; 12,09)
Stopa (95% CI)		
Nakon 6 mjeseci	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Nakon 12 mjeseci	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Omjer hazarda		0,43
95% CI		(0,34; 0,56)
p-vrijednost		< 0,0001
Medijan (95% CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Stopa (95% CI)		
Nakon 6 mjeseci	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Nakon 12 mjeseci	41,8 (34,0; 49,3)	ND
Objektivan odgovor		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95% CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-vrijednost		< 0,0001
Potpun odgovor	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Djelomičan odgovor	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Stabilna bolest	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	nije postignut (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

„⁺” označava cenzurirano opažanje

Randomizirano ispitivanje faze 3 naspram kemoterapije (CA209037)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg za liječenje uznapređovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209037). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici u kojih je došlo do progresije tijekom ili nakon liječenja ipilimumabom, kao i oni pozitivni na mutaciju BRAF V600 koji su doživjeli progresiju tijekom ili nakon terapije inhibitorom BRAF kinaze. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili melanomom oka, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, kao ni bolesnici koji su u anamnezi imali prethodnu pojavu nuspojava visokog stupnja (4. stupnja prema CTCAE v4.0) povezanih s liječenjem ipilimumabom, izuzev mučnine, umora, reakcija na infuziju ili endokrinopatija koje su se povukle.

Ukupno je 405 bolesnika bilo randomizirano u skupine koje su primale ili nivolumab (n = 272) u dozi od 3 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna ili kemoterapiju (n = 133), koja se, sukladno izboru ispitivača, sastojala ili od dakarbazina (1000 mg/m² svaka 3 tjedna) ili od karboplatina (AUC 6 svaka 3 tjedna) i paklitaksela (175 mg/m² svaka 3 tjedna). Randomizacija je bila stratificirana prema BRAF i tumorskom PD-L1 statusu te najboljem odgovoru na prethodno liječenje ipilimumabom.

Koprimaryne mjere ishoda za djelotvornost bile su potvrđen ORR u prvih 120 bolesnika liječenih nivolumabom, koji je mjerilo neovisno povjerenstvo za ocjenu radioloških nalaza (engl. *independent radiology review committee*, IRRC) sukladno verziji 1.1. RECIST kriterija, te usporedba OS-a uz nivolumab u odnosu na kemoterapiju. Dodatne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora i vrijeme njegova nastupa.

Medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 23-88). Šezdeset i četiri posto bolesnika bili su muškarci, a 98% bili su bijelci. 61% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a njih 39% funkcionalni ECOG status 1. Većina (75%) bolesnika je pri uključivanju u ispitivanje imala bolest stadija M1c. Sedamdeset i tri posto bolesnika imalo je kožni melanom, a 10% melanom sluznice. 27% bolesnika prethodno je primilo 1 režim sistemskog liječenja, 51% bolesnika primilo je 2, a njih 21% primilo je > 2 režima sistemskog liječenja. Dvadeset i dva posto bolesnika imalo je tumore s pozitivnim nalazom testa na mutaciju gena BRAF, a 50% bolesnika imalo je tumore koji su se smatrali pozitivnima na PD-L1. Šezdeset i četiri posto bolesnika nije ostvarilo kliničku korist (potpun odgovor/djelomičan odgovor ili stabilnu bolest) tijekom prethodnog liječenja ipilimumabom. Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između skupina, osim udjela bolesnika koji su u anamnezi imali metastaze u mozgu (19% u skupini liječenoj nivolumabom i 13% u skupini liječenoj kemoterapijom) i bolesnika čija je vrijednost LDH na početku ispitivanja bila veća od GGN-a (51% u skupini liječenoj nivolumabom i 35% u skupini liječenoj kemoterapijom).

U trenutku ove završne analize ORR-a analizirani su rezultati prikupljeni u 120 bolesnika liječenih nivolumabom i 47 bolesnika liječenih kemoterapijom koji su bili praćeni tijekom najmanje 6 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10: Najbolji ukupan odgovor, vrijeme i trajanje odgovora (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapija (n = 47)
Potvrđen objektivni odgovor (IRRC) (95% CI)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Potpun odgovor	4 (3,3%)	0
Djelomičan odgovor	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Stabilna bolest	28 (23,3%)	16 (34,0%)

	nivolumab (n = 120)	kemoterapija (n = 47)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	nije postignut	3,6 (nije dostupan)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Dostupni podaci pokazuju da je nastup učinka nivolumaba odgođen, pa će se korist od liječenja nivolumabom u odnosu na kemoterapiju možda primijetiti tek za 2-3 mjeseca.

Ažurirana analiza (nakon 24 mjeseca praćenja)

Među svim randomiziranim bolesnicima ORR je iznosio 27,2% (95% CI: 22,0; 32,9) u skupini koja je primala nivolumab te 9,8% (95% CI: 5,3; 16,1) u skupini koja je primala kemoterapiju. Medijan trajanja odgovora iznosio je 31,9 mjeseci (raspon: 1,4⁺-31,9) odnosno 12,8 mjeseci (raspon: 1,3⁺-13,6⁺). Omjer hazarda za PFS uz nivolumab naspram kemoterapije iznosio je 1,03 (95% CI: 0,78; 1,36). ORR i PFS ocijenio je IRRC prema verziji 1.1 RECIST kriterija.

Nije primijećena statistički značajna razlika između nivolumaba i kemoterapije u završnoj analizi OS-a. Primarna analiza OS-a nije bila prilagođena za uključivanje kasnijih terapija u 54 (40,6%) bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom koja je kasnije primala anti-PD1 liječenje. Ometajući faktori kod analize OS-a mogu biti slučajevi koji su ispali iz liječenja (engl. *dropout*), neusklađenost kasnijih terapija i razlike u početnim značajkama. Loše prognostičke faktore (povišene vrijednosti LDH i metastaze u mozgu) imalo je više bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom nego u skupini koja je primala kemoterapiju.

Djelotvornost prema BRAF statusu: Objektivni odgovori na nivolumab (prema definiciji koprimarne mjere ishoda) primijećeni su u bolesnika koji su imali melanom pozitivan ili negativan na mutaciju gena BRAF. ORR u podskupini pozitivnoj na mutaciju gena BRAF iznosio je 17% (95% CI: 8,4; 29,0) uz nivolumab te 11% (95% CI: 2,4; 29,2) uz kemoterapiju, a u podskupini s divljim tipom gena BRAF 30% (95% CI: 24,0; 36,7) odnosno 9% (95% CI: 4,6; 16,7).

Omjer hazarda za PFS uz nivolumab u odnosu na kemoterapiju iznosio je 1,58 (95% CI: 0,87; 2,87) u bolesnika pozitivnih na mutaciju gena BRAF te 0,82 (95% CI: 0,60; 1,12) u bolesnika s divljim tipom gena BRAF. Omjer hazarda za OS uz nivolumab u odnosu na kemoterapiju iznosio je 1,32 (95% CI: 0,75; 2,32) u bolesnika pozitivnih na mutaciju gena BRAF te 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) u bolesnika s divljim tipom gena BRAF.

Djelotvornost prema tumorskoj ekspresiji PD-L1: Objektivni odgovori na nivolumab primijećeni su neovisno o tumorskoj ekspresiji PD-L1. Međutim, uloga ovog biološkog biljega (tumorske ekspresije PD-L1) nije posve razjašnjena.

U bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1%, ORR je iznosio 33,5% uz nivolumab (n = 179; 95% CI: 26,7; 40,9) te 13,5% uz kemoterapiju (n = 74; 95% CI: 6,7; 23,5). U bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 < 1%, ORR je prema ocjeni IRRC-a iznosio 13,0% (n = 69; 95% CI: 6,1; 23,3) odnosno 12,0% (n = 25; 95% CI: 2,5; 31,2).

Omjer hazarda za PFS uz nivolumab u usporedbi s kemoterapijom iznosio je 0,76 (95% CI: 0,54; 1,07) u bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% te 1,92 (95% CI: 1,05; 3,5) u bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 < 1%.

Omjer hazarda za OS uz nivolumab u usporedbi s kemoterapijom iznosio je 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96), u bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% te 1,52 (95% CI: 0,89; 2,57) u bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 < 1%.

Ove analize podskupina treba interpretirati uz oprez s obzirom na male veličine podskupina i nepostojanje statistički značajne razlike za OS u cijeloj randomiziranoj populaciji.

Otvoreno ispitivanje povećanja doze faze 1 (MDX1106-03)

Sigurnost i podnošljivost nivolumaba ocjenjivane su u otvorenom ispitivanju povećanja doze faze 1, u kojem su sudjelovali bolesnici s različitim vrstama tumora, uključujući maligni melanom. Među 306 prethodno liječenih bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 107 imalo je melanom te je primalo nivolumab u dozi od 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg ili 10 mg/kg tijekom najviše 2 godine. U toj je populaciji bolesnika objektivan odgovor prijavljen u 33 bolesnika (31%), a medijan trajanja odgovora iznosio je 22,9 mjeseci (95% CI: 17,0; nije postignut). Medijan PFS-a iznosio je 3,7 mjeseci (95% CI: 1,9; 9,3). Medijan OS-a iznosio je 17,3 mjeseca (95% CI: 12,5; 37,8), a procijenjena stopa OS-a iznosila je 42% (95% CI: 32, 51) nakon 3 godine, 35% (95% CI: 26, 44) nakon 4 godine te 34% (95% CI: 25, 43) nakon 5 godina (minimalno praćenje od 45 mjeseci).

Ispitivanje faze 2 sa samo jednom skupinom (CA209172)

Ispitivanje CA209172 bilo je otvoreno ispitivanje monoterapije nivolumabom sa samo jednom skupinom, provedeno u bolesnika s metastatskim melanomom stadija III (neresektabilnim) ili stadija IV nakon prethodnog liječenja koje je uključivalo anti-CTLA-4 monoklonsko protutijelo. Sigurnost je bila primarna mjera ishoda, dok je djelotvornost bila jedna od sekundarnih mjera ishoda. Od 1008 liječenih bolesnika, 103 (10%) bolesnika imala su očni/uvealni melanom, njih 66 (7%) imalo je funkcionalni ECOG status 2, 165 (16%) bolesnika imalo je liječene i neliječene asimptomatske metastaze u SŽS-u, 13 (1,3%) bolesnika imalo je liječene leptomeningealne metastaze, 25 (2%) bolesnika imalo je autoimunu bolest, a 84 (8%) bolesnika imala su imunološki uzrokovane nuspojave 3. - 4. stupnja pri prethodnom liječenju anti-CTLA-4 terapijom. Ni u jednog liječenog bolesnika nisu pronađeni novi sigurnosni signali, a cjelokupan sigurnosni profil nivolumaba bio je sličan u svim podskupinama. Rezultati za djelotvornost utemeljeni na stopama odgovora u 12. tjednu prema ocjeni ispitivača prikazani su u Tablici 11 u nastavku.

Tablica 11: Stopa odgovora u 12. tjednu – u svih bolesnika pogodnih za ocjenu i prema podskupinama (CA209172)

	Ukupno	Očni/ uvealni melanom	Funkcionalni ECOG status 2	Metastaze u SŽS-u	Autoimuna bolest	Imunološki uzrokovane nuspojave 3. - 4. stupnja kod anti-CTLA-4 terapije
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Odgovori su ocijenjeni prema verziji 1.1. RECIST kriterija za 588/1008 (58,3%) bolesnika koji su nastavili liječenje tijekom 12 tjedana i u kojih je u 12. tjednu provedeno kontrolno oslikavanje.

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom ili nivolumaba u monoterapiji naspram monoterapije ipilimumabom (CA209067)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg ili nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u monoterapiji naspram monoterapije ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg za liječenje uznapredovalog (neresektabilnog ili metastatskog) melanoma ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209067). Razlike između dviju skupina čija je terapija uključivala nivolumab ocjenjivale su se deskriptivno. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici s potvrđenim nesektabilnim melanomom stadija III ili IV. Bolesnici su morali imati funkcionalni ECOG status 0 ili 1. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za liječenje raka za nesektabilan ili metastatski melanom. Prethodna adjuvantna ili neoadjuvantna terapija bila je dopuštena ako je završila najmanje 6 tjedana prije randomizacije. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, očnim/uvealnim melanomom, aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama.

Ukupno je 945 bolesnika bilo randomizirano u skupine koje su primale nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (n = 314), nivolumab u monoterapiji (n = 316) ili ipilimumab u monoterapiji (n = 315).

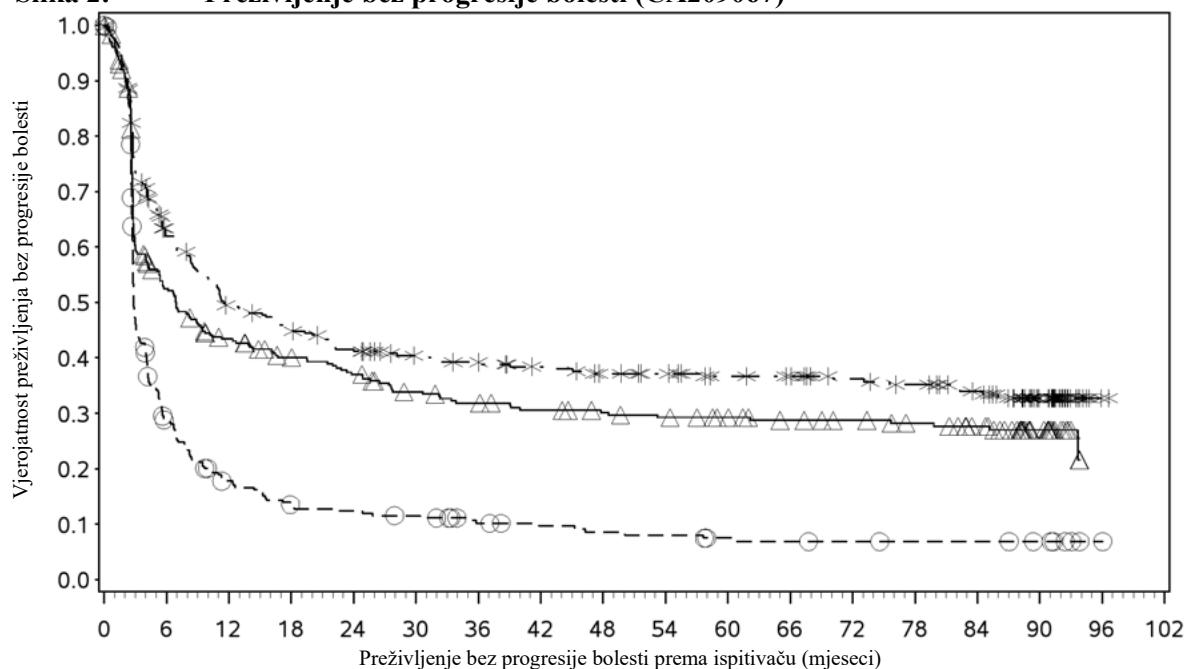
Bolesnici u skupini liječenoj kombiniranom terapijom primali su nivolumab u dozi od 1 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 60 minuta te ipilimumab u dozi od 3 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, nakon čega je uslijedila monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Bolesnici u usporednoj skupini intravenski su primali ipilimumab u dozi od 3 mg/kg ili placebo koji je formulacijom odgovarao nivolumabu svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, nakon čega je uslijedila primjena placeba svaka 2 tjedna. Randomizacija je bila stratificirana prema ekspresiji PD-L1 (ekspresija na tumorskoj staničnoj membrani $\geq 5\%$ naspram $< 5\%$), BRAF statusu te metastatskom stadiju prema klasifikaciji Američkog udruženja za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC). Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora provedene su 12 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 6 tjedana tijekom prve godine te svakih 12 tjedana nakon toga. Primarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti i OS. Ocjenjivali su se i ORR te trajanje odgovora.

Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između sve tri liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 18-90 godina), 65% bolesnika bili su muškarci, a 97% njih bijelci. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (73%) ili 1 (27%). Većina bolesnika imala je bolest stadija IV prema AJCC klasifikaciji (93%); 58% bolesnika je pri uključivanju u ispitivanje imalo bolest stadija M1c. Dvadeset i dva posto bolesnika prethodno je primalo adjuvantnu terapiju. Trideset i dva posto bolesnika imalo je melanom pozitivan na mutaciju BRAF; 26,5% bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 na tumorskoj staničnoj membrani $\geq 5\%$. Četiri posto bolesnika imalo je metastaze u mozgu u anamnezi, a u 36% bolesnika vrijednost LDH na početku ispitivanja bila je iznad GGN-a. Bolesnici s mjerljivom tumorskom ekspresijom PD-L1 bili su ravnomjerno raspodijeljeni u sve tri liječene skupine. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

U trenutku provođenja primarne analize (nakon praćenja od minimalno 9 mjeseci) medijan PFS-a iznosio je 6,9 mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom u usporedbi s 2,9 mjeseci u skupini liječenoj ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5% CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). U skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom medijan PFS-a iznosio je 11,5 mjeseci, dok je u onoj koja je primala ipilimumab iznosio 2,9 mjeseci (HR = 0,42; 99,5% CI: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Rezultati za PFS iz deskriptivne analize (uz minimalno praćenje od 90 mjeseci) prikazani su na Slici 2 (cjelokupna randomizirana populacija), Slici 3 (granična vrijednost tumorske ekspresije PD-L1 od 5%) i Slici 4 (granična vrijednost tumorske ekspresije PD-L1 od 1%).

Slika 2: Preživljenje bez progresije bolesti (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

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

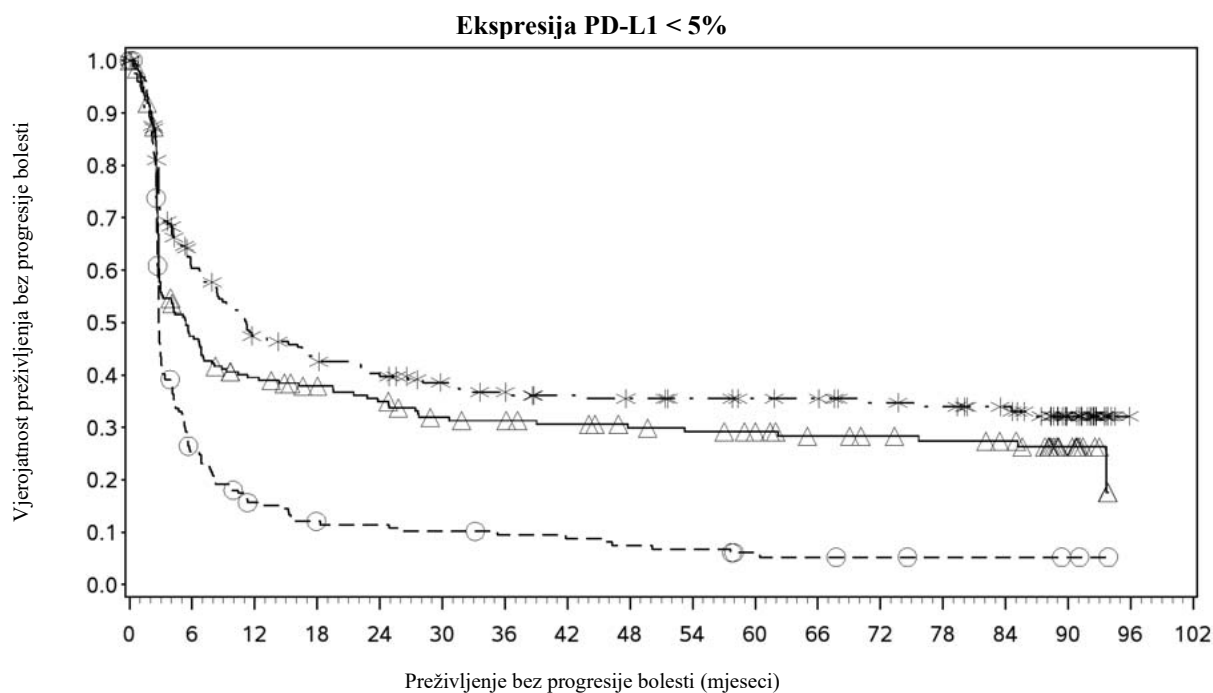
- *--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 189/314), medijan i 95% CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci i 95% CI: 49% (44, 55); stopa PFS-a nakon 60 mjeseci i 95% CI: 36% (32, 42),
stopa PFS-a nakon 90 mjeseci i 95% CI: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (dogadaji: 208/316), medijan i 95% CI: 6,93 (5,13; 10,18).
Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci i 95% CI: 42% (36, 47); stopa PFS-a nakon 60 mjeseci i 95% CI: 29% (24, 35),
stopa PFS-a nakon 90 mjeseci i 95% CI: 27% (22, 33)
- Ipilimumab (dogadaji: 261/315), medijan i 95% CI: 2,86 (2,79; 3,09).
Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci i 95% CI: 18% (14, 23); stopa PFS-a nakon 60 mjeseci i 95% CI: 8% (5, 12),
stopa PFS-a nakon 90 mjeseci i 95% CI: 7% (4, 11)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Slika 3: Preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 5% (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

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

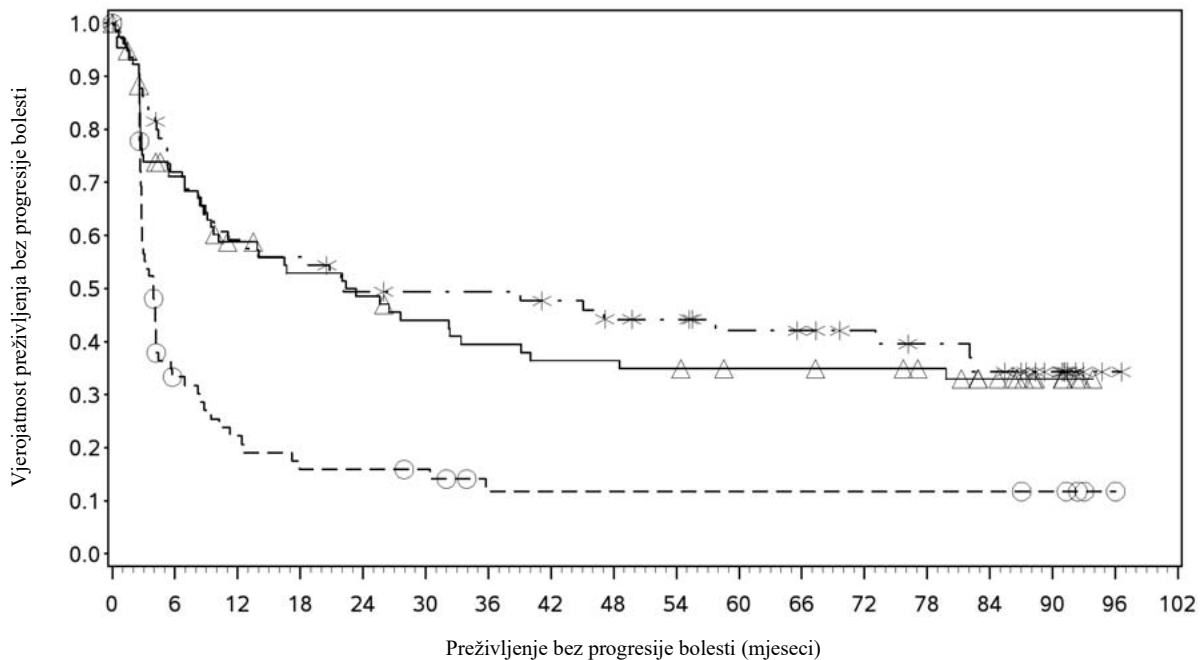
- *--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 127/210), medijan i 95% CI: 11,17 (7,98; 17,51)
- △— Nivolumab (dogadaji: 139/208), medijan i 95% CI: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (dogadaji: 171/202), medijan i 95% CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,77 (0,61; 0,98)

Ekspresija PD-L1 $\geq 5\%$



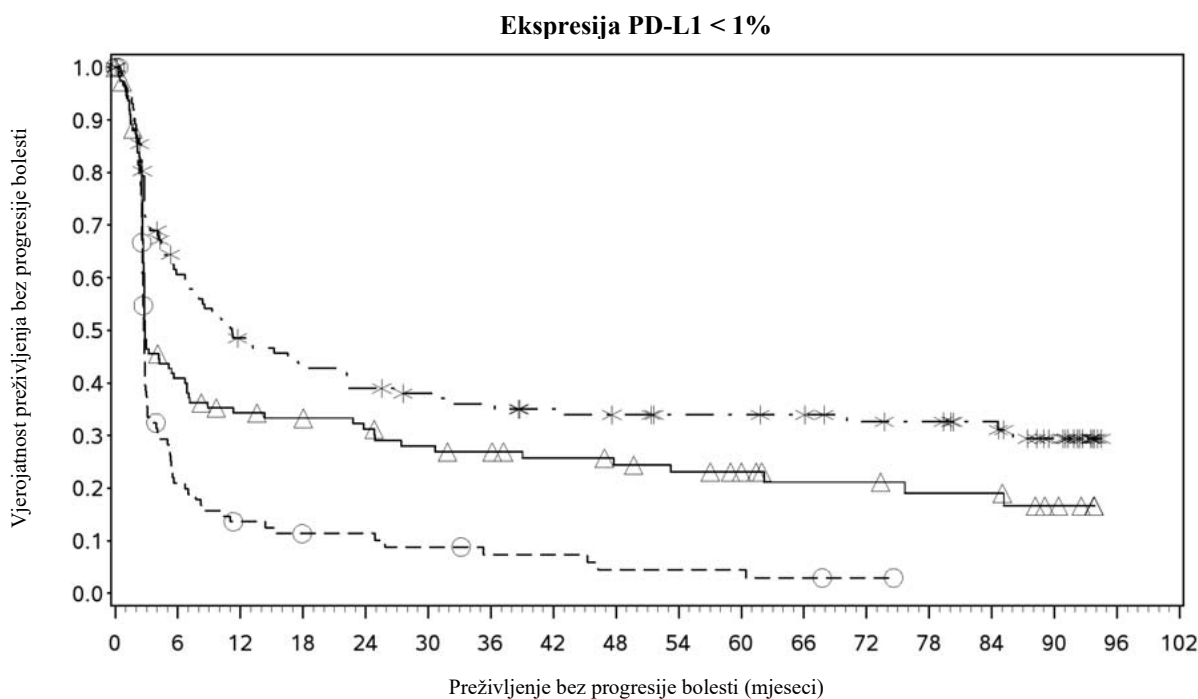
Broj ispitanika pod rizikom

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	
Nivolumab + ipilimumab	68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab	80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab	75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

---*--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 36/68), medijan i 95% CI: 22,11 (9,72; 82,07)
 ---△--- Nivolumab (dogadaji: 48/80), medijan i 95% CI: 22,34 (9,46; 39,13)
 ---○--- Ipilimumab (dogadaji: 60/75), medijan i 95% CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,38 (0,25; 0,58)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,43 (0,29; 0,64)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Slika 4: Preživljenje bez progresije bolesti prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 1% (CA209067)



Broj ispitanika pod rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 76/123), medijan i 95% CI: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (dogadaji: 85/117), medijan i 95% CI: 2,83 (2,76; 5,62)

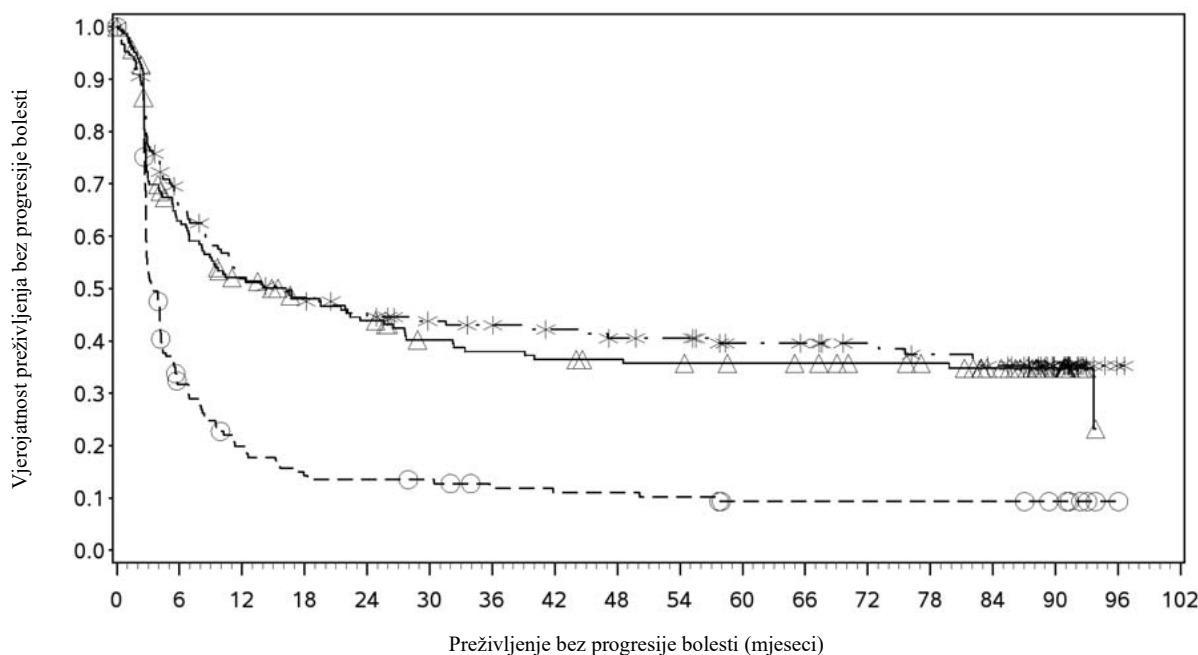
---○--- Ipilimumab (dogadaji: 94/113), medijan i 95% CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,66 (0,48; 0,90)

Ekspresija PD-L1 $\geq 1\%$



Broj ispitanika pod rizikom

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

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

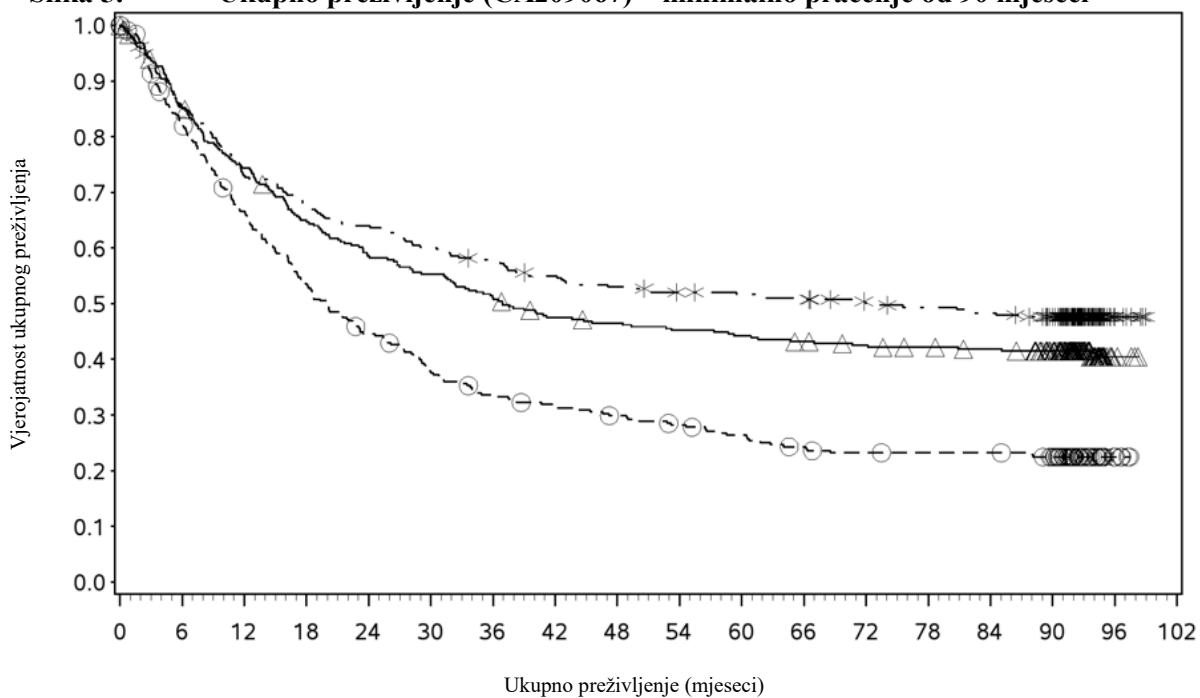
Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - omjer hazarda i 95% CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Završna (primarna) analiza OS-a provedena je nakon što su svi bolesnici praćeni najmanje 28 mjeseci. Nakon 28 mjeseci medijan OS-a nije postignut u skupini koja je primala nivolumab, dok je u onoj liječenoj ipilimumabom iznosio 19,98 mjeseci (HR = 0,63; 98% CI: 0,48; 0,81; p-vrijednost: < 0,0001). Medijan OS-a nije postignut u skupini koja je primala ipilimumab u kombinaciji s nivolumabom u usporedbi s onom liječenom ipilimumabom (HR = 0,55; 98% CI: 0,42; 0,72; p-vrijednost: < 0,0001).

Rezultati za OS dobiveni u dodatnoj deskriptivnoj analizi provedenoj nakon minimalnog praćenja od 90 mjeseci pokazuju ishode koji odgovaraju prvobitnoj primarnoj analizi. Rezultati za OS dobiveni ovom analizom nakon praćenja prikazani su na Slici 5 (svi randomizirani bolesnici), Slikama 6 i 7 (uz graničnu vrijednost tumorske ekspresije PD-L1 od 5% odnosno 1%).

Analiza OS-a nije bila prilagođena za uključivanje kasnijih terapija. Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 36,0% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, 49,1% bolesnik u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji te 66,3% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom. Naknadnu imunoterapiju (uključujući anti-PD1 terapiju, anti-CTLA-4 protutijela ili neku drugu imunoterapiju) primio je 19,1% bolesnik u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, 34,2% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji te 48,3% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom.

Slika 5: Ukupno preživljenje (CA209067) – minimalno praćenje od 90 mjeseci



Broj ispitanika pod rizikom

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

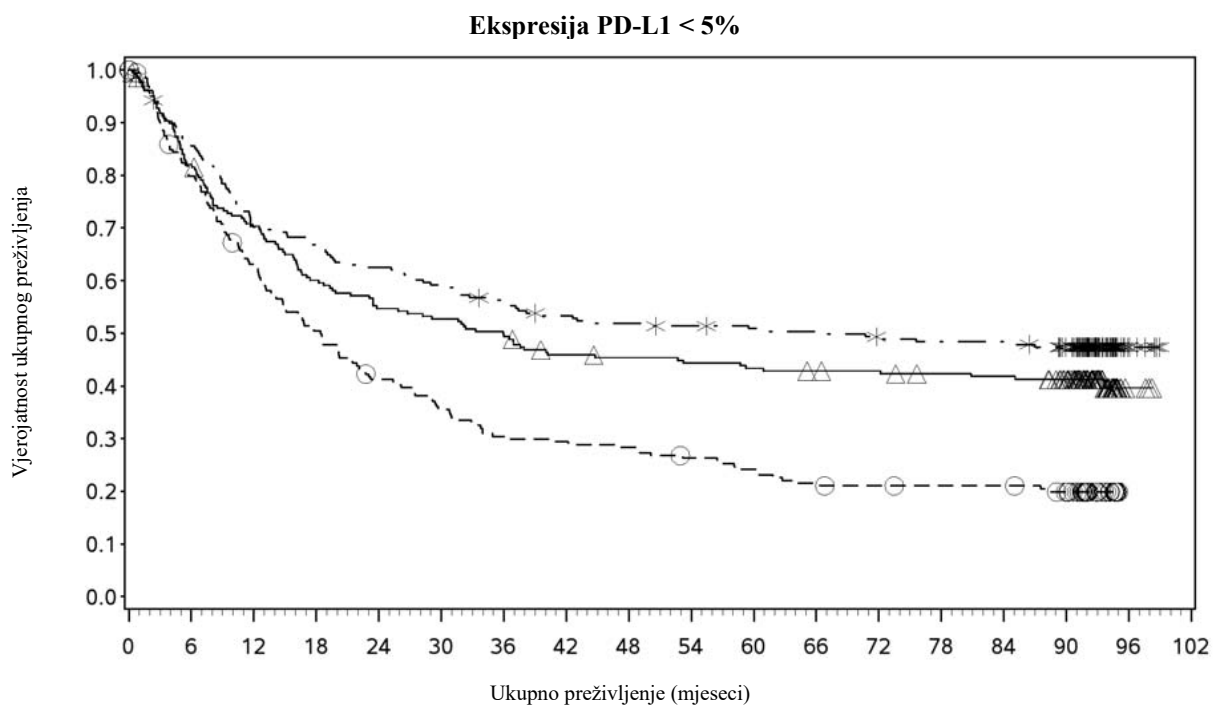
- *--- Nivolumab + ipilimumab (dogadjaji: 162/314), medijan i 95% CI: 72,08 (38,18; ND)
Stopa OS-a i 95% CI nakon 12 mjeseci: 73% (68, 78), 24 mjeseca: 64% (59, 69), 36 mjeseci: 58% (52, 63),
60 mjeseci: 52% (46, 57) i 90 mjeseci: 48% (42, 53)
- △— Nivolumab (dogadjaji: 182/316), medijan i 95% CI: 36,93 mjeseca (28,25; 58,71)
Stopa OS-a i 95% CI nakon 12 mjeseci: 74% (69, 79), 24 mjeseca: 59% (53, 64), 36 mjeseci: 52% (46, 57),
60 mjeseci: 44% (39, 50) i 90 mjeseci: 42% (36, 47)
- Ipilimumab (dogadjaji: 235/315), medijan i 95% CI: 19,94 mjeseca (16,85; 24,61)
Stopa OS-a i 95% CI nakon 12 mjeseci: 67% (61, 72), 24 mjeseca: 45% (39, 50), 36 mjeseci: 34% (29, 39),
60 mjeseci: 26% (22, 31) i 90 mjeseci: 22% (18, 27)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - HR (95% CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Slika 6: Ukupno preživljenje prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 5% (CA209067) - Minimalno praćenje od 90 mjeseci



Broj ispitanika pod rizikom

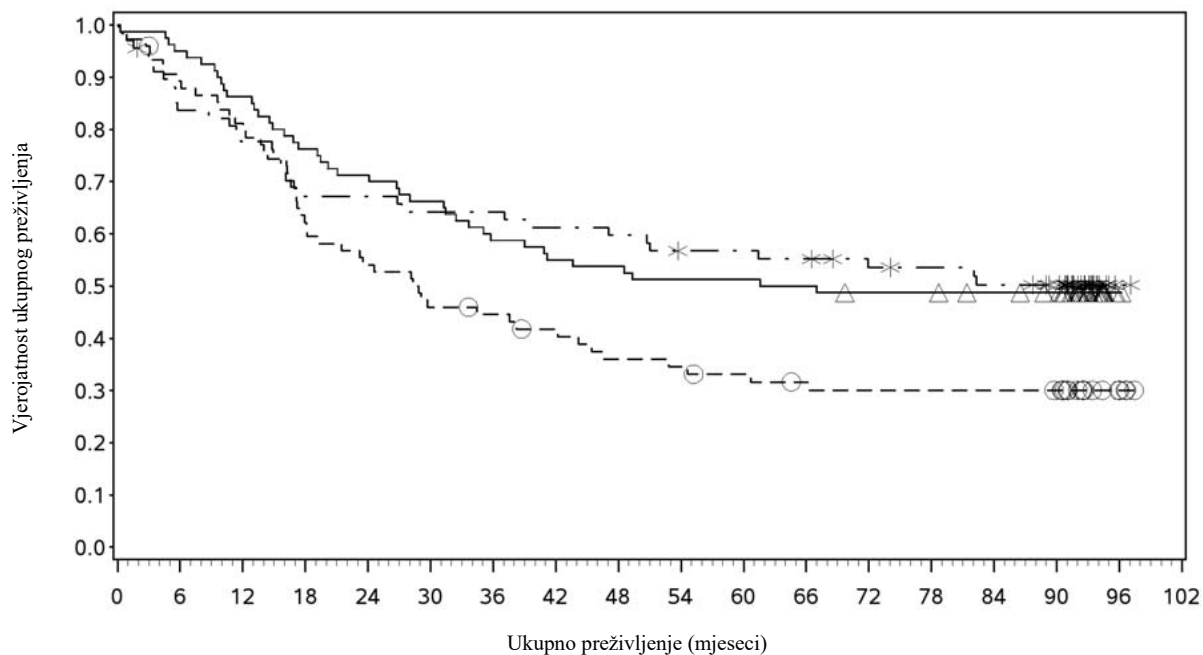
Nivolumab+ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

---*---
 —△—
 ---○---

Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 109/210), medijan i 95% CI: 65,94 (32,72; ND)
 Nivolumab (dogadaji: 121/208), medijan i 95% CI: 35,94 mjeseca (23,06; 60,91.)
 Ipilimumab (dogadaji: 157/202), medijan i 95% CI: 18,40 mjeseci (13,70; 22,51)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,51 (0,40; 0,66)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,62 (0,49; 0,79)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - HR (95% CI): 0,83 (0,64; 1,07)

Ekspresija PD-L1 $\geq 5\%$



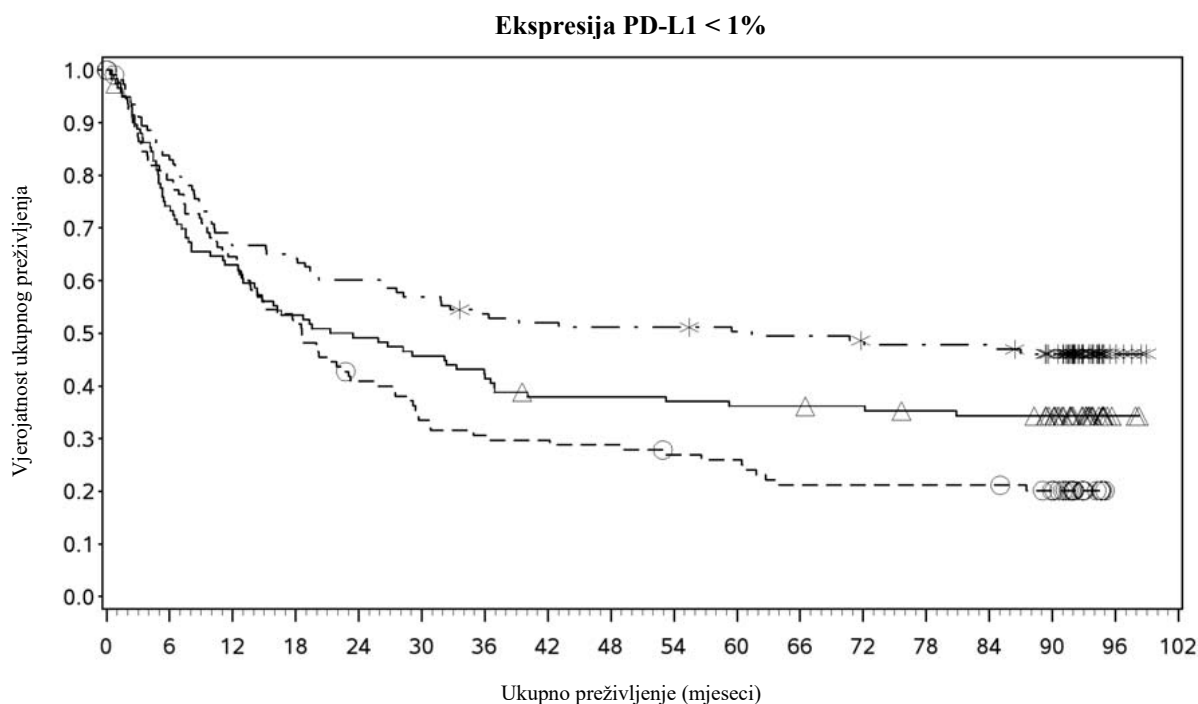
Broj ispitanika pod rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 33/68), medijan i 95% CI: ND (39,06; ND)
 ---△--- Nivolumab (dogadaji: 41/80), medijan i 95% CI: 64,28 mjeseci (33,64; ND)
 ---○--- Ipilimumab (dogadaji: 51/75), medijan i 95% CI: 28,88 mjeseci (18,10; 44,16)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,61 (0,39; 0,94)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,61 (0,41; 0,93)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - HR (95% CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Slika 7: Ukupno preživljenje prema ekspresiji PD-L1: granična vrijednost od 1% (CA209067) – minimalno praćenje od 90 mjeseci



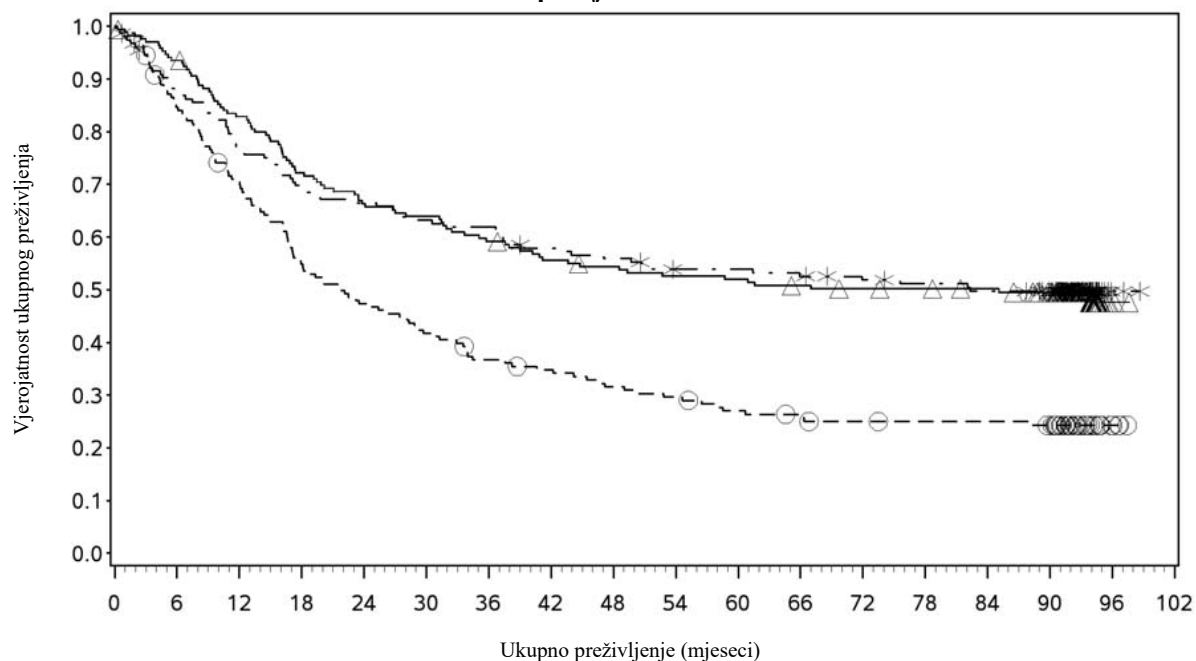
Broj ispitanika pod rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 66/123), medijan i 95% CI: 61,44 (26,45; ND)
 —△— Nivolumab (dogadaji: 76/117), medijan i 95% CI: 23,46 mjeseci (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (dogadaji: 87/113), medijan i 95% CI: 18,56 mjeseci (13,67; 23,20)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - HR (95% CI): 0,71 (0,51; 0,99)

Ekspresija PD-L1 ≥ 1%



Broj ispitanika pod rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (dogadaji: 76/155), medijan i 95% CI: 82,30 (39,06; ND)
 ---△--- Nivolumab (dogadaji: 86/171), medijan i 95% CI: 85,09 mjeseci (39,00; ND)
 ---○--- Ipilimumab (dogadaji: 121/164), medijan i 95% CI: 21,49 mjeseci (16,85; 29,08)

Nivolumab + ipilimumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,70)
 Nivolumab naspram ipilimumaba - HR (95% CI): 0,52 (0,39; 0,69)
 Nivolumab + ipilimumab naspram nivolumaba - HR (95% CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimalno praćenje za analizu ORR-a iznosilo je 90 mjeseci. Odgovori su sažeto prikazani u Tablici 12.

Tablica 12: Objektivni odgovor (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektivni odgovor	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Omjer izgleda (naspram ipilimumaba)	6,35	3,5	
(99,5% CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Potpun odgovor	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Djelomičan odgovor (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Stabilna bolest (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Trajanje odgovora			
Medijan (raspon), mjeseci	ND (69,1-ND)	90,8 (45,7-ND)	19,3 (8,8-47,4)
Udio s trajanjem ≥ 12 mjeseci	68%	73%	44%
Udio s trajanjem ≥ 24 mjeseci	58%	63%	30%
ORR (95% CI) prema tumorskoj ekspresiji PD-L1			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

ND (ND = nije dostupno)

Obje skupine čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su značajne korisne učinke na PFS i OS te veći ORR u odnosu na monoterapiju ipilimumabom. Opaženi rezultati za PFS nakon 18 mjeseci praćenja te rezultati za ORR i OS nakon 28 mjeseci praćenja bili su dosljedno primijećeni u svim podskupinama bolesnika, uključujući početni funkcionalni ECOG status, BRAF status, metastatski stadij, dob, metastaze u mozgu u anamnezi i početnu vrijednost LDH. Ovi su se opaženi rezultati za OS održali i nakon minimalnog praćenja od 90 mjeseci.

Među 131 bolesnikom koji je nakon 28 mjeseci praćenja prekinuo liječenje kombiniranom terapijom zbog nuspojave, ORR je iznosio 71% (93/131), 20% (26/131) bolesnika ostvarilo je potpuni odgovor, a medijan OS-a nije postignut.

Obje skupine čija je terapija uključivala nivolumab ostvarile su veće stope objektivnog odgovora nego skupina liječena samo ipilimumabom, neovisno o razini ekspresije PD-L1. ORR je nakon 90 mjeseci praćenja bio veći uz kombinaciju nivolumaba i ipilimumaba nego uz monoterapiju nivolumabom kod svih razina tumorske ekspresije PD-L1 (Tablica 12), a najbolji ukupni odgovor bio je potpuni odgovor u korelaciji s poboljšanom stopom preživljenja.

Nakon 90 mjeseci praćenja medijan trajanja odgovora u bolesnika s razinom tumorske ekspresije PD-L1 ≥ 5% iznosio je 78,19 mjeseci u skupini liječenoj kombiniranom terapijom (raspon: 18,07 - ND), 77,21 mjesec u onoj koja je primala monoterapiju nivolumabom (raspon: 26,25 - ND), dok je u skupini liječenoj ipilimumabom iznosio 31,28 mjeseci (raspon: 6,08 - ND). Medijan trajanja odgovora u bolesnika s razinom tumorske ekspresije PD-L1 < 5% nije postignut u skupini liječenoj kombiniranom terapijom (raspon: 61,93 - ND), iznosio je 90,84 mjeseca u onoj koja je primala

monoterapiju nivolumabom (raspon: 50,43 - ND), dok je u skupini koja je primala monoterapiju ipilimumabom iznosio 19,25 mjeseci (raspon: 5,32 - 47,44).

Ne može se pouzdano ustanoviti jasna granična vrijednost za ekspresiju PD-L1 kada se razmatraju relevantne mjere ishoda u smislu tumorskog odgovora, PFS-a i OS-a. Rezultati eksploracijskih multivarijantnih analiza identificirali su značajke bolesnika i tumora (funkcionalni ECOG status, metastatski stadij, početnu vrijednost LDH, BRAF status, PD-L1 status i spol) koje mogu utjecati na preživljenje.

Djelotvornost prema BRAF statusu:

Nakon 90 mjeseci praćenja, bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom imali su medijan PFS-a od 16,76 mjeseci (95% CI: 8,28; 32,0) odnosno 11,7 mjeseci (95% CI: 7,0; 19,32), dok su bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji imali medijan PFS-a od 5,62 mjeseca (95% CI: 2,79; 9,46) odnosno 8,18 mjeseci (95% CI: 5,13; 19,55). Bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje ipilimumabom u monoterapiji imali su medijan PFS-a od 3,09 mjeseci (95% CI: 2,79; 5,19) odnosno 2,83 mjeseca (95% CI: 2,76; 3,06).

Nakon 90 mjeseci praćenja, bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom imali su ORR od 67,0% (95% CI: 57,0; 75,9; n = 103) odnosno 54,0% (95% CI: 47,1; 60,9; n = 211), dok su bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u monoterapiji imali ORR od 37,8% (95% CI: 28,2; 48,1; n = 98) odnosno 48,2% (95% CI: 41,4; 55,0; n = 218). Bolesnici pozitivni na mutaciju BRAF[V600] i oni s divljim tipom gena BRAF randomizirani za liječenje ipilimumabom u monoterapiji imali su ORR od 23,0% (95% CI: 15,2; 32,5; n = 100) odnosno 17,2% (95% CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Nakon 90 mjeseci praćenja u bolesnika pozitivnih na mutaciju BRAF[V600] medijan OS-a nije postignut u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, dok je u onoj koja je primala nivolumab u monoterapiji iznosio 45,5 mjeseci. Medijan OS-a u bolesnika pozitivnih na mutaciju BRAF[V600] koji su primali ipilimumab u monoterapiji iznosio je 24,6 mjeseci. Među bolesnicima s divljim tipom gena BRAF medijan OS-a iznosio je 39,06 mjeseci u skupini liječenoj kombiniranom terapijom, 34,37 mjeseci u onoj koja je primala nivolumab u monoterapiji te 18,5 mjeseci u skupini koja je primala ipilimumab u monoterapiji. Omjeri hazarda za OS uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom naspram nivolumaba u monoterapiji iznosili su 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98) za bolesnike pozitivne na mutaciju BRAF[V600] te 0,95 (95% CI: 0,74; 1,22) za bolesnike s divljim tipom gena BRAF.

Randomizirano ispitivanje faze 2 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i ipilimumaba (CA209069)

Ispitivanje CA209069 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 2 u kojem se kombinacija nivolumaba i ipilimumaba uspoređivala s monoterapijom ipilimumabom u 142 bolesnika s uznapredovalim (neresektabilnim ili metastatskim) melanomom. Uključni kriteriji bili su slični onima u ispitivanju CA209067, a primarna analiza obuhvatila je bolesnike oboljele od melanoma s divljim tipom gena BRAF (77% bolesnika). ORR prema ocjeni ispitivača iznosio je 61% (95% CI: 48,9; 72,4) u skupini liječenoj kombiniranom terapijom (n = 72) naspram 11% (95% CI: 3,0; 25,4) u skupini liječenoj ipilimumabom (n = 37). Procijenjene stope OS-a nakon 2 i 3 godine iznosile su 68% (95% CI: 56, 78) odnosno 61% (95% CI: 49, 71) za kombiniranu terapiju (n = 73) te 53% (95% CI: 36, 68) odnosno 44% (95% CI: 28, 60) za monoterapiju ipilimumabom (n = 37).

Adjuvantno liječenje melanoma

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba naspram placeba (CA20976K)

Sigurnost i djelotvornost monoterapije nivolumabom u dozi od 480 mg za liječenje bolesnika nakon potpune resekcije melanoma ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA20976K). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s funkcionalnim ECOG statusom 0 ili 1 koji su imali histološki potvrđen melanom stadija IIB ili IIC prema 8. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za rak (AJCC), koji je bio potpuno resecirano. Preduvjet za uključivanje bila je potpuna

resekcija primarnog melanoma s negativnim marginama i negativnim nalazom biopsije limfnog čvora „stražara“ (engl. *sentinel lymph node*) unutar 12 tjedana prije randomizacije. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o PD-L1 statusu tumora. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s okularnim/uvealnim ili mukoznim melanomom, aktivnom autoimunom bolešću, bilo kakvim stanjem koje zahtijeva sistemsko liječenje kortikosteroidima (prednizon u dozi od ≥ 10 mg na dan ili ekvivalent) ili drugim imunosupresivima te bolesnici koji su prethodno primali terapiju za melanom, osim kirurškog zahvata.

Ukupno je 790 bolesnika bilo randomizirano (u omjeru 2:1) u skupine koje su primile nivolumab (n = 526) u dozi od 480 mg, primijenjen intravenski tijekom 30 minuta svaka 4 tjedna ili placebo (n = 264) tijekom najviše godinu dana, do recidiva bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana prema T-kategorijama navedenim u 8. izdanju klasifikacije AJCC (T3b naspram T4a naspram T4b). Procjene tumora provedene su svakih 26 tjedana tijekom 1. do 3. godine te svaka 52 tjedna od 3. do 5. godine. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je preživljenje bez recidiva (engl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS je ocjenjivao ispitivač, a definirao se kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma pojave prvog recidiva (lokalnog, regionalnog ili udaljene metastaze), novog primarnog melanoma ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su OS i preživljenje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Početne su značajke u načelu bile ravnomjerno raspoređene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 19 - 92 godine), 61% bolesnika bili su muškarci, a 98% njih bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (94%) ili 1 (6%). Šezdeset posto ispitanika imalo je bolest stadija IIB, a 40% stadija IIC.

Primarna unaprijed specificirana interim analiza (minimalno praćenje od 7,8 mjeseci) pokazala je statistički značajno poboljšanje RFS-a uz primjenu nivolumaba u usporedbi s placebom, uz HR od 0,42 (95% CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). U ažuriranoj deskriptivnoj analizi RFS-a (minimalno praćenje od 15,6 mjeseci), nivolumab je i nadalje pokazivao poboljšanje RFS-a uz HR od 0,53 (95% CI: 0,40; 0,71). Podaci o OS-u nisu bili zreli. Rezultati prijavljeni u analizama uz minimalno praćenje od 15,6 mjeseci sažeto su prikazani u Tablici 13 i na Slici 8.

Tablica 13: Rezultati za djelotvornost (CA20976K)

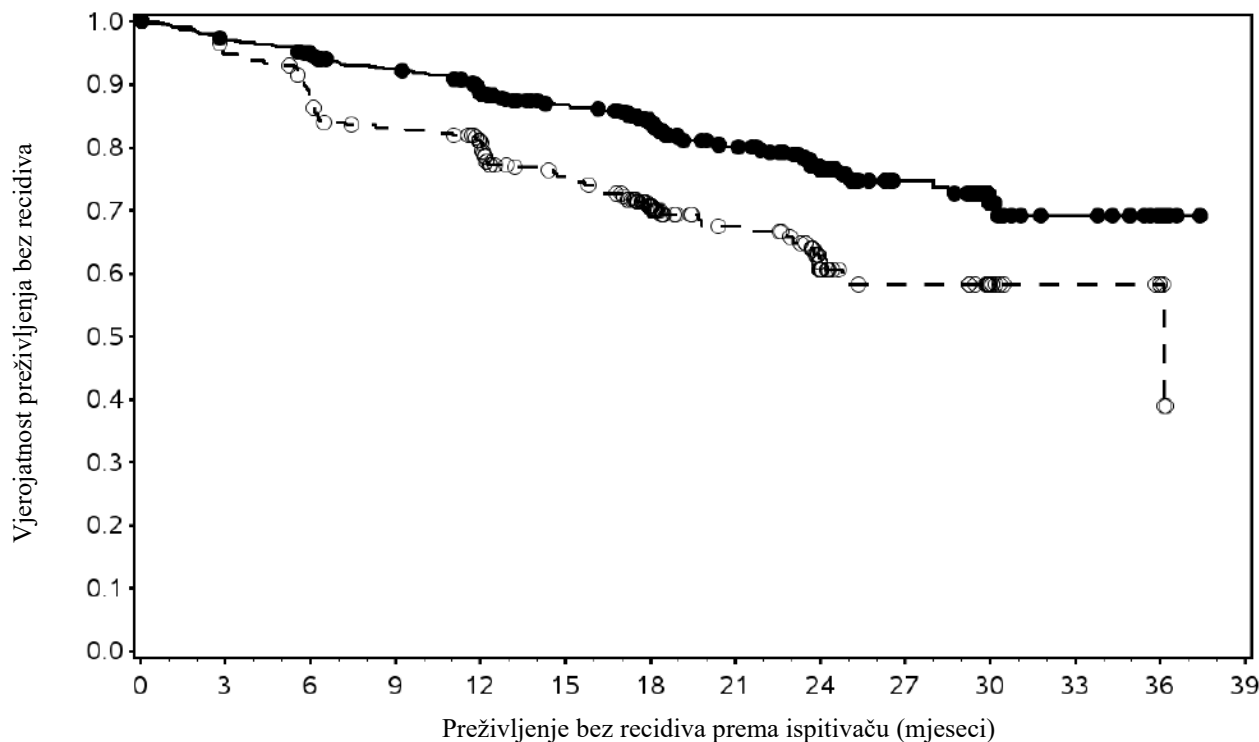
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Preživljenje bez recidiva uz minimalno praćenje od 15,6 mjeseci		
Preživljenje bez recidiva		
Događaji	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Omjer hazarda ^a		0,53
95% CI		(0,40; 0,71)
Medijan (95% CI) mjeseci	NP	36,14 (24,77; NP)
Stopa (95% CI) u 12. mjesecu ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Stopa (95% CI) u 18. mjesecu ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

Koristan učinak na RFS bio je dosljedan u svim ključnim podskupinama, uključujući one prema stadiju bolesti, T-kategoriji i dobi.

Slika 8: Preživljenje bez recidiva (CA20976K)



Broj ispitanika pod rizikom

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

- Nivolumab (događaji: 102/526), medijan i 95% CI: NP
- Placebo (događaji: 84/264), medijan i 95% CI: 36,14 (24,77; NP)

Nivolumab naspram placeba – HR (95% CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Na temelju podataka prikupljenih do 21. veljače 2023.; minimalno praćenje od 15,6 mjeseci

Podaci o tumorskoj ekspresiji PD-L1 bili su dostupni za 302/790 (38,2%) randomiziranih bolesnika (36,3% u skupini koja je primala nivolumab i 42,0% u skupini koja je primala placebo) budući da ekspresija PD-L1 nije bila stratifikacijski faktor za randomizaciju. Eksploratorna analiza RFS-a prema ekspresiji PD-L1 pokazala je HR od 0,43 za nivolumab u usporedbi s placebom (95% CI: 0,22, 0,84) u bolesnika (N = 167) s ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54), u bolesnika (N = 135) s ekspresijom PD-L1 $< 1\%$ i 0,50 (95% CI: 0,34; 0,73), u bolesnika (N = 488) s ekspresijom PD-L1 koja se nije mogla odrediti / nije prijavljena / nije se mogla procijeniti.

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba naspram ipilimumaba u dozi od 10 mg/kg (CA209238)

Sigurnost i djelotvornost monoterapije nivolumabom u dozi od 3 mg/kg za liječenje bolesnika nakon potpune resekcije melanoma ispitivane su u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209238). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i histološki potvrđen melanom stadija IIIB/C ili stadija IV prema 7. izdanju klasifikacije Američkog udruženja za rak (AJCC), koji je bio potpuno resecirano. Prema 8. izdanju AJCC klasifikacije, to odgovara bolesnicima s bolešću koja je zahvatila limfne čvorove ili metastazirala. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o PD-L1 statusu tumora. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici koji su prethodno imali autoimunu bolest ili bilo koje stanje koje je zahtijevalo sistemsko liječenje kortikosteroidima (≥ 10 mg prednizona ili ekvivalenta na dan) ili drugim imunosupresivima, kao ni bolesnici koji su prethodno primali terapiju za melanom (izuzev bolesnika koji su bili liječeni kirurškim zahvatom, adjuvantnom radioterapijom zbog lezija u središnjem živčanom sustavu nakon neurokirurške resekcije i adjuvantnom terapijom interferonom koja je završila ≥ 6 mjeseci prije randomizacije) te bolesnici koji su prethodno primali terapiju anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ili anti-CTLA-4 protutijelima (uključujući ipilimumab ili bilo

koje drugo protutijelo ili lijek koji ciljano djeluje upravo na putove kostimulacije T-stanica ili njihove kontrolne točke).

Ukupno je 906 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u dozi od 3 mg/kg (n = 453) svaka 2 tjedna ili ipilimumaba u dozi od 10 mg/kg (n = 453) svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, a nakon toga svakih 12 tjedana, počevši od 24. tjedna pa do najviše godinu dana. Randomizacija je bila stratificirana prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 ($\geq 5\%$ naspram $< 5\%$ /neodređeno) i stadiju bolesti prema AJCC klasifikaciji. Procjene tumora provodile su se svakih 12 tjedana tijekom prve 2 godine, a zatim svakih 6 mjeseci. Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez recidiva (engl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS je ocjenjivao ispitivač, a definirao se kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalnog, regionalnog ili udaljene metastaze), novog primarnog melanoma ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što je nastupilo prvo.

Početne su značajke u načelu bile ravnomjerno raspoređene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 18 - 86 godina), 58% bolesnika bili su muškarci, a 95% njih bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (90%) ili 1 (10%). Većina bolesnika imala je bolest stadija III (81%), a 19% njih bolest stadija IV prema AJCC klasifikaciji. Četrdeset i osam posto bolesnika imalo je makroskopski vidljive limfne čvorove, a 32% njih tumorsku ulceraciju. Četrdeset i dva posto bolesnika bilo je pozitivno na mutaciju BRAF V600, 45% njih imalo je divlji tip gena BRAF, dok BRAF status nije bio poznat u 13% bolesnika. Tumorska ekspresija PD-L1 iznosila je $\geq 5\%$ u 34% bolesnika, a $< 5\%$ u njih 62%, što je utvrđeno testom provedenim u sklopu ispitivanja. Bolesnici s mjerljivom tumorskom ekspresijom PD-L1 bili su ravnomjerno raspodijeljeni u obje liječene skupine. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Primarna unaprijed specificirana interim analiza (minimalno praćenje od 18 mjeseci) pokazala je statistički značajno poboljšanje RFS-a uz nivolumab u odnosu na ipilimumab, uz HR od 0,65 (97,56% CI: 0,51; 0,83; stratificirani log-rang $p < 0,0001$). Ažurirana deskriptivna analiza RFS-a uz minimalno razdoblje praćenja od 24 mjeseca potvrdila je poboljšanje RFS-a uz HR od 0,66 (95% CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$), dok podaci o OS-u nisu bili zreli. Rezultati za djelotvornost uz minimalno praćenje od 36 mjeseci (unaprijed specificirana završna analiza RFS-a) i 48 mjeseci (unaprijed specificirana završna analiza OS-a) prikazani su u Tablici 14 i na Slikama 9 i 10 (populacija svih randomiziranih bolesnika).

Tablica 14: Rezultati za djelotvornost (CA209238)

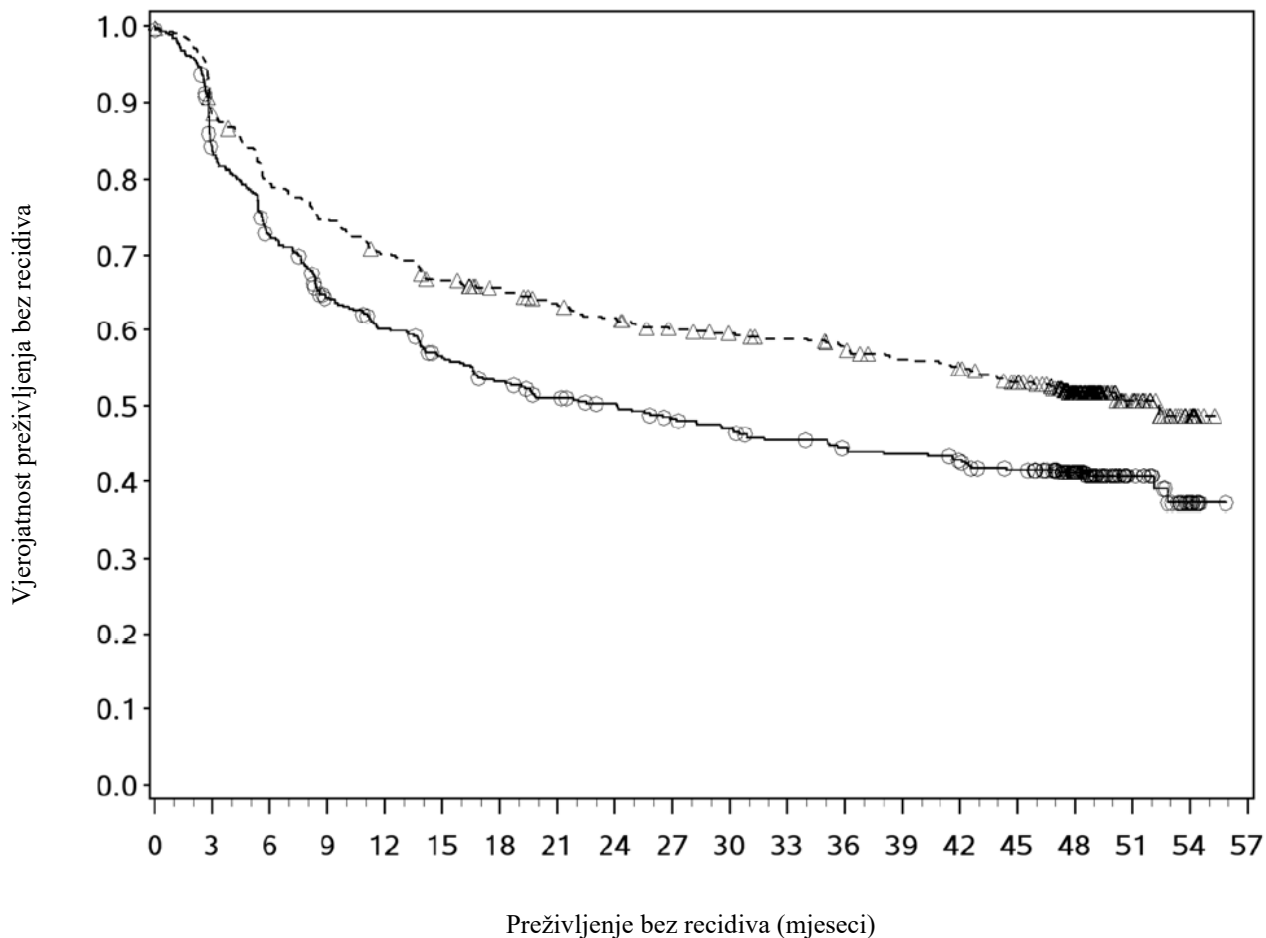
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Završna unaprijed specificirana analiza		
Preživljenje bez recidiva uz minimalno praćenje od 36 mjeseci		
Događaji	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Omjer hazarda ^a		0,68
95% CI		(0,56; 0,82)
p-vrijednost		$p < 0,0001$
Medijan (95% CI) mjeseci	NP (38,67; NP)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Preživljenje bez recidiva uz minimalno praćenje od 48 mjeseci		
Događaji	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Omjer hazarda ^a		0,71
95% CI		(0,60; 0,86)
Medijan (95% CI) mjeseci	52,37 (42,51; NP)	24,08 (16,56; 35,09)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Stopa (95% CI) nakon 18 mjeseci	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Stopa (95% CI) nakon 36 mjeseci	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Stopa (95% CI) nakon 48 mjeseci	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Završna unaprijed specificirana analiza Ukupno preživljenje uz minimalno praćenje od 48 mjeseci		
Događaji	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Omjer hazarda ^a		0,87
95,03% CI		(0,66; 1,14)
p-vrijednost		0,3148
Medijan (95% CI) mjeseci	Nije postignut	Nije postignut
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Stopa (95% CI) nakon 18 mjeseci	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Stopa (95% CI) nakon 36 mjeseci	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Stopa (95% CI) nakon 48 mjeseci	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Dobiveno iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.

Uz minimalno praćenje od 36 mjeseci ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje RFS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u usporedbi s onima u skupini liječenoj ipilimumabom u dozi od 10 mg/kg. Korisni učinci na RFS bili su dosljedno primijećeni u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, BRAF statusu i stadiju bolesti. Uz minimalno praćenje od 48 mjeseci, prikazano na Slici 9, ispitivanje je i dalje pokazivalo poboljšanja RFS-a u skupini liječenoj nivolumabom u usporedbi s onom liječenom ipilimumabom. Korisni učinci na RFS bili su održani u svim podskupinama.

Slika 9: Preživljenje bez recidiva (CA209238)

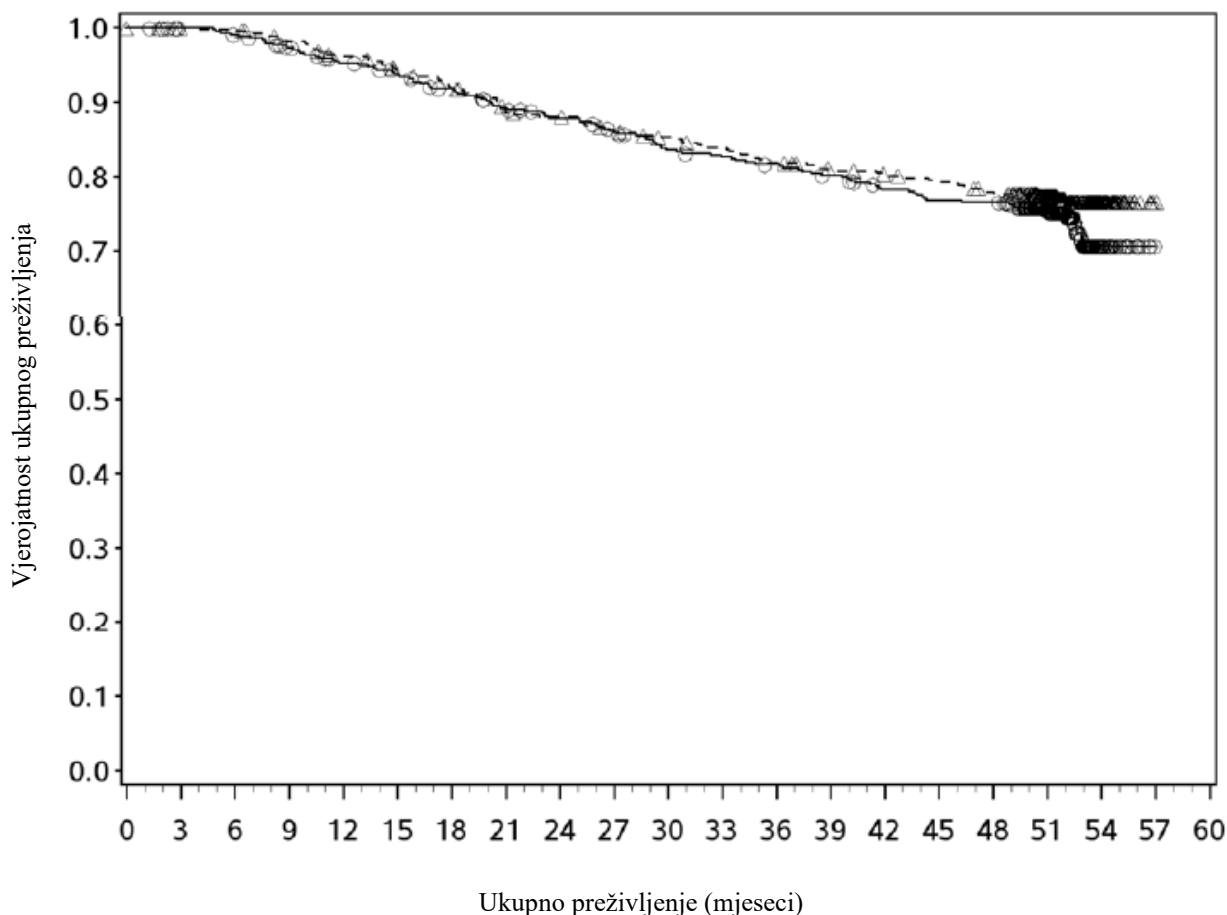


Broj ispitanika pod rizikom

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Slika 10: Ukupno preživljenje (CA209238)



Broj ispitanika pod rizikom

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

---△--- nivolumab —○— ipilimumab

Uz minimalno praćenje od 48 mjeseci, prikazano na Slici 10, medijan OS-a nije postignut ni u jednoj skupini (HR = 0,87; 95,03% CI: 0,66; 1,14; p-vrijednost: 0,3148). Na podatke o ukupnom preživljenju utječu učinci naknadnih djelotvornih terapija za rak. Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 33% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom te 42% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom. Naknadnu imunoterapiju (uključujući protutijela na PD-1 i CTLA-4 ili neku drugu imunoterapiju) primilo je 23% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom te 34% bolesnika u skupini liječenoj ipilimumabom.

Tijekom liječenja nivolumabom kvaliteta života ostala je stabilna i slična onoj na početku ispitivanja, a ocjenjivala se validiranim i pouzdanim ljestvicama, kao što su upitnik QLQ-C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) te indeks korisnosti i vizualna analogna ljestvica upitnika EQ-5D.

Rak pluća nemalih stanica

Neoadjuvantno liječenje NSCLC-a

Randomizirano, otvoreno ispitivanje faze 3 u kojem se ispitivala primjena nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine naspram kemoterapije na bazi platine (CA209816)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine tijekom 3 ciklusa procjenjivane su u randomiziranom otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209816). U ispitivanje su bili

uključeni bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, mjerljivu bolest (prema RECIST kriterijima verzije 1.1) te čiji su tumori bili resektabilni, histološki potvrđen NSCLC stadij IB (≥ 4 cm), II, ili IIIA (prema 7. izdanju klasifikacije AJCC/Unije za međunarodnu kontrolu raka (engl. *Union for International Cancer Control*, UICC)).

Sljedećim kriterijima za odabir definiraju se bolesnici s visokim rizikom od recidiva koji su obuhvaćeni terapijskom indikacijom te odražavaju populaciju bolesnika s bolešću stadija II – IIIA prema 7. izdanju klasifikacije AJCC/UICC: bilo koji bolesnik s veličinom tumora ≥ 5 cm; bilo koji bolesnik s bolešću klasificiranom kao N1 ili N2 (bez obzira na veličinu primarnog tumora); bolesnici s više tumorskih nodula na istom režnju ili različitim režnjevima na istoj strani; bolesnici s tumorima koji prodiru u strukture prsišta (izravno invadiraju visceralnu pleuru, parijetalnu pleuru, stijenku prsnog koša, dijafragmu, ošitni živac, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard, medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, povratni živac grkljana, jednjak, trup kralješka, greben) ili tumorima koji zahvaćaju primarni bronh ili tumorima povezanim s atelektazom ili opstruktivni pneumonitis koji se širi do hilarnog područja ili obuhvaća cijela pluća.

Ispitivanje nije obuhvatilo bolesnike statusa N2 s tumorima proširenim i na medijastinum, srce, velike krvne žile, traheju, povratni živac grkljana, jednjak, trup kralješka, greben ni one s odvojenim tumorskim nodulom/nodulima na različitom režnju na istoj strani.

Bolesnici s neresektabilnim ili metastatskim NSCLC-om, poznatim mutacijama EGFR-a ili translokacijama ALK-a (testiranje na mutacije EGFR-a i translokacije ALK-a nisu bili obvezni pri uključivanju u ispitivanje), perifernom neuropatijom 2. ili višeg stupnja, aktivnom autoimunom bolešću ili zdravstvenim stanjima koja zahtijevaju sistemsku imunosupresiju isključeni su iz ispitivanja. Randomizacija je bila stratificirana prema razini tumorske ekspresije PD-L1 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ ili se vrijednost ne može odrediti), stadiju bolesti (IB/II naspram IIIA) i spolu (muški naspram ženskog). Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Ukupno je 358 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine ($n = 179$) ili za primanje kemoterapije na bazi platine ($n = 179$). Bolesnici u skupini liječenja nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom primali su nivolumab u dozi od 360 mg primijenjeno intravenski tijekom 30 minuta u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine svaka 3 tjedna u najviše 3 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kemoterapijom primali su kemoterapiju na bazi platine svaka 3 tjedna u najviše 3 ciklusa. Kemoterapija bazirana na platini sastojala se od paklitaksela u dozi od 175 mg/m² ili 200 mg/m² i karboplatina AUC 5 ili AUC 6 (bez obzira na histologiju); pemetrekseda u dozi od 500 mg/m² i cisplatina u dozi od 75 mg/m² (neskvamozna histologija) odnosno gemcitabina u dozi od 1000 mg/m² ili 1250 mg/m² i cisplatina u dozi od 75 mg/m² (skvamozna histologija) prema izboru ispitivača. U skupini koja je liječena kemoterapijom dvije dodatne opcije režima liječenja obuhvatile su vinorelbin u dozi od 25 mg/m² ili 30 mg/m² i cisplatin u dozi od 75 mg/m² odnosno docetaksel u dozi od 60 mg/m² ili 75 mg/m² i cisplatin u dozi od 75 mg/m² (bez obzira na histologiju).

Procjene tumora vršile su se na početku liječenja, unutar 14 dana od kirurškog zahvata, svakih 12 tjedana nakon kirurškog zahvata tijekom 2 godine, a zatim svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine te jedanput godišnje tijekom 5 godina do ponovne pojave ili progresije bolesti. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) prema ocjeni BICR-a i stopa potpunog patološkog odgovora (engl. *pathological complete response rate*, pCR) prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog patološkog povjerenstva (engl. *blinded-independent pathology review*, BIPR). Ukupno preživljenje bilo je ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost, a eksploratorne mjere ishoda obuhvaćale su i izvedivost kirurškog zahvata.

Početne značajke u načelu su bile ujednačene između liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 34 - 84), pri čemu je 51% bolesnika imalo ≥ 65 godina, dok je 7% bolesnika imalo ≥ 75 godina, 50% bili su Azijci, 47% bijelci, a 71% ispitanika činili su muškarci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (67%) ili 1 (33%), 50% bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$, a njih 43% ekspresiju PD-L1 $< 1\%$; 5% bolesnika imalo je bolest stadija IB, 17% stadija IIA, 13%

stadija IIB, a 64% stadija IIIA; 51% imalo je skvamoznu, a 49% neskvamoznu histologiju, a njih 89% bili su bivši/aktivni pušači. Definitivni kirurški zahvat proveden je na 83% bolesnika u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te na 75% bolesnika u skupini koja je primala samo kemoterapiju. Adjuvantno sistemsko liječenje primilo je 14,8% bolesnika u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom i 25% bolesnika u skupini koja je primala samo kemoterapiju.

U konačnoj pCR analizi i unaprijed specificiranoj interim analizi EFS-a (minimalno trajanje praćenja 21 mjesec), u svih randomiziranih bolesnika, i pCR i EFS pokazali su statistički značajno poboljšanje u bolesnika randomiziranjem dodijeljenih u skupinu koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom u odnosu na skupinu koja je primala samo kemoterapiju. Stopa odgovora u analizi pCR-a bila je 24% u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom i 2,2% u skupini koja je liječena samo kemoterapijom (razlika pCR-a 21,6, 99% CI: 13,0; 30,3; omjer izgleda pCR-a 13,9, 99% CI: 3,49; 55,75; stratificirana p-vrijednost < 0,0001). Medijan EFS-a bio je 31,6 mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom i 20,8 mjeseci u skupini koja je liječena samo kemoterapijom (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43; 0,91; stratificirana log-rang p-vrijednost 0,0052). HR za OS iznosio je 0,57 (99,67% CI: 0,30; 1,07) za nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram kemoterapije.

Eksploracijska analiza podskupina prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 i stadiju bolesti

Sažetak ključnih rezultata djelotvornosti za podskupinu bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA dobivenih eksploracijskom analizom uz minimalno trajanje praćenja od 32,9 mjeseci prikazan je u Tablici 15.

Tablica 15: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s tumorskim PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA* (CA209816)

	nivolumab + kemoterapija (n = 81)	kemoterapija (n = 86)
Preživljenje bez događaja prema BICR-u		
Događaji	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Omjer hazarda ^a (95% CI)		0.49 (0,29; 0,83)
Medijan (mjeseci) ^b (95% CI)	NP (44,42; NP)	26,71 (13,40; NP)
Potpuni patološki odgovor prema BIPR-u		
Odgovori	26 (32,1%)	2 (2,3%)
95% CI ^c	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Razlika pCR-a (95% CI) ^e		29,8% (19,0; 40,7)

^a Na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b Procjena prema Kaplan-Meieru.

^c Prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

^d Dvostrani interval pouzdanosti od 95% za neponderiranu razliku izračunan je primjenom Newcombeove metode.

* 7. izdanje klasifikacije AJCC/UICC.

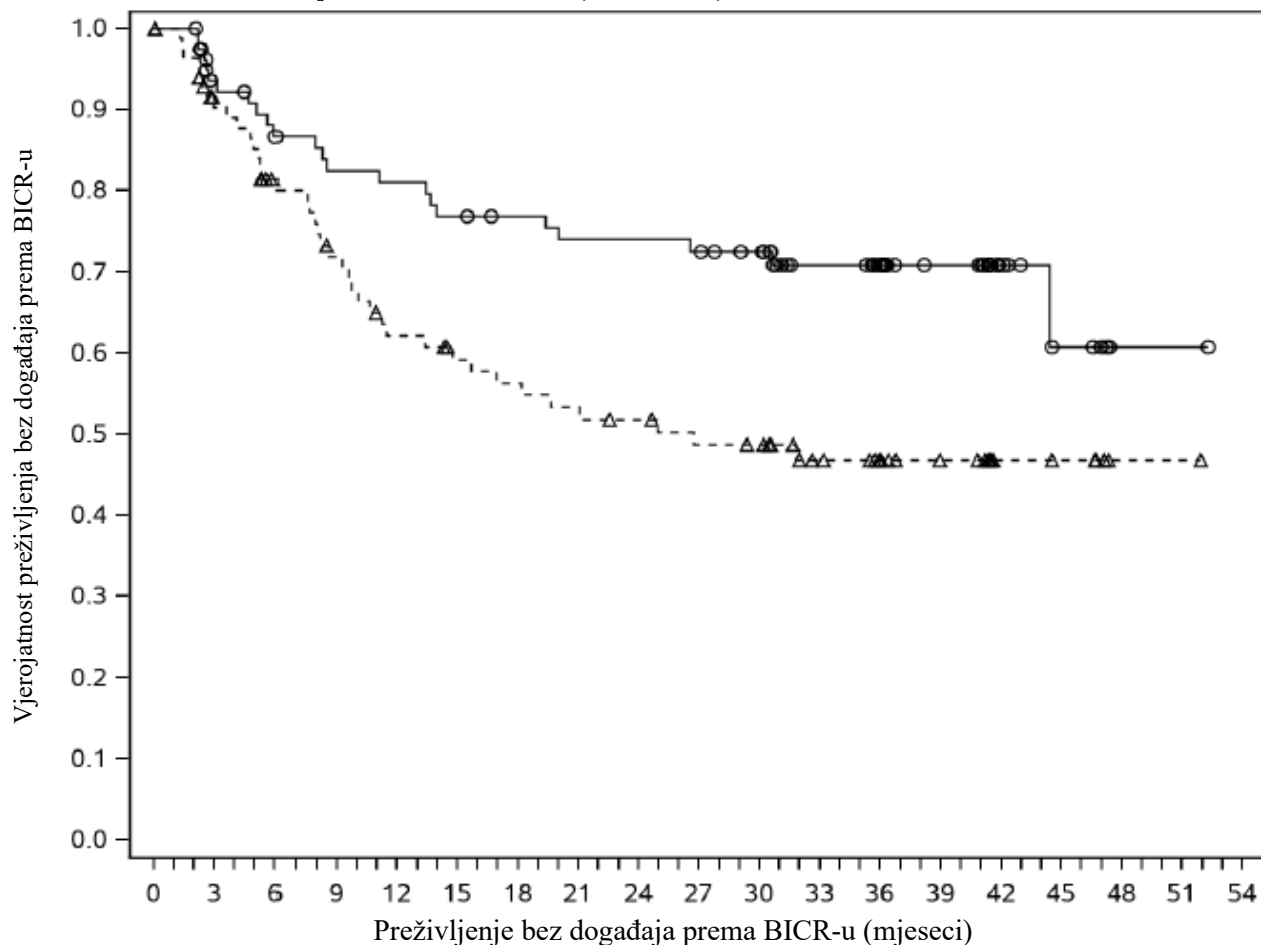
NP = nije postignut

Minimalno praćenje za analizu EFS-a bilo je 32,9 mjeseci, podaci prikupljeni do: 6. rujna 2022.

Prestanak prikupljanja podataka pCR-a: 28. srpnja 2020.

Kaplan-Meierove krivulje za EFS u podskupini bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA uz minimalno praćenje od 32,9 mjeseci prikazane su na Slici 11.

Slika 11: Kaplan-Meierove krivulje EFS-a u bolesnika s tumorskim PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA (CA209816)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

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

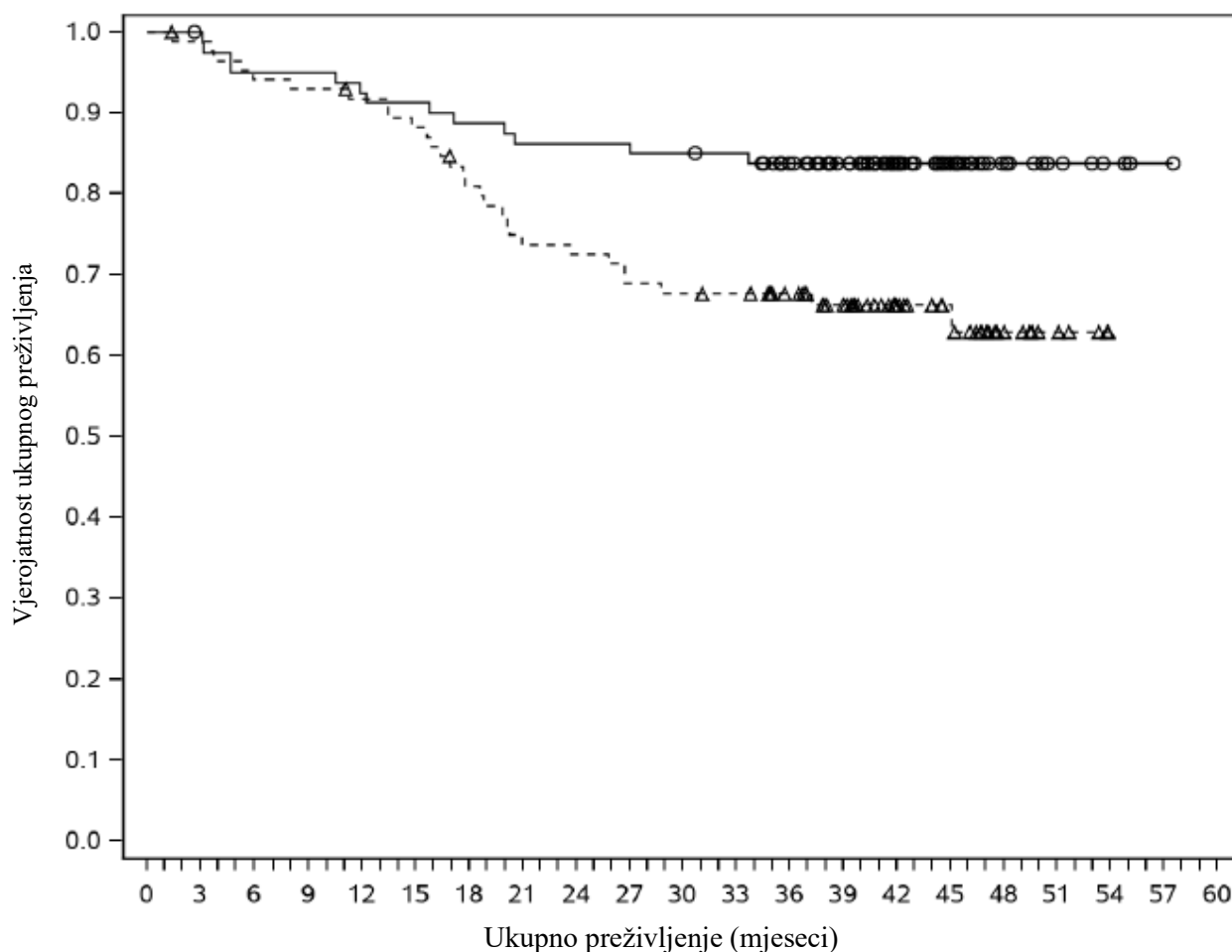
—○— Nivolumab + kemoterapija (događaji: 22/81), medijan i 95% CI: NP (44,42; NP)

---△--- Kemoterapija (događaji: 39/86), medijan i 95% CI: 26,71 (13,40; NP)

Na temelju podataka prikupljenih do: 6. rujna 2022., minimalno praćenje 32,9 mjeseci

U vrijeme provođenja ažurirane analize EFS-a izvršena je interim analiza OS-a (trajanje praćenja minimalno 32,9 mjeseci). Eksploracijski, deskriptivni HR za OS u bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA bio je 0,43 (95% CI: 0,22; 0,83) za nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram kemoterapije. Kaplan-Meierove krivulje za OS u podskupini bolesnika s tumorskom ekspresijom PD-L1 \geq 1% i stadijem bolesti II – IIIA uz minimalno praćenje od 32,9 mjeseci prikazane su na Slici 12.

Slika 12: Kaplan-Meierove krivulje za OS u bolesnika s tumorskim PD-L1 $\geq 1\%$ i stadijem bolesti II – IIIA (CA209816)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

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

—○— Nivolumab + kemoterapija (događaji: 13/81), medijan i 95% CI: NP

---△--- Nivolumab (događaji: 29/86), medijan i 95% CI: NP

Na temelju podataka prikupljenih do: 6. rujna 2022., minimalno praćenje 32,9 mjeseci

Prva linija liječenja NSCLC-a

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i 2 ciklusa kemoterapije na bazi platine u odnosu na 4 ciklusa kemoterapije na bazi platine (CA2099LA)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 360 mg svaka 3 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana i 2 ciklusa kemoterapije na bazi platine ocjenjivale su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA2099LA). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s histološki potvrđenim neplanocelularnim ili planocelularnim NSCLC-om stadija IV ili rekurentnim NSCLC-om (prema verziji 7 klasifikacije Međunarodnog društva za istraživanje raka pluća) koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i koji prethodno nisu primali terapiju za rak (uključujući inhibitore EGFR-a i ALK-a). Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa senzibilizirajućim mutacijama gena *EGFR* ili translokacijama gena *ALK*, aktivnim (neliječenim) metastazama u mozgu, karcinomatoznim meningitisom, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja zahtijevaju primjenu sistemskih imunosupresiva. Bolesnici s liječenim metastazama u mozgu mogli su sudjelovati u

ispitivanju ako se njihov neurološki status vratio na onaj opažen na početku liječenja najmanje 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje i ako više nisu primali kortikosteroide ili su primali dozu ekvivalentnu < 10 mg prednizona na dan koja je bila stabilna ili se postupno smanjivala. Randomizacija je bila stratificirana prema histološkim značajkama tumora (planocelularni ili neplanocelularni), razini tumorske ekspresije PD-L1 ($\geq 1\%$ ili $< 1\%$) i spolu (muški ili ženski).

Ukupno je 719 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom na bazi platine ($n = 361$) ili za primanje kemoterapije na bazi platine ($n = 358$). Bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom na bazi platine primali su nivolumab u dozi od 360 mg primijenjenoj intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primijenjenoj intravenski tijekom 30 minuta svakih 6 tjedana i kemoterapijom na bazi platine koja se primjenjivala svaka 3 tjedna tijekom 2 ciklusa. Bolesnici u skupini liječenoj kemoterapijom primali su kemoterapiju na bazi platine, koja se primjenjivala svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa, a bolesnici s neplanocelularnim tumorom mogli su primiti neobaveznu terapiju održavanja pemetreksedom. Kemoterapija na bazi platine sastojala se od karboplatina (AUC 5 ili 6) i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m² ili od cisplatina u dozi od 75 mg/m² i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m² za neplanocelularni NSCLC, odnosno od karboplatina (AUC 6) i paklitaksela u dozi od 200 mg/m² za planocelularni NSCLC.

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom najviše 24 mjeseca. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnici koji su prekinuli liječenje kombiniranom terapijom zbog nuspojave pripisane ipilimumabu mogli su prijeći na nivolumab u monoterapiji. Tumorske ocjene provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci nakon primjene prve doze ispitivane terapije, a zatim svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prekida liječenja ispitivanom terapijom.

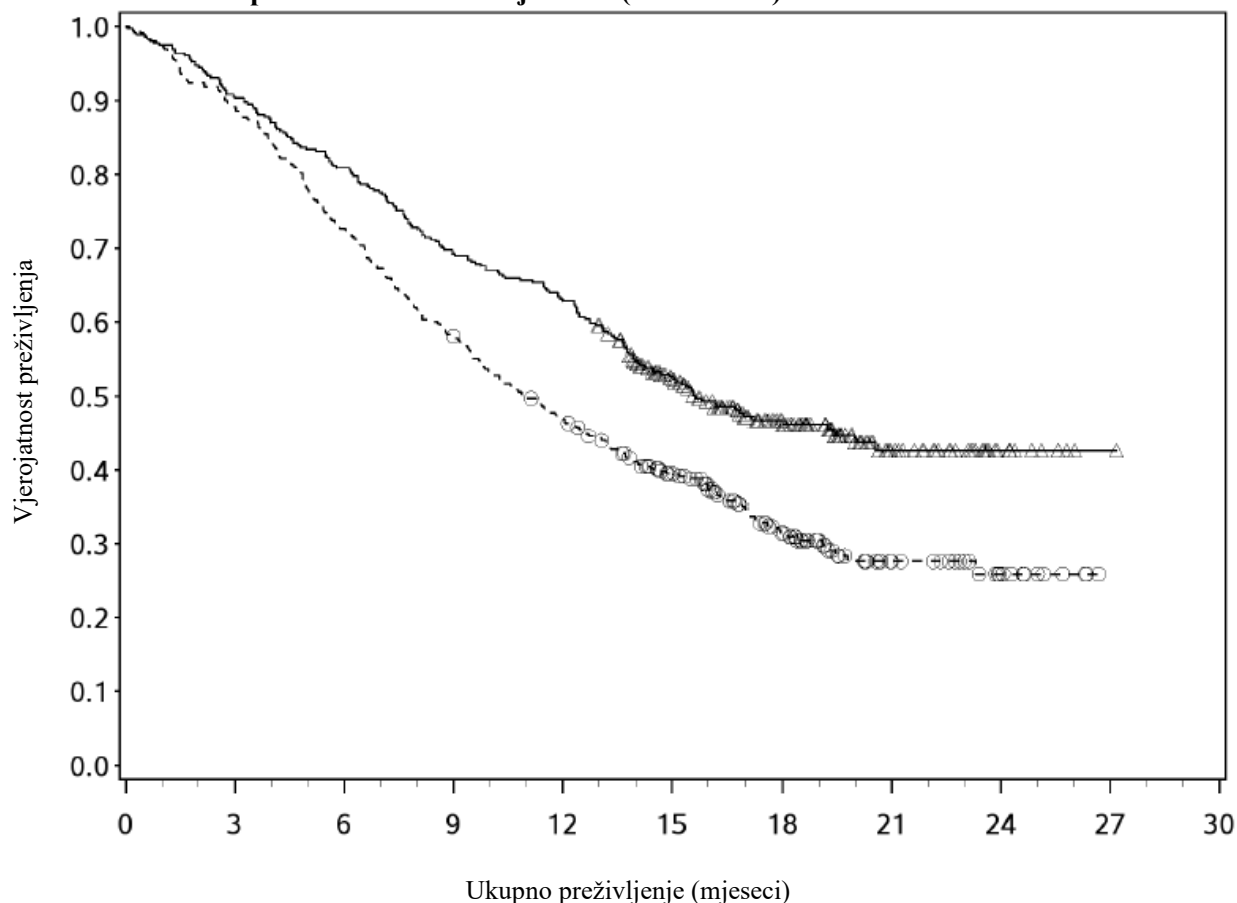
Sve su liječene skupine u ispitivanju CA2099LA u načelu bile ujednačene s obzirom na početne značajke. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 26 - 86), pri čemu je 51% bolesnika imalo ≥ 65 godina, a njih 10% ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (89%) i muškarci (70%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (31%) ili 1 (68%), 57% bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$, a njih 37% ekspresiju PD-L1 $< 1\%$, 31% bolesnika imalo je planocelularni, a njih 69% neplanocelularni tumor, 17% bolesnika imalo je metastaze u mozgu, a njih 86% bili su bivši/aktivni pušači. Nijedan bolesnik prethodno nije primao imunoterapiju.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju CA2099LA bio je OS. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Prema unaprijed specificiranoj interim analizi provedenoj nakon što je opažen 351 događaj (87% planiranog broja događaja za završnu analizu), ovo je ispitivanje pokazalo statistički značajne korisne učinke na OS, PFS i ORR u bolesnika randomiziranih za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom na bazi platine u usporedbi s onima koji su primali samo kemoterapiju na bazi platine. Minimalno praćenje za analizu OS-a iznosilo je 8,1 mjesec.

Rezultati za djelotvornost prikazani su na Slici 13 (analiza ažuriranih podataka o OS-u uz minimalno praćenje od 12,7 mjeseci) i u Tablici 16 (primarna analiza uz minimalno praćenje od 8,1 mjeseca). Analiza ažuriranih podataka o djelotvornosti provedena je nakon što su svi bolesnici bili praćeni minimalno 12,7 mjeseci (vidjeti Sliku 13). U trenutku provođenja ove analize omjer hazarda za OS iznosio je 0,66 (95% CI: 0,55; 0,80), dok je omjer hazarda za PFS iznosio 0,68 (95% CI: 0,57; 0,82).

Slika 13: Kaplan-Meierova krivulja OS-a (CA2099LA)



Broj ispitanika pod rizikom

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	
Nivolumab + ipilimumab + kemoterapija	361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Kemoterapija	358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (događaji: 190/361), medijan i 95% CI: 15,64 (13,93; 19,98)
 ---○--- Kemoterapija (događaji: 242/358), medijan i 95% CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tablica 16: Rezultati za djelotvornost (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (n = 361)	kemoterapija (n = 358)
Ukupno preživljenje		
Događaji	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Omjer hazarda (96,71% CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Stratificirana log-rang p-vrijednosti ^b		0,0006
Medijan (mjeseci) (95% CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterapija (n = 361)	kemoterapija (n = 358)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Omjer hazarda (97,48% CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Stratificirana log-rang p-vrijednost ^c		0,0001
Medijan (mjeseci) ^d (95% CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Stopa ukupnog odgovora^e		
(95% CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
p-vrijednost (stratificirani CMH test) ^f		0,0003
Potpun odgovor	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Djelomičan odgovor	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Trajanje odgovora		
Medijan (mjeseci) (95% CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% bolesnika s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci ^g	74	41

^a Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b U ovoj se interim analizi p-vrijednost uspoređivala s dodijeljenom alform od 0,0329.

^c U ovoj se interim analizi p-vrijednost uspoređivala s dodijeljenom alform od 0,0252.

^d Procjena prema Kaplan-Meieru.

^e Udio bolesnika s potpunim ili djelomičnim odgovorom; CI utvrđen Clopper-Pearsonovom metodom.

^f U ovoj se interim analizi p-vrijednost uspoređivala s dodijeljenom alform od 0,025.

^g Na temelju procijenjenog trajanja odgovora prema Kaplan-Meieru.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelov test

Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 28,8% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom te 41,1% onih koji su primali kemoterapiju. Naknadnu imunoterapiju (uključujući protutijela na PD-1, PD-L1 i CTLA4) primilo je 3,9% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom te 27,9% onih koji su primali kemoterapiju.

Prema deskriptivnoj analizi podskupina iz ispitivanja CA2099LA, u usporedbi s bolesnicima koji su primali kemoterapiju, u onih liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom opaženi su korisni učinci na OS i u bolesnika s planocelularnim tumorom (HR [95% CI]: 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) i u onih s neplanocelularnim tumorom (HR [95% CI]: 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

U Tablici 17 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost (OS, PFS i ORR) prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 u unaprijed specifičnoj analizi podskupina.

Tablica 17: Rezultati za djelotvornost prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemo- terapija	kemo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kemoterapija	kemo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kemo- terapija	kemo- terapija	nivolumab + ipilimumab + kemo- terapija	kemo- terapija
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% i ≤ 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Omjer hazarda za OS (95% CI)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
Omjer hazarda za PFS (95% CI)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR, %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Omjer hazarda temelji se na nestratificiranom Coxovom modelu proporcionalnih hazarda.

U ispitivanje CA2099LA bilo je uključeno ukupno 70 bolesnika s NSCLC-om u dobi od ≥ 75 godina (37 bolesnika u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom te 33 bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom). U toj je podskupini HR za OS iznosio 1,36 (95% CI: 0,74; 2,52), a HR za PFS 1,12 (95% CI: 0,64; 1,96) uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom u odnosu na kemoterapiju. ORR je iznosio 27,0% u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom te 15,2% u onoj liječenoj kemoterapijom. Četrdeset i tri posto (43%) bolesnika u dobi od ≥ 75 godina prekinulo je liječenje nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom. Za tu su populaciju bolesnika dostupni ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom.

U analizi podskupina opaženi su smanjeni korisni učinci na preživljenje uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom u odnosu na kemoterapiju u bolesnika koji nikad nisu pušili. Međutim, zbog malog se broja bolesnika iz ovih podataka ne mogu izvući definitivni zaključci.

Liječenje NSCLC-a nakon prethodne kemoterapije Planoelularni NSCLC

Randomizirano ispitivanje faze 3 naspram docetaksela (CA209017)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje uznapredovalog ili metastatskog planoelularnog NSCLC-a ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209017). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon jednog prethodnog dvojnog kemoterapijskog protokola na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću ili aktivnim metastazama u mozgu. Bolesnici s liječenim metastazama u mozgu mogli su sudjelovati ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrijednosti najmanje 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje te ako su ili prestali primjenjivati kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od < 10 mg dnevno.

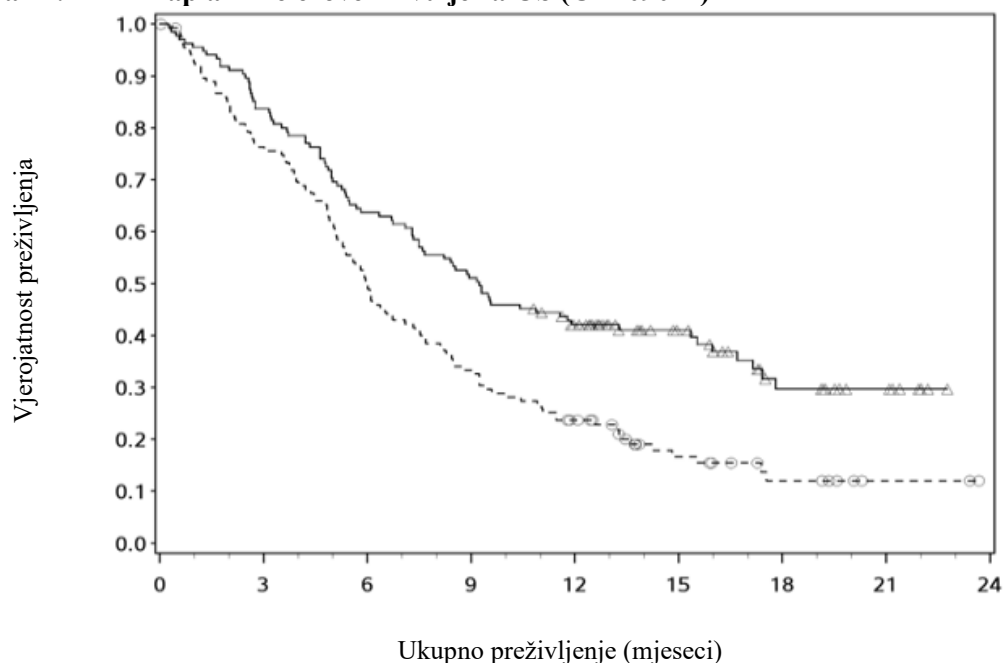
Ukupno su 272 bolesnika bila randomizirana u skupine koje su primale ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg (n = 135), primijenjen intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna, ili docetaxel (n = 137) u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna. Liječenje se nastavilo sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provedene su 9 tjedana nakon randomizacije, a zatim svakih 6 tjedana. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i PFS prema ocjeni ispitivača. Osim toga, ocjenjivali su se i poboljšanje simptoma te cjelokupan zdravstveni status

na temelju indeksa prosječnog opterećenja simptomima iz Upitnika za ocjenjivanje težine simptoma kod raka pluća (engl. *Lung cancer symptom score*, LCSS) odnosno na temelju rezultata na vizualnoj analognoj ljestvici iz upitnika EQ-5D (engl. *EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS).

Početne su značajke bile ravnomjerno raspoređene između obje skupine. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 39-85), uz 44% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 11% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (93%) i muškarci (76%). Trideset i jedan posto bolesnika imalo je progresivnu bolest prijavljenu kao najbolji odgovor na posljednji primijenjeni protokol, a njih 45% primilo je nivolumab unutar 3 mjeseca nakon završetka posljednjeg primijenjenog protokola. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (24%) ili 1 (76%).

Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 14.

Slika 14: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209017)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 86/135), medijan i 95% CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Docetaxel (događaji: 113/137), medijan i 95% CI: 6,01 (5,13; 7,33)

Opaženi korisni učinci na OS dosljedno su bili primijećeni u svim podskupinama bolesnika. Korisni učinci na preživljenje bili su opaženi neovisno o tome jesu li bolesnici imali tumore koji su se smatrali PD-L1 negativnima ili PD-L1 pozitivnima (granična vrijednost za ekspresiju na tumorskoj membrani od 1%, 5% ili 10%). Međutim, uloga tog biološkog biljega (tumorske ekspresije PD-L1) nije posve razjašnjena. Uz praćenje od minimalno 62,6 mjeseca, korisni učinci na OS i dalje se dosljedno primjećuju u svim podskupinama.

U ispitivanje CA209017 bio je uključen ograničen broj bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (11 u skupini liječenoj nivolumabom i 18 u skupini liječenoj docetaxelom). Nivolumab je pokazao brojčano manji učinak na OS (omjer hazarda, HR 1,85; 95% CI: 0,76; 4,51), PFS (HR = 1,76; 95% CI: 0,77; 4,05) i ORR (9,1% naspram 16,7%). Budući da se radi o malom uzorku, ne mogu se donijeti konačni zaključci na temelju tih podataka.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 18.

Tablica 18: Rezultati za djelotvornost (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaksel (n = 137)
Primarna analiza		
Minimalno praćenje: 10,6 mjeseci		
Ukupno preživljenje		
Događaji	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Omjer hazarda		0,59
96,85% CI		(0,43; 0,81)
p-vrijednost		0,0002
Medijan (95% CI) mjeseci	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrđen objektivni odgovor		
(95% CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Omjer izgleda (95% CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p-vrijednost		0,0083
Potpun odgovor	1 (0,7%)	0
Djelomičan odgovor	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Stabilna bolest	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	nije postignut (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Omjer hazarda		0,62
95% CI		(0,47; 0,81)
p-vrijednost		< 0,0004
Medijan (95% CI) (mjeseci)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Ažurirana analiza		
Minimalno praćenje: 24,2 mjeseca		
Ukupno preživljenje^a		
Događaji	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Omjer hazarda		0,62
95% CI		(0,47; 0,80)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)

	nivolumab (n = 135)	docetaksel (n = 137)
Potvrđen objektivni odgovor (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Medijan trajanja odgovora Mjeseci (raspon)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	15,6 (9,7; 22,7)	Svi su bolesnici ili doživjeli progresiju bolesti, bili cenzurirani ili su izgubljeni tijekom praćenja.
Ažurirana analiza Minimalno praćenje: 62,6 mjeseci		
Ukupno preživljenje^a		
Događaji	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Omjer hazarda 95% CI		0,62 (0,48; 0,79)
Stopa (95% CI) nakon 60 mjeseci	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4;7,8)
Potvrđen objektivni odgovor (95% CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Medijan trajanja odgovora Mjeseci (raspon)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Stopa (95% CI) nakon 60 mjeseci	9,4 (4,8; 15,8)	Svi su bolesnici ili doživjeli progresiju bolesti, bili cenzurirani ili su izgubljeni tijekom praćenja.

^a Šest bolesnika (4%) randomiziranih za primanje docetaksela koji su u bilo kojem trenutku prešli na liječenje nivolumabom.

„+” Označava cenzurirano opažanje.

Stopa poboljšanja simptoma povezanih s bolešću, mjerena upitnikom LCSS, bila je slična u skupini liječenoj nivolumabom (18,5%) i onoj liječenoj docetakselom (21,2%). Prosječni EQ-VAS rezultat s vremenom se povećavao u obje liječene skupine, što je ukazivalo na bolji ukupan zdravstveni status bolesnika koji su nastavili liječenje.

Ispitivanje faze 2 sa samo jednom skupinom (CA209063)

Ispitivanje CA209063 bilo je otvoreno ispitivanje sa samo jednom skupinom provedeno u 117 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim NSCLC-om nakon dvije ili više linija liječenja; osim toga, ključni kriteriji bili su slični onima koji su se koristili u ispitivanju CA209017. Nivolumab u dozi od 3 mg/kg ostvario je stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) od 14,5% (95% CI: 8,7-22,2%), medijan OS-a od 8,21 mjeseca (95% CI: 6,05-10,9) i medijan PFS-a od 1,87 mjeseci (95% CI: 1,77-3,15). PFS se određivao prema verziji 1.1. RECIST kriterija. Procijenjena stopa 1-godišnjeg preživljenja iznosila je 41%.

Ispitivanje faze 2 sa samo jednom skupinom (CA209171)

Ispitivanje CA209171 bilo je otvoreno ispitivanje monoterapije nivolumabom sa samo jednom skupinom, provedeno u bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim NSCLC-om. Sigurnost je bila primarna mjera ishoda, dok je djelotvornost bila jedna

od sekundarnih mjera ishoda. Od 811 liječenih bolesnika, 103 (13%) bolesnika imala su funkcionalni ECOG status 2, 686 (85%) bolesnika bilo je u dobi od < 75 godina, a 125 (15%) njih u dobi od ≥ 75 godina. Ni u jednog liječenog bolesnika nisu pronađeni novi sigurnosni signali, a cjelokupan sigurnosni profil nivolumaba bio je sličan u svim podskupinama. Rezultati za djelotvornost utemeljeni na ORR-u prema ocjeni ispitivača prikazani su u Tablici 19 u nastavku.

Tablica 19: ORR na temelju podataka prikupljenih u bolesnika kod kojih se mogao ocijeniti odgovor – sveukupno i prema podskupinama (CA209171)

Rezultati	Sveukupno	Funkcionalni ECOG status 2	< 75 godina	≥ 75 godina
N bolesnika s odgovorom/ N bolesnika pogodnih za ocjenu odgovora ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a Uključuje potvrđene i nepotvrđene odgovore; oslikavanje je bilo obvezno samo u 8./9. tjednu i 52. tjednu.

^b Potpuni odgovor + djelomičan odgovor, interval pouzdanosti na prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi

Neplanoelularni NSCLC

Randomizirano ispitivanje faze 3 naspram docetaksela (CA209057)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje uznapredovalog ili metastatskog neplanoelularnog NSCLC-a ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209057). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon jednog prethodnog dvojnog kemoterapijskog protokola na bazi platine koji je mogao uključivati i terapiju održavanja i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Dopusštena je bila i dodatna linija terapije inhibitorom tirozin kinaze za bolesnike s poznatom mutacijom EGFR-a ili translokacijom ALK-a. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, simptomatskom intersticijskom plućnom bolešću ili aktivnim metastazama u mozgu. Bolesnici s liječenim metastazama u mozgu mogli su sudjelovati ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrijednosti najmanje 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje te ako su ili prestali primjenjivati kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od < 10 mg dnevno.

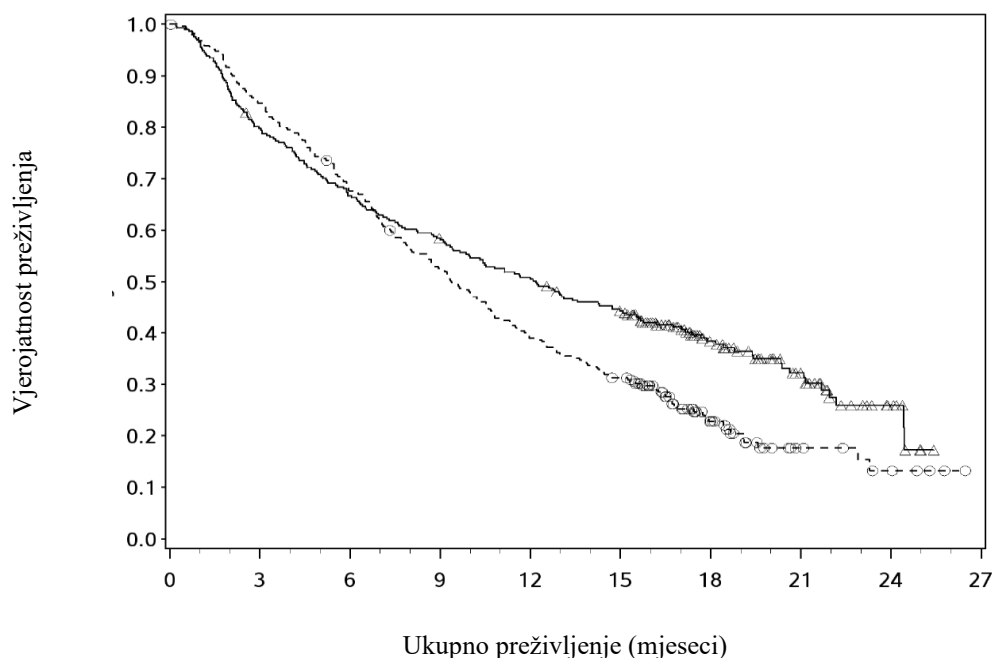
Ukupno su 582 bolesnika bila randomizirana za primanje ili nivolumaba u dozi od 3 mg/kg primijenjenog intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna (n = 292) ili docetaksela u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna (n = 290). Liječenje se nastavilo sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora provodile su se u skladu s verzijom 1.1 RECIST kriterija. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i PFS prema ocjeni ispitivača. Provedene su i dodatne unaprijed specificirane analize podskupina radi ocjenjivanja djelotvornosti kod unaprijed utvrđenih razina tumorske ekspresije PD-L1 od 1%, 5% i 10%. Ocjena prema pojedinačnim rasponima ekspresije PD-L1 nije bila uključena u unaprijed specificirane analize zbog male veličine uzoraka unutar tih raspona.

Prije randomizacije sistematično su se prikupljali uzorci tkiva uzeti prije početka ispitivanja radi provedbe unaprijed planiranih analiza djelotvornosti s obzirom na tumorsku ekspresiju PD-L1. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*.

Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 21-85), uz 34% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 7% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (92%) i muškarci (55%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (31%) ili 1 (69%). Sedamdeset i devet posto bolesnika bili su bivši/ aktivni pušači.

Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 15.

Slika 15: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209057)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab 3 mg/kg		Docetaxel	
292	232	194	169
146	123	88	62
32	9	5	0
0	0	0	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 190/292), medijan i 95% CI: 12,9 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (događaji: 223/290), medijan i 95% CI: 9,36 (8,05; 10,68)

U trenutku provedbe unaprijed specificirane interim analize, nakon što je opaženo 413 događaja (93% planiranog broja događaja za završnu analizu), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u usporedbi s onima koji su primali docetaxel. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 20.

Tablica 20: Rezultati za djelotvornost (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Unaprijed specificirana interim analiza Minimalno praćenje: 13,2 mjeseca		
Ukupno preživljenje		
Događaji	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Omjer hazarda ^a (95,92% CI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-vrijednost ^b		0,0015
Medijan (95% CI) mjeseci	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Potvrđen objektivni odgovor	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Omjer izgleda (95% CI)		1,68 (1,07; 2,64)
p-vrijednost		0,0246
Potpun odgovor	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Djelomičan odgovor	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Stabilna bolest	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Omjer hazarda		0,92
95% CI		(0,77; 1,11)
p-vrijednost		0,3932
Medijan (95% CI) (mjeseci)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Ažurirana analiza		
Minimalno praćenje: 24,2 mjeseca		
Ukupno preživljenje^c		
Događaji	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Omjer hazarda ^a		0,75
(95% CI)		(0,63;0,91)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potvrđen objektivni odgovor	19,2%	12,4%
(95% CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaksel (n = 290)
Ažurirana analiza Minimalno praćenje: 62,7 mjeseci		
Ukupno preživljenje^d		
Događaji	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Omjer hazarda ^a (95% CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Stopa (95% CI) nakon 60 mjeseci	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potvrđen objektivni odgovor (95% CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	7,5 (4,5; 11,4)	Svi su bolesnici ili doživjeli progresiju bolesti, bili cenzurirani ili su izgubljeni tijekom praćenja.

^a Dobiveno iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.

^b P-vrijednost dobivena je iz log-rang testa stratificiranog prema prethodnoj terapiji održavanja i liniji terapije; odgovarajuća razina značajnosti za granicu djelotvornosti prema O'Brien-Flemingovoj metodi iznosi 0,0408.

^c Šesnaest bolesnika (6%) randomiziranih za primanje docetaksela koji su u bilo kojem trenutku prešli na liječenje nivolumabom.

^d Sedamnaest bolesnika (6%) randomiziranih za primanje docetaksela koji su u bilo kojem trenutku prešli na liječenje nivolumabom.

„+” Označava cenzurirano opažanje.

Mjerljiva tumorska ekspresija PD-L1 utvrđena je u 79% bolesnika u skupini koja je primala nivolumab i 77% bolesnika u skupini liječenoj docetakselom. Razine tumorske ekspresije PD-L1 bile su ujednačene između tih dviju liječenih skupina (nivolumab naspram docetaksela) kod svake od unaprijed određenih razina tumorske ekspresije PD-L1: $\geq 1\%$ (53% naspram 55%), $\geq 5\%$ (41% naspram 38%) ili $\geq 10\%$ (37% naspram 35%).

Bolesnici s tumorskom ekspresijom PD-L1 u svim unaprijed određenim razinama ekspresije u skupini liječenoj nivolumabom imali su veću vjerojatnost poboljšanja preživljenja nego oni liječeni docetakselom, dok je preživljenje bilo slično kao i uz docetaksel među bolesnicima s niskom razinom ili bez tumorske ekspresije PD-L1. S obzirom na ORR, povećana ekspresija PD-L1 bila je povezana s većim ORR-om. Slično kao i u cjelokupnoj populaciji, medijan trajanja odgovora povećao se uz nivolumab u odnosu na docetaksel i u bolesnika bez ekspresije PD-L1 (18,3 mjeseca naspram 5,6 mjeseci) i u onih koji su pokazivali ekspresiju PD-L1 (16,0 mjeseci naspram 5,6 mjeseci).

U Tablici 21 sažeto su prikazani rezultati za ORR i OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1.

Tablica 21: ORR i OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA209057)

Ekspresija PD-L1	nivolumab	docetaksel	
ORR prema tumorskoj ekspresiji PD-L1			
Minimalno praćenje: 13,2 mjeseca			
			Omjer izgleda (95% CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95% CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95% CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% i < 10% ^a	6/37 (16,2%) 95% CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95% CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% i < 50% ^a	5/20 (25,0%) 95% CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95% CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) 95% CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95% CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1			
Minimalno praćenje: 13,2 mjeseca			
	Broj događaja (broj bolesnika)		Nestratificiran omjer hazarda (95% CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% i < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% i < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Ažurirana analiza			
Minimalno praćenje: 24,2 mjeseca			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Ažurirana analiza			
Minimalno praćenje: 62,7 mjeseci			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a *Post-hoc* analiza; rezultate treba tumačiti uz oprez zbog male veličine uzoraka u podskupinama i činjenice da u trenutku provedbe analize test za određivanje ekspresije PD-L1 IHC 28-8 pharmDx nije bio analitički validiran za razine ekspresije od 10% i 50%.

Smrt unutar prva 3 mjeseca nastupila je kod većeg udjela bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom (59/292, 20,2%) nego onoj koja je primala docetaksel (44/290, 15,2%). Rezultati *post-hoc* eksploracijske multivarijantne analize ukazali su na to da bolesnici liječeni nivolumabom koji imaju lošije prognostičke značajke i/ili agresivnu bolest u kombinaciji s nižom razinom (npr. < 50%) ili izostankom tumorske ekspresije PD-L1 mogu imati povećan rizik od smrti unutar prva 3 mjeseca.

U analizama podskupina, korisni učinci na preživljenje u odnosu na docetaksel nisu primijećeni u bolesnika koji nikada nisu pušili niti u onih čiji je tumor imao aktivirajuće mutacije EGFR-a; međutim, zbog malog broja bolesnika ne mogu se donijeti konačni zaključci na temelju tih podataka.

Maligni pleuralni mezoteliom

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom naspram kemoterapije (CA209743)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3

(CA209743). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s histološki potvrđenim i prethodno neliječenim malignim pleuralnim mezoteliomom epiteloidnog ili drugog histološkog podtipa koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 i koji nisu primili palijativnu radioterapiju unutar 14 dana od prve primjene ispitivane terapije. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1.

U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s primitivnim mezoteliomom peritoneuma, perikardija, testisa ili serozne ovojnice testisa (*tunica vaginalis*), intersticijskom plućnom bolešću, aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva i moždanim metastazama (osim ako nisu bile kirurški resecirane ili liječene stereotaktičkom radioterapijom i nije došlo do njihova daljnjeg razvoja unutar 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje). Randomizacija je bila stratificirana prema histološkim značajkama (epiteloidni u odnosu na sarkomatoidni ili miješani histološki podtip) i spolu (muški ili ženski).

Ukupno je 605 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (n = 303) ili kemoterapije (n = 302). Bolesnici u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg primijenjen intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svaka 2 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svakih 6 tjedana tijekom razdoblja do 2 godine. Bolesnici u skupini liječenoj kemoterapijom primali su kemoterapiju tijekom najviše 6 ciklusa (svaki ciklus trajao je 21 dan). Kemoterapija se sastojala od cisplatina u dozi od 75 mg/m² i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m² odnosno karboplatina (5 AUC) i pemetrekseda u dozi od 500 mg/m².

Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom do 24 mjeseca. Liječenje se moglo nastaviti i nakon progresije bolesti ako je bolesnik bio klinički stabilan i ako je prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist. Bolesnici koji su prekinuli liječenje kombiniranom terapijom zbog nuspojave pripisane ipilimumabu mogli su prijeći na nivolumab u monoterapiji. Tumorske ocjene provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci nakon primjene prve doze ispitivane terapije, a zatim svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prekida liječenja ispitivanom terapijom.

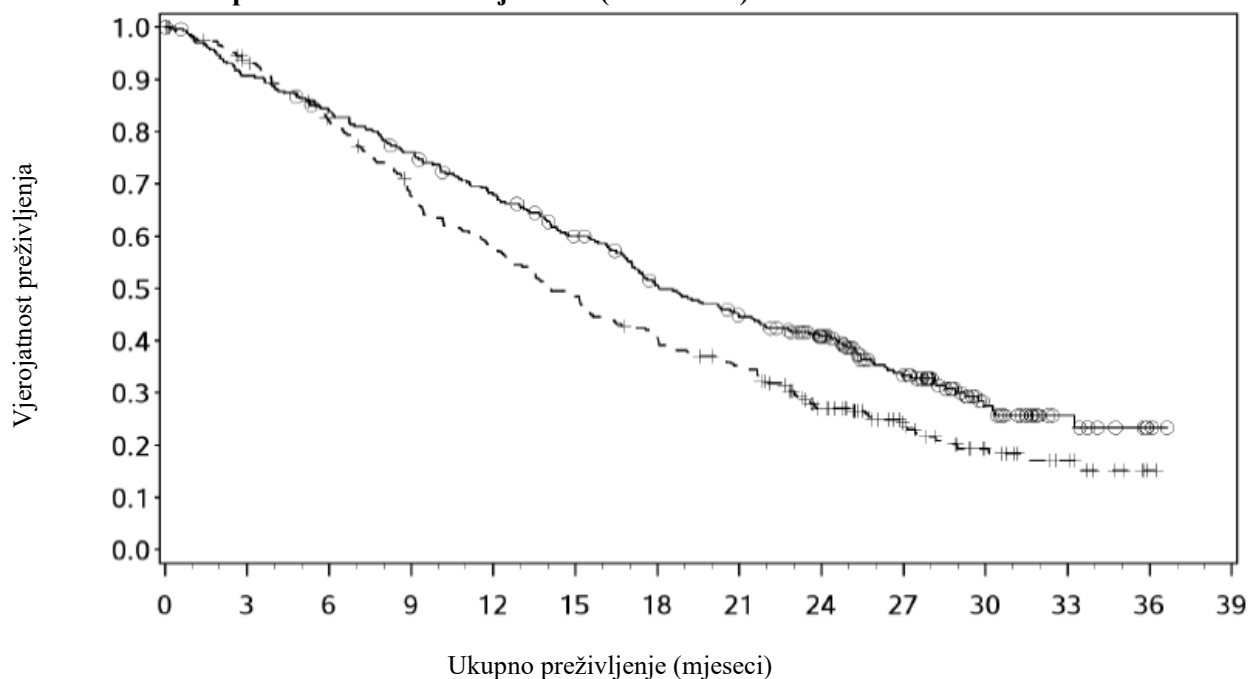
Sve su liječene skupine u ispitivanju CA209743 u načelu bile ujednačene s obzirom na početne značajke. Medijan dobi iznosio je 69 godina (raspon: 25 - 89), pri čemu je 72% bolesnika imalo ≥ 65 godina, a njih 26% ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (85%) i muškarci (77%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (40%) ili 1 (60%), 80% bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 ≥ 1%, a njih 20% ekspresiju PD-L1 < 1%, 75% bolesnika imalo je epiteloidni, a njih 25% drugi histološki podtip.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju CA209743 bio je OS. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS, ORR i trajanje odgovora prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR) na temelju modificiranih RECIST kriterija za pleuralni mezoteliom. Deskriptivne analize za te sekundarne mjere ishoda prikazane su u Tablici 22.

Prema unaprijed specificiranoj interim analizi provedenoj nakon što je opaženo 419 događaja (89% planiranog broja događaja za završnu analizu), ovo je ispitivanje pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom u usporedbi s onima randomiziranim za primanje kemoterapije. Minimalno praćenje za analizu OS-a iznosilo je 22 mjeseca.

Rezultati za djelotvornost prikazani su na Slici 16 i u Tablici 22.

Slika 16: Kaplan-Meierove krivulje OS-a (CA209743)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapija

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (dogadjaji: 200/303), medijan i 95% CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Kemoterapija (dogadjaji: 219/302), medijan i 95% CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tablica 22: Rezultati za djelotvornost (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterapija (n = 302)
Ukupno preživljenje		
Događaji	200 (66%)	219 (73%)
Omjer hazarda (96,6% CI) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Stratificirana log-rang p-vrijednost ^b	0,002	
Medijan (mjeseci) ^c (95% CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	218 (72%)	209 (69%)
Omjer hazarda (95% CI) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Medijan (mjeseci) ^c (95% CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterapija (n = 302)
Stopa ukupnog odgovora	40%	43%
(95% CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Potpun odgovor	1,7%	0
Djelomičan odgovor	38%	43%
Trajanje odgovora		
Medijan (mjeseci) ^c	11,0	6,7
(95% CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda.

^b U ovoj se interim analizi p-vrijednost uspoređivala s dodijeljenom alfa od 0,0345.

^c Procjena prema Kaplan-Meieru.

Naknadnu sistemsku terapiju primilo je 44,2% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom te 40,7% onih koji su primali kemoterapiju. Naknadnu imunoterapiju (uključujući protutijela na PD-1, PD-L1 i CTLA-4) primilo je 3,3% bolesnika u skupini liječenoj kombiniranom terapijom te 20,2% onih koji su primali kemoterapiju.

U Tablici 23 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost (OS, PFS i ORR) prema histološkom podtipu u unaprijed specificiranim analizama podskupina.

Tablica 23: Rezultati za djelotvornost prema histološkom podtipu (CA209743)

	Epiteloidni (n = 471)		Drugi (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kemoterapija (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kemoterapija (n = 67)
Ukupno preživljenje				
Događaji	157	164	43	55
Omjer hazarda (95% CI) ^a	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medijan (mjeseci) (95% CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Preživljenje bez progresije bolesti				
Omjer hazarda (95% CI) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Medijan (mjeseci) (95% CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Stopa ukupnog odgovora (95% CI) ^b	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Trajanje odgovora	8,44	6,83	24,02	4,21
Medijan (mjeseci) (95% CI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; NP)	(2,79; 7,03)

^a Omjer hazarda na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b Interval pouzdanosti na temelju Clopperove i Pearsonove metode.

^c Medijan izračunat primjenom Kaplan-Meierove metode.

U Tablici 24 sažeto su prikazani rezultati za djelotvornost (OS, PFS i ORR) prema početnoj tumorskoj ekspresiji PD-L1 u unaprijed specificiranim analizama podskupina.

Tablica 24: Rezultati za djelotvornost prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kemoterapija (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kemoterapija (n = 219)
Ukupno preživljenje				
Događaji	40	58	150	157
Omjer hazarda (95% CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medijan (mjeseci) (95% CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Preživljenje bez progresije bolesti				
Omjer hazarda (95% CI) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medijan (mjeseci) (95% CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Stopa ukupnog odgovora (95% CI) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Omjer hazarda na temelju nestratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^b Medijan izračunat primjenom Kaplan-Meierove metode.

^c Interval pouzdanosti na temelju Clopperove i Pearsonove metode.

U ispitivanje CA209743 bilo je uključeno ukupno 157 bolesnika s MPM-om u dobi od ≥ 75 godina (78 bolesnika u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom te 79 bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom). U toj je ispitivanoj podskupini HR za OS iznosio 1,02 (95% CI: 0,70; 1,48) uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na kemoterapiju. U bolesnika u dobi od 75 ili više godina zabilježena je viša stopa ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava u odnosu na sve bolesnike koji su primali nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (vidjeti dio 4.8). Međutim, zbog eksploracijske prirode ove analize podskupina, ne mogu se izvesti definitivni zaključci.

Karcinom bubrežnih stanica

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u monoterapiji naspram everolimusa (CA209025)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje uznapredovalog RCC-a sa svjetlostaničnom komponentom ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209025). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon 1 ili 2 prethodna režima terapije antiangiogenim lijekovima i ne više od ukupno 3 prethodna režima sistemskog liječenja. Bolesnici su morali imati funkcionalni status prema Karnofskom (engl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) od ≥ 70%. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s prethodnim ili postojećim metastazama u mozgu, bolesnici koji su prethodno bili liječeni inhibitorom ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) ni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja zahtijevaju liječenje sistemskim imunosupresivima.

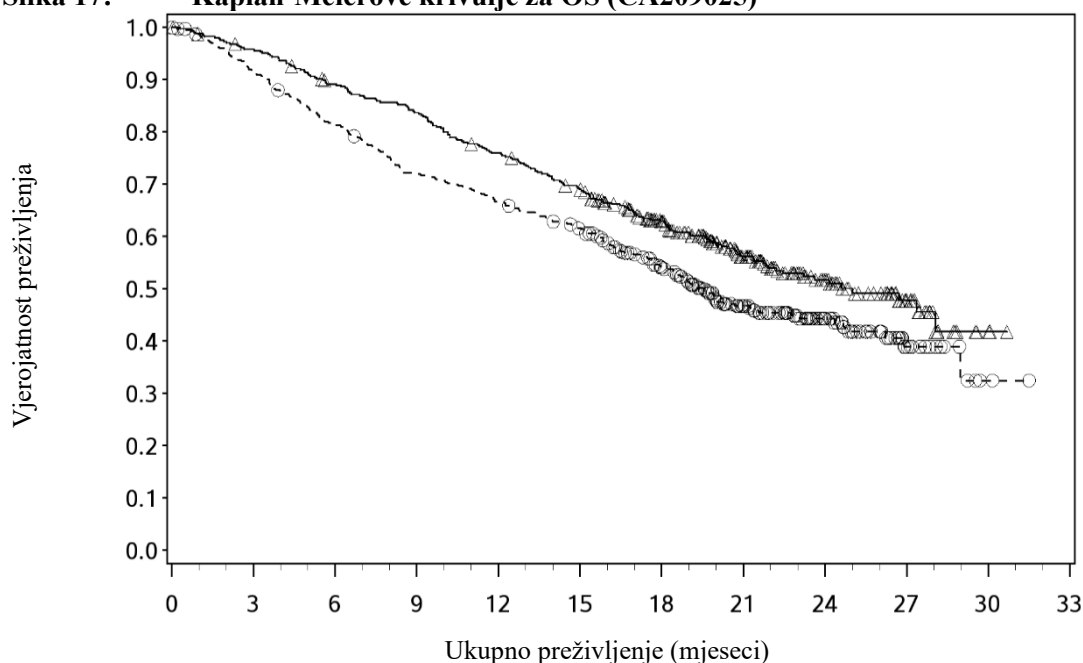
Ukupno je 821 bolesnik bio randomiziran za primanje ili nivolumaba u dozi od 3 mg/kg (n = 410) primijenjenog intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna ili everolimusa (n = 411) u dozi od 10 mg na dan primijenjenog peroralno. Liječenje se nastavilo sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka

kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Prva procjena tumora provedena je 8 tjedana nakon randomizacije, a nakon toga se provodila svakih 8 tjedana tijekom prve godine i zatim svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prestanka liječenja, ovisno o tome što je nastupilo kasnije. Procjene tumora nakon prestanka liječenja i dalje su se provodile u onih bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nekog drugog razloga osim progresije. Liječenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač sukladno verziji 1.1 RECIST kriterija bilo je dopušteno ako je bolesnik ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lijek, prema ocjeni ispitivača. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ORR i PFS prema ocjeni ispitivača.

Početne su značajke načelno bile uravnotežene u obje skupine. Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 18-88), uz 40% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 9% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (75%) i muškarci (88%). Zastupljene su bile sve skupine rizika prema kriterijima Memorijalnog centra za rak Sloan Kettering (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC); 34% bolesnika imalo je početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 66% imalo početni KPS od 90 do 100%. Većina bolesnika (72%) prethodno je bila liječena jednom antiangiogenom terapijom. Medijan vremena od početne dijagnoze do randomizacije iznosio je 2,6 godina i u skupini liječenoj nivolumabom i u onoj koja je primala everolimus. Medijan trajanja liječenja iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: 0-29,6⁺ mjeseci) među bolesnicima liječenima nivolumabom te 3,7 mjeseci (raspon: 6 dana – 25,7⁺ mjeseci) među bolesnicima liječenima everolimusom. Liječenje nivolumabom nakon progresije nastavilo se u 44% bolesnika.

Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 17.

Slika 17: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209025)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 183/410), medijan i 95% CI: 25,00 (21,75; ND)

---○--- Everolimus 10 mg (događaji: 215/411), medijan i 95% CI: 19,55 (17,64; 23,06)

U trenutku provedbe unaprijed specificirane interim analize, nakon što je opaženo 398 događaja (70% planiranog broja događaja za završnu analizu), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u usporedbi s onima koji su

primali everolimus (Tablica 25 i Slika 17). Korisni učinci na OS bili su opaženi neovisno o razini tumorske ekspresije PD-L1.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 25.

Tablica 25: Rezultati za djelotvornost (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Ukupno preživljenje		
Događaji	183 (45%)	215 (52%)
Omjer hazarda		0,73
98,52% CI		(0,57; 0,93)
p-vrijednost		0,0018
Medijan (95% CI)	25,0 (21,7; NP)	19,6 (17,6; 23,1)
Stopa (95% CI)		
nakon 6 mjeseci	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
nakon 12 mjeseci	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektivan odgovor		
	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95% CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Omjer izgleda (95% CI)		5,98 (3,68; 9,72)
p-vrijednost		< 0,0001
Potpun odgovor	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Djelomičan odgovor	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Stabilna bolest	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Omjer hazarda		0,88
95% CI		(0,75; 1,03)
p-vrijednost		0,1135
Medijan (95% CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

„⁺“ označava cenzurirano opažanje.

NP = ne može se procijeniti

Medijan vremena do nastupa objektivnog odgovora iznosio je 3,5 mjeseci (raspon: 1,4-24,8 mjeseci) nakon početka liječenja nivolumabom. Četrdeset i devet (47,6%) ispitanika s odgovorom imalo je postojan odgovor, čije se trajanje kretalo u rasponu od 0,0-27,6⁺ mjeseci.

Ukupno preživljenje moglo bi s vremenom pratiti i poboljšanje simptoma povezanih s bolešću te kvalitete života nevezane uz specifičnu bolest, koji su se ocjenjivali uz pomoć validiranih i pouzdanih ljestvica iz upitnika za ocjenu simptoma povezanih s bolešću (indeks za bubrežne simptome) radi funkcionalne procjene terapije za rak (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*, FKSI-DRS) i EuroQol EQ-5D. Prividno značajno poboljšanje simptoma (minimalna važna razlika = promjena FKSI-DRS rezultata za 2 boda; p < 0,001)

i vrijeme do poboljšanja (HR = 1,66 [1,33; 2,08], $p < 0,001$) bili su značajno bolji u bolesnika liječenih nivolumabom. Iako su obje ispitivane skupine primale terapiju aktivnim lijekom, podatke o kvaliteti života treba tumačiti u kontekstu otvorenog dizajna ispitivanja i razmatrati ih uz oprez.

Ispitivanje sigurnosti faze 3b/4 (CA209374)

Dostupni su dodatni podaci o sigurnosti i dodatni deskriptivni podaci o djelotvornosti iz ispitivanja CA209374 – otvorenog ispitivanja sigurnosti faze 3b/4 u kojem se ocjenjivala monoterapija nivolumabom (u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna) za liječenje bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim RCC-om ($n = 142$), uključujući 44 bolesnika s nesvjetlostaničnim histološkim tipom bolesti.

U ispitanika s nesvjetlostaničnim histološkim tipom bolesti, nakon minimalnog praćenja u trajanju od približno 16,7 mjeseci ORR je iznosio 13,6%, a medijan trajanja odgovora 10,2 mjeseca. Klinička aktivnost opažena je neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1.

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom naspram sunitiniba (CA209214)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg za liječenje uznapredovalog/metastatskog RCC-a ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209214). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su imali prethodno neliječen uznapredovali ili metastatski karcinom bubrežnih stanica sa svjetlostaničnom komponentom. Populacija za primarnu ocjenu djelotvornosti obuhvaćala je bolesnike s umjerenim/visokim rizikom koji su imali najmanje 1 ili više od ukupno 6 prognostičkih faktora rizika prema kriterijima Međunarodnog konzorcija za bazu podataka o metastatskom RCC-u (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) (manje od godine dana od početne dijagnoze karcinoma bubrežnih stanica do randomizacije, funkcionalni status prema Karnofskom $< 80\%$, vrijednost hemoglobina ispod donje granice normale, korigirana vrijednost kalcija veća od 10 mg/dl, broj trombocita iznad gornje granice normale te apsolutni broj neutrofila iznad gornje granice normale). Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici kojima je funkcionalni status prema Karnofskom bio $< 70\%$, kao ni bolesnici s prethodnim ili postojećim metastazama u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja zahtijevaju liječenje sistemskim imunosupresivima. Bolesnici su bili stratificirani prema prognostičkom rezultatu na temelju IMDC kriterija i regiji.

Ukupno je u ispitivanje randomizirano 1096 bolesnika, od kojih je njih 847 imalo RCC s umjerenim/visokim rizikom i primalo ili nivolumab u dozi od 3 mg/kg ($n = 425$) primijenjen intravenski tijekom 60 minuta u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna tijekom prve 4 doze, nakon čega je slijedila monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna, ili sunitinib ($n = 422$) u dozi od 50 mg na dan primijenjen peroralno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila pauza od 2 tjedna, u svakom ciklusu. Liječenje se nastavilo sve dok je bilo kliničke koristi ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Prva ocjena tumora provedena je 12 tjedana nakon randomizacije, a nakon toga se provodila svakih 6 tjedana tijekom prve godine i zatim svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prestanka liječenja, ovisno o tome što je nastupilo kasnije. Liječenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač prema verziji 1.1 RECIST kriterija bilo je dopušteno ako je bolesnik ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lijek, prema ocjeni ispitivača. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS, ORR i PFS prema ocjeni BICR-a u bolesnika s umjerenim/visokim rizikom.

Početne su značajke načelno bile uravnotežene u obje skupine. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 21-85), uz 38% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 8% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (73%) i bijelci (87%); 31% bolesnika imalo je početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 69% imalo početni KPS od 90 do 100%. Medijan vremena od početne dijagnoze do randomizacije iznosio je 0,4 godine i u skupini liječenoj nivolumabom u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg i u onoj koja je primala sunitinib. Medijan trajanja liječenja iznosio je 7,9 mjeseci (raspon: 1 dan – 21,4⁺ mjeseca) među bolesnicima liječenima nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom te 7,8 mjeseci (raspon: 1 dan – 20,2⁺ mjeseca) među

bolesnicima liječenima sunitinibom. Liječenje nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom nastavilo se nakon progresije u 29% bolesnika.

Rezultati za djelotvornost u bolesnika s umjerenim/visokim rizikom prikazani su u Tablici 26 (primarna analiza uz minimalno praćenje od 17,5 mjeseci i minimalno praćenje od 60 mjeseci) i na Slici 18 (minimalno praćenje od 60 mjeseci).

Rezultati za OS u dodatnoj deskriptivnoj analizi provedenoj nakon minimalnog praćenja od 60 mjeseci pokazuju ishode dosljedne onima u prvobitnoj primarnoj analizi.

Tablica 26: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s umjerenim/visokim rizikom (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primarna analiza minimalno praćenje: 17,5 mjeseci		
Ukupno preživljenje		
Događaji	140 (33%)	188 (45%)
Omjer hazarda ^a		0,63
99,8% CI		(0,44; 0,89)
p-vrijednost ^{b, c}		< 0,0001
Medijan (95% CI)	NP (28,2; NP)	25,9 (22,1; NP)
Stopa (95% CI)		
nakon 6 mjeseci	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
nakon 12 mjeseci	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Omjer hazarda ^a		0,82
99,1% CI		(0,64; 1,05)
p-vrijednost ^{b,h}		0,0331
Medijan (95% CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrđen objektivni odgovor (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95% CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Razlika u ORR-u (95% CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-vrijednost ^{e,f}		< 0,0001
Potpuni odgovor	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Djelomičan odgovor	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Stabilna bolest	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Medijan trajanja odgovora^g		
Mjeseci (raspon)	NP (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Ažurirana analiza* minimalno praćenje: 60 mjeseci		
Ukupno preživljenje		
Događaji	242 (57%)	282 (67%)
Omjer hazarda ^a		0,68
95% CI		(0,58; 0,81)
Medijan (95% CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Stopa (95% CI)		
nakon 24 mjeseca	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
nakon 36 mjeseci	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
nakon 48 mjeseci	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
nakon 60 mjeseci	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Omjer hazarda ^a		0,73
95% CI		(0,61; 0,87)
Medijan (95% CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potvrđen objektivni odgovor (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(95% CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Razlika u ORR-u (95% CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Potpun odgovor	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Djelomičan odgovor	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Stabilna bolest	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Medijan trajanja odgovora^g		
Mjeseci (raspon)	NP (50,89-NP)	19,38 (15,38-25,10)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.

^b Na temelju stratificiranog log-rang testa.

^c p-vrijednost uspoređena je s alfo od 0,002 radi postizanja statističke značajnosti.

^d Razlika prilagođena prema stratumima.

^e Na temelju stratificiranog DerSimonian-Lairdova testa.

^f p-vrijednost uspoređena je s alfo od 0,001 radi postizanja statističke značajnosti.

^g Izračunato uporabom Kaplan-Meierove metode.

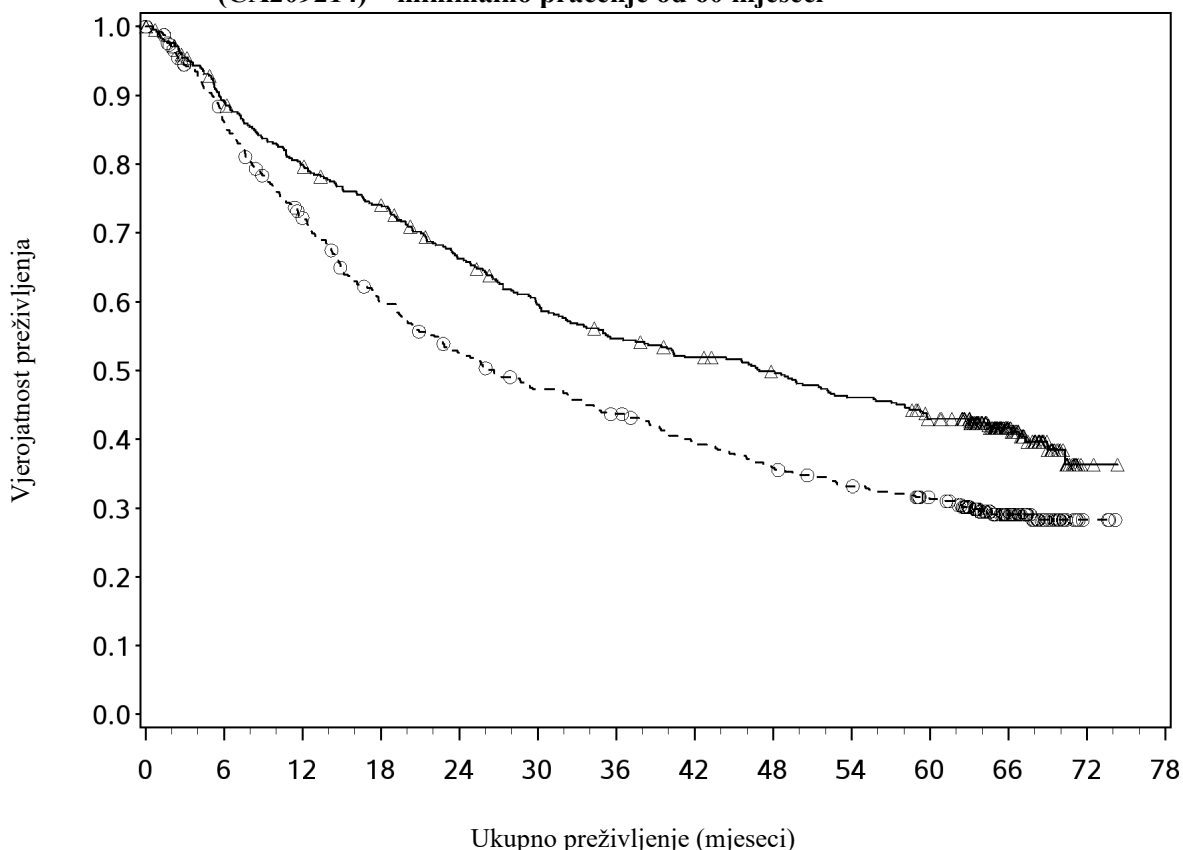
^h p-vrijednost uspoređena je s alfo od 0,009 radi postizanja statističke značajnosti.

„***“ označava cenzurirano opažanje.

NP = ne može se procijeniti

* Deskriptivna analiza utemeljena na podacima prikupljenima do 26. veljače 2021.

Slika 18: Kaplan-Meierove krivulje za OS u bolesnika s umjerenim/visokim rizikom (CA209214) – minimalno praćenje od 60 mjeseci



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (događaji: 242/425), medijan i 95,0% CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (događaji: 282/422), medijan i 95,0% CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Deskriptivna analiza ažuriranih podataka o OS-u provedena je nakon najmanje 24 mjeseca praćenja svih bolesnika. U trenutku provedbe te analize omjer hazarda iznosio je 0,66 (99,8% CI: 0,48-0,91), uz 166/425 događaja u skupini liječenoj kombiniranom terapijom i 209/422 događaja u skupini liječenoj sunitinibom. U bolesnika s umjerenim/visokim rizikom, korisni učinci na OS opaženi su u skupini koja je primjenjivala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na skupinu koja je primjenjivala sunitinib, neovisno o razini tumorske ekspresije PD-L1. Kod tumorske ekspresije PD-L1 \geq 1% medijan OS-a u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom nije postignut, dok je u skupini liječenoj sunitinibom iznosio 19,61 mjesec (HR = 0,52; 95% CI: 0,34; 0,78). Kod tumorske ekspresije PD-L1 < 1% medijan OS-a iznosio je 34,7 mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom, a 32,2 mjeseca u skupini liječenoj sunitinibom (HR = 0,70; 95% CI: 0,54; 0,92).

U ispitivanje CA209214 bilo je uključeno i 249 bolesnika s niskim rizikom prema IMDC kriterijima i randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom (n = 125) ili za primanje sunitiniba (n = 124). Navedeni bolesnici nisu ocijenjeni u sklopu populacije za primarnu ocjenu djelotvornosti. Nakon minimalnog praćenja od 24 mjeseca omjer hazarda za OS u bolesnika s niskim rizikom koji su primali nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u odnosu na one koji su primali sunitinib iznosio je 1,13 (95% CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Nakon minimalno 60 mjeseci praćenja omjer hazarda za OS iznosio je 0,94 (95% CI: 0,65; 1,37).

Nema podataka o primjeni nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom za prvu liniju liječenja RCC-a u bolesnika čiji je tumor bio isključivo nesvjetlostaničnog histološkog tipa.

Bolesnici u dobi od ≥ 75 godina činili su 8% svih bolesnika s umjerenim/visokim rizikom u ispitivanju CA209214, a kombinacija nivolumaba i ipilimumaba pokazala je brojčano manji učinak na OS (HR: 0,97, 95% CI: 0,48; 1,95) u toj podskupini nego u cjelokupnoj populaciji nakon minimalnog praćenja od 17,5 mjeseci. Zbog male veličine te podskupine, iz navedenih se podataka ne mogu izvesti definitivni zaključci.

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom naspram sunitiniba (CA2099ER)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 240 mg u kombinaciji s kabozantinibom u dozi od 40 mg za prvu liniju liječenja uznapredovalog/metastatskog RCC-a ispitivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA2099ER). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su imali uznapredovali ili metastatski RCC sa svjetlostaničnom komponentom, funkcionalni status prema Karnofskom (KPS) $\geq 70\%$ i mjerljivu bolest prema verziji 1.1 RECIST kriterija, neovisno o PD-L1 statusu ili skupini rizika prema IMDC kriterijima. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s autoimunom bolešću ili drugim medicinskim stanjima koja zahtijevaju liječenje sistemskim imunosupresivima, bolesnici koji su prethodno liječeni protutijelima na PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 ili CTLA-4, bolesnici s loše kontroliranom hipertenzijom unatoč antihipertenzivnoj terapiji, aktivnim moždanim metastazama i nekontroliranom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde. Bolesnici su bili stratificirani prema prognostičkom rezultatu temeljem IMDC kriterija, tumorskoj ekspresiji PD-L1 i regiji.

Ukupno je 651 bolesnik bio randomiziran za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg ($n = 323$) intravenski svaka 2 tjedna u kombinaciji s kabozantinibom u dozi od 40 mg jedanput na dan peroralno ili sunitiniba ($n = 328$) u dozi od 50 mg na dan peroralno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila pauza od 2 tjedna. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti, uz primjenu nivolumaba tijekom najviše 24 mjeseca. Liječenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač prema verziji 1.1 RECIST kriterija bilo je dopušteno ako je bolesnik ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lijek, prema ocjeni ispitivača. Prva procjena tumora nakon početka liječenja provedena je 12 tjedana (± 7 dana) nakon randomizacije. Daljnje procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana (± 7 dana) do 60. tjedna, a zatim svakih 12 tjedana (± 14 dana) do radiografske progresije bolesti, koju je moralo potvrditi zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo (BICR). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS prema ocjeni BICR-a. Dodatna mjerila djelotvornosti uključivala su OS i ORR kao ključne sekundarne mjere ishoda.

Početne su značajke načelno bile uravnotežene u obje skupine. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 28-90), uz 38,4% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 9,5% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (73,9%) i bijelci (81,9%). Osam posto (8%) bolesnika bili su Azijci, 23,2% bolesnika imalo je početni KPS od 70 do 80%, dok je njih 76,5% imalo početni KPS od 90 do 100%. Prema IMDC kriterijima 22,6% bolesnika pripadalo je kategoriji niskog rizika, 57,6% kategoriji umjerenog rizika, a 19,7% kategoriji visokog rizika. Što se tiče tumorske ekspresije PD-L1, u 72,5% bolesnika ona je iznosila $< 1\%$ ili je bila neodređena, dok je 24,9% bolesnika imalo ekspresiju PD-L1 $\geq 1\%$; 11,5% bolesnika imalo je tumore sarkomatoidnih značajki. Medijan trajanja liječenja iznosio je 14,26 mjeseci (raspon: 0,2 - 27,3 mjeseca) u bolesnika liječenih nivolumabom u kombinaciji s kabozantinibom te 9,23 mjeseca (raspon: 0,8 - 27,6 mjeseci) u bolesnika liječenih sunitinibom.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajan koristan učinak na PFS, OS i ORR u bolesnika randomiziranih za primanje nivolumaba u kombinaciji s kabozantinibom u usporedbi s onima koji su primali sunitinib. Rezultati za djelotvornost iz primarne analize (minimalno praćenje od 10,6 mjeseci; medijan praćenja od 18,1 mjeseca) prikazani su u Tablici 27.

Tablica 27: Rezultati za djelatvornost (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Omjer hazarda ^a	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-vrijednost ^{b,c}	< 0,0001	
Medijan (95% CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Ukupno preživljenje		
Događaji	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Omjer hazarda ^a	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
p-vrijednost ^{b,c,e}	0,0010	
Medijan (95% CI)	NP	NP (22,6; NP)
Stopa (95% CI)		
Nakon 6 mjeseci	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potvrđen objektivni odgovor (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Razlika u ORR-u (95% CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-vrijednost ^h	< 0,0001	
Potpuni odgovor	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Djelomičan odgovor	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabilna bolest	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Medijan trajanja odgovora^d		
Mjeseci (raspon)	20,17 (17,31; NP)	11,47 (8,31; 18,43)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,83 (1,0 - 19,4)	4,17 (1,7 - 12,3)

^a Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda odnosi se na nivolumab i kabozantinib u odnosu na sunitinib.

^b Log-rang test stratificiran prema prognostičkom rezultatu za rizik prema IMDC kriterijima (0, 1-2, 3-6), tumorskoj ekspresiji PD-L1 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ ili neodređena) i regiji (SAD/Kanada/Zapadna Europa/Sjeverna Europa, ostatak svijeta) koji su uneseni u IRT (engl. *Interactive Response Technology*) sustav.

^c Dvostrane p-vrijednosti iz stratificiranog standardnog log-rang testa.

^d Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

^e Granična vrijednost za statističku značajnost je $p < 0,0111$.

^f CI prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

^g Razlika u stopi objektivnog odgovora prilagođena za stratume (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) prema DerSimonianu i Lairdu.

^h Dvostrana p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testa.

NP = ne može se procijeniti

Primarna analiza PFS-a uključivala je cenzuriranje za novo protutumorsko liječenje (Tablica 26). Rezultati za PFS bili su dosljedni uz cenzuriranje za novo protutumorsko liječenje i bez takvog cenzuriranja.

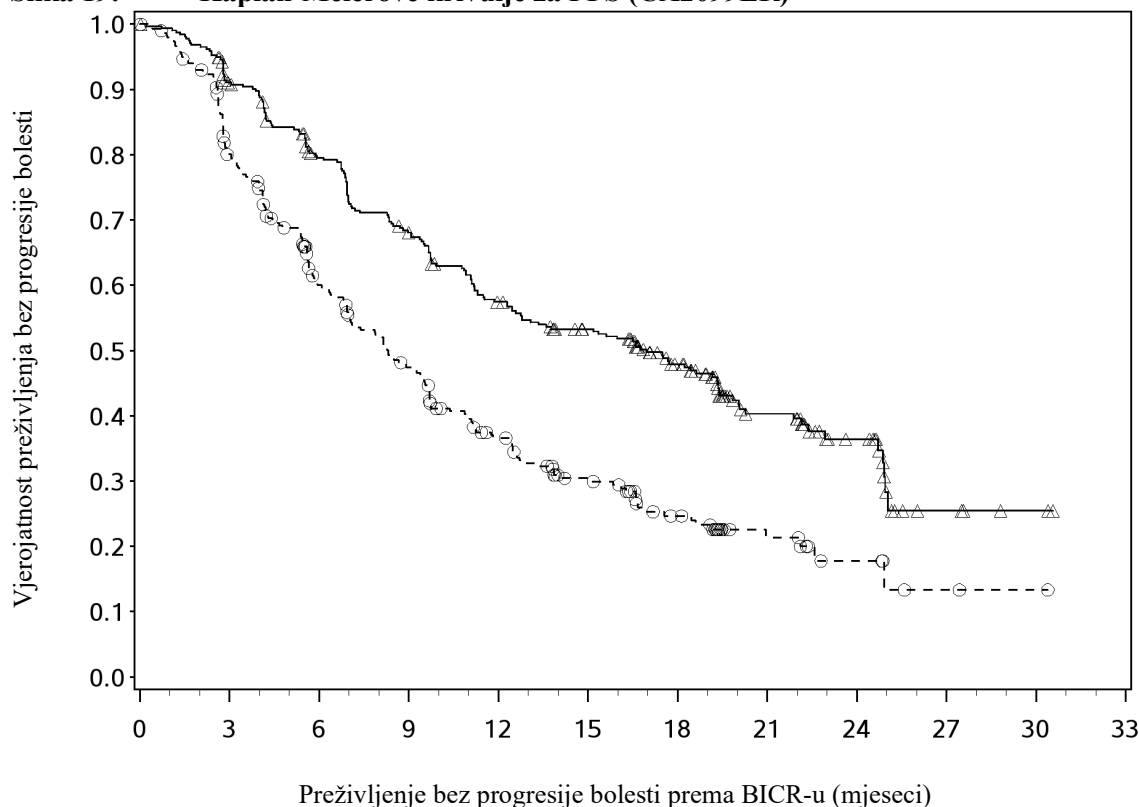
Koristan učinak na PFS u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom u odnosu na skupinu liječenu sunitinibom opažen je neovisno o kategoriji rizika prema IMDC kriterijima. Medijan PFS-a u skupini niskog rizika nije dosegnut uz nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom, dok je u skupini liječenoj sunitinibom iznosio 12,81 mjesec (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medijan

PFS-a u skupini umjerenog rizika iznosio je 17,71 mjesec uz nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom te 8,38 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Medijan PFS-a u skupini visokog rizika iznosio je 12,29 mjeseci uz nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom te 4,21 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Koristan učinak na PFS u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom u odnosu na skupinu liječenu sunitinibom opažen je neovisno o tumorskoj ekspresiji PD-L1. Medijan PFS-a kod tumorske ekspresije PD-L1 $\geq 1\%$ iznosio je 13,08 mjeseci uz nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom te 4,67 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Medijan PFS-a za tumorsku ekspresiju PD-L1 $< 1\%$ iznosio je 19,84 mjeseca uz nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom te 9,26 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Analiza ažuriranih podataka o PFS-u i OS-u provedena je nakon što su svi bolesnici bili praćeni minimalno 16,0 mjeseci, a medijan praćenja iznosio je 23,5 mjeseci (vidjeti Slike 19 i 20). Omjer hazarda za PFS iznosio je 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Omjer hazarda za OS iznosio je 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Analiza ažuriranih podataka za djelotvornost (PFS i OS) u podskupinama prema kategorijama rizika temeljem IMDC kriterija i podskupinama prema razini ekspresije PD-L1 potvrdila je originalne rezultate. U analizi ažuriranih podataka dosegnut je medijan PFS-a u skupini niskog rizika.

Slika 19: Kaplan-Meierove krivulje za PFS (CA2099ER)

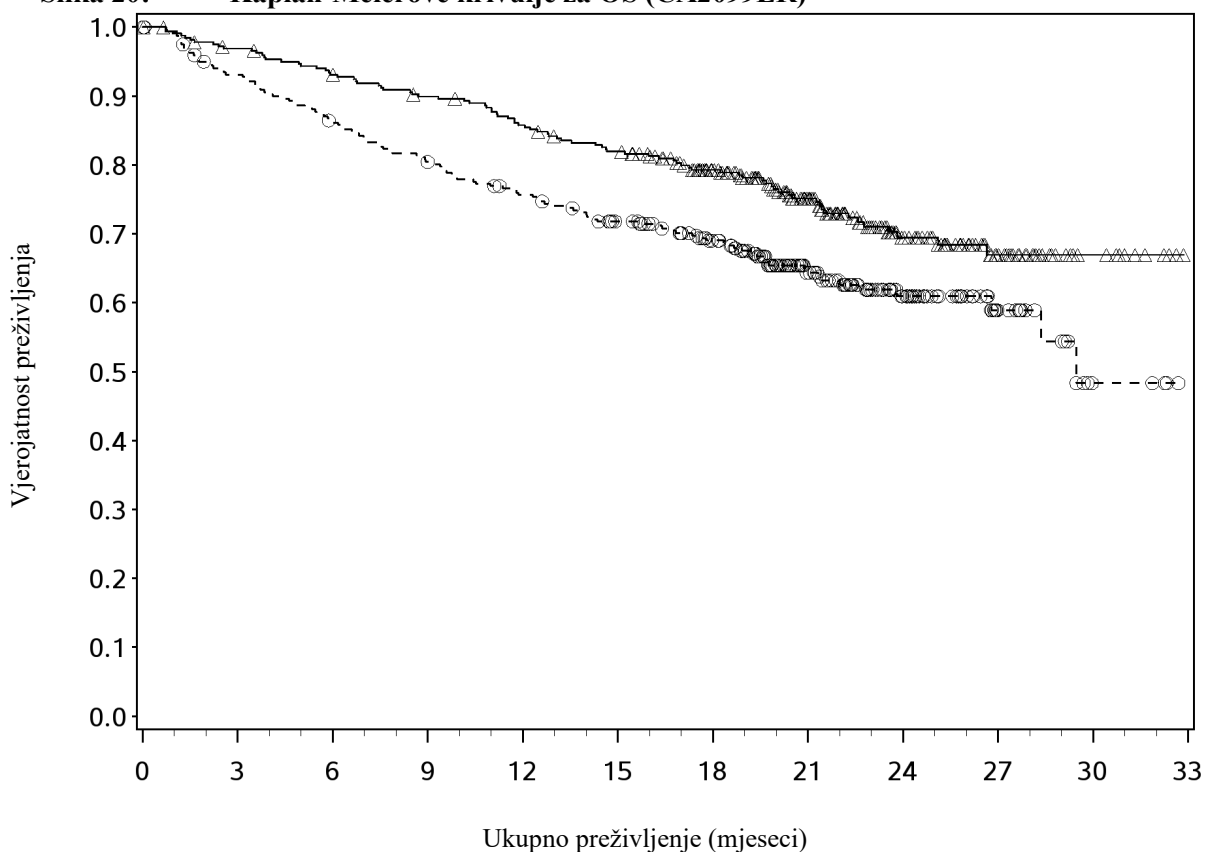


Broj ispitanika pod rizikom

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (dogadaji: 175/323), medijan i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Sunitinib (dogadaji: 206/328), medijan i 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Slika 20: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA2099ER)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (događaji: 86/323), medijan i 95% CI: NP
 ---○--- Sunitinib (događaji: 116/328), medijan i 95% CI: 29,47 (28,35; NP)

Klasični Hodgkinov limfom

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje relapsa ili refraktornog oblika kHL-a nakon ASCT-a ocjenjivale su se u dva multicentrična, otvorena ispitivanja s jednom skupinom bolesnika (CA209205 i CA209039).

Ispitivanje CA209205 je otvoreno ispitivanje nivolumaba faze 2 s većim brojem kohorti i jednom skupinom bolesnika s kHL-om. Ispitivanje je obuhvatilo 243 bolesnika podvrgnuta ASCT-u; kohorta A uključivala je 63 (26%) bolesnika koji prethodno nisu primali brentuksimab vedotin, kohorta B uključivala je 80 (33%) bolesnika koji su primali brentuksimab vedotin nakon neuspjeha ASCT-a, dok je kohorta C uključivala 100 (41%) bolesnika koji su primali brentuksimab vedotin prije i/ili nakon ASCT-a, od kojih su njih 33 (14%) primala brentuksimab vedotin samo prije ASCT-a. Svi su bolesnici primali monoterapiju nivolumabom u dozi od 3 mg/kg, primijenjenoj intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna. Prve ocjene tumora provedene su 9 tjedana nakon početka liječenja, a nastavile su se provoditi sve do progresije bolesti ili prekida liječenja. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je ORR prema ocjeni IRRC-a. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su trajanje odgovora, PFS i OS.

Ispitivanje CA209039 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 1b u kojem se ispitivalo povećavanje doze i veći broj doza nivolumaba, provedeno u bolesnika s relapsom/refraktornim oblikom hematoloških zloćudnih bolesti, uključujući 23 bolesnika s kHL-om liječena monoterapijom nivolumabom u dozi od 3 mg/kg, među kojima je njih 15 prethodno liječeno brentuksimab vedotinom

kao terapijom spasa nakon ASCT-a, slično kao kohorta B u ispitivanju CA209205. Prve ocjene tumora provedene su 4 tjedna nakon početka liječenja, a nastavile su se provoditi sve do progresije bolesti ili prekida liječenja. Ocjene djelotvornosti uključivale su ORR prema ocjeni ispitivača, koji je retrospektivno ocijenio i IRRC, te trajanje odgovora.

Objedinjeni su podaci prikupljeni u 80 bolesnika iz kohorte B u ispitivanju CA209205 te 15 bolesnika iz ispitivanja CA209039 koji su prethodno liječeni brentuksimab vedotinom nakon ASCT-a. Prikazani su i dodatni podaci za 100 bolesnika iz kohorte C u ispitivanju CA209205 koji su primali brentuksimab vedotin prije i/ili poslije ASCT-a. Početne značajke bile su slične u oba ispitivanja i svim kohortama (vidjeti Tablicu 28 u nastavku).

Tablica 28: Početne značajke bolesnika iz kohorte B i kohorte C u ispitivanju CA209205 te bolesnika iz ispitivanja CA209039

	Kohorta B iz ispitivanja CA209205 i bolesnici iz ispitivanja CA209039 (n = 95)	Kohorta B^a iz ispitivanja CA209205 (n = 80)	CA209039 (n = 15)	Kohorta C^b iz ispitivanja CA209205 (n = 100)
Medijan dobi, godine (raspon)	37,0 (18 – 72)	37,0 (18 – 72)	40,0 (24 – 54)	32,0 (19 – 69)
Spol	61 (64%) M / 34 (36%) Ž	51 (64%) M / 29 (36%) Ž	10 (67%) M / 5 (33%) Ž	56 (56%) M 44 (44%) Ž
ECOG status				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 prethodnih linija sistemske terapije	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Prethodna radioterapija	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Prethodni ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Broj godina od posljednje transplantacije do prve doze ispitivane terapije, medijan (min. – maks.)	3,5 (0,2 – 19,0)	3,4 (0,2 – 19,0)	5,6 (0,5 – 15,0)	1,7 (0,2 – 17,0)

^a 18/80 (22,5%) bolesnika iz kohorte B u ispitivanju CA209205 pokazivalo je B-simptome na početku ispitivanja.

^b 25/100 (25%) bolesnika iz kohorte C u ispitivanju CA209205 pokazivalo je B-simptome na početku ispitivanja.

Podatke o djelotvornosti iz oba ispitivanja ocjenjivao je isti IRRC. Rezultati su prikazani u Tablici 29.

Tablica 29: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s relapsom/refraktornim oblikom klasičnog Hodgkinovog limfoma

	Kohorta B^a iz ispitivanja CA209205 i bolesnici iz ispitivanja CA209039 (n = 95/12,0)	Kohorta B^a iz ispitivanja CA209205 (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Broj (n) / minimalno praćenje (mjeseci)			
Objektivni odgovor, n (%); (95% CI)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Potpuna remisija, n (%); (95% CI)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Djelomična remisija, n (%); (95% CI)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Stabilna bolest, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Trajanje odgovora (mjeseci)^b			
Medijan (95% CI)	13,1 (9,5; NP)	13,1 (8,7; NP)	12,0 (1,8; NP)
Raspon	0,0 ⁺ – 23,1 ⁺	0,0 ⁺ – 14,2 ⁺	1,8 – 23,1 ⁺

	Kohorta B ^a iz ispitivanja CA209205 i bolesnici iz ispitivanja CA209039	Kohorta B ^a iz ispitivanja CA209205	CA209039
Broj (n) / minimalno praćenje (mjeseci)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Medijan vremena do odgovora			
Mjeseci (raspon)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Medijan trajanja praćenja			
Mjeseci (raspon)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Preživljenje bez progresije bolesti			
Stopa (95% CI) u 12. mjesecu	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

„⁺⁺⁺“ označava cenzurirano opažanje.

^a Praćenje je bilo u tijeku u vrijeme predaje podataka.

^b Podaci nestabilni zbog ograničenog trajanja odgovora za kohortu B kao posljedice cenzuriranja.

NP = ne može se procijeniti

Ažurirani rezultati za djelotvornost utemeljeni na podacima iz dugoročnijeg praćenja kohorte B (minimalno 68,7 mjeseci) i kohorte C (minimalno 61,9 mjeseci) iz ispitivanja CA209205 prikazani su u Tablici 30.

Tablica 30: Ažurirani podaci o djelotvornosti u bolesnika s relapsom/refraktornim oblikom klasičnog Hodgkinovog limfoma iz dugoročnijeg praćenja u sklopu ispitivanja CA209205

	Kohorta B iz ispitivanja CA209205	Kohorta C iz ispitivanja CA209205
Broj (n) / minimalno praćenje (mjeseci)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^a
Objektivni odgovor, n (%); (95% CI)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Potpuna remisija, n (%); (95% CI)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
Djelomična remisija, n (%); (95% CI)	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
Stabilna bolest, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Trajanje odgovora u svih bolesnika s odgovorom (mjeseci)^b		
Medijan (95% CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Raspon	0,0 ⁺ – 71,0 ⁺	0,0 ⁺ – 59,8 ⁺
Trajanje odgovora kod potpune remisije (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	30,3 (2,4; NP)	26,4 (7,1; NP)
Raspon	0,7 ⁺ – 50,0 ⁺	0,0 ⁺ – 55,7 ⁺
Trajanje odgovora kod djelomične remisije (mjeseci)		
Medijan (95% CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Raspon	0,0 ⁺ – 67,9 ⁺	0,0 ⁺ – 55,9 ⁺
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Medijan trajanja praćenja		
Mjeseci (raspon)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (95% CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Stopa (95% CI) u 12. mjesecu	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Stopa (95% CI) u 24. mjesecu	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Stopa (95% CI) u 60. mjesecu	16 (6; 29)	15 (6; 28)
Ukupno preživljenje		
Medijan	Nije postignut	Nije postignut
Stopa (95% CI) u 12. mjesecu	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Stopa (95% CI) u 24. mjesecu	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Stopa (95% CI) u 60. mjesecu	72 (60; 81)	67 (56; 75)

„⁺⁺⁺“ označava cenzurirano opažanje.

- ^a U bolesnika u kohorti C (n = 33) koji su primali brentuksimab vedotin samo prije ASCT-a ORR je iznosio 73% (95% CI: 55; 87), stopa potpune remisije 21% (95% CI: 9; 39), a stopa djelomične remisije 52% (95% CI: 34; 69). Medijan trajanja odgovora iznosio je 13,5 mjeseci (95% CI: 9,4; 30,9).
- ^b Utvrđeno za ispitnike u potpunoj remisiji ili djelomičnoj remisiji.
- NP = ne može se procijeniti

B-simptomi bili su na početku ispitivanja prisutni u 22% (53/243) bolesnika u ispitivanju CA209205. Liječenje nivolumabom dovelo je do brzog povlačenja B-simptoma u 88,7% (47/53) bolesnika, a medijan vremena do njihova povlačenja iznosio je 1,9 mjeseci.

U *post-hoc* analizi 80 bolesnika iz kohorte B u ispitivanju CA209205, njih 37 nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje brentuksimab vedotinom. Među tih 37 bolesnika, liječenje nivolumabom rezultiralo je ORR-om od 62,2% (23/37). Medijan trajanja odgovora iznosio je 25,6 mjeseci (10,6; 56,5) za 23 bolesnika s odgovorom na nivolumab koja nisu ostvarila odgovor na prethodno liječenje brentuksimab vedotinom.

Planocelularni rak glave i vrata

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje metastatskog ili rekurentnog SCCHN-a ocjenjivale su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209141). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s histološki potvrđenim rekurentnim ili metastatskim SCCHN-om (usne šupljine, ždrijela ili grkljana) stadija III/IV koji nije bio pogodan za lokalnu kurativnu terapiju (kiruršku ili radioterapiju, uz kemoterapiju ili bez nje), koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili unutar 6 mjeseci od liječenja terapijskim protokolom na bazi platine i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Prethodna terapija na bazi platine primjenjivala se kao adjuvantno ili neoadjuvantno liječenje te u uvjetima liječenja primarne, rekurentne ili metastatske bolesti. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu i infekciji humanim papilomavirusom (HPV status). U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću, medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu imunosupresiva, rekurentnim ili metastatskim karcinomom nazofarinksa, planocelularnim karcinomom nepoznate primarne histologije, karcinomom žlijezda slinovnica ili karcinomom neplanocelularne histologije (npr. melanomom sluznice) ili aktivnim metastazama u mozgu te leptomeningealnim metastazama. Bolesnici s liječenim metastazama u mozgu mogli su sudjelovati ako su im se neurološki parametri vratili na početne vrijednosti najmanje 2 tjedna prije uključivanja u ispitivanje te ako su ili prestali primjenjivati kortikosteroide ili su primali stabilnu ili sve manju dozu ekvivalenata prednizona od < 10 mg dnevno.

Ukupno je 361 bolesnik bio randomiziran za primanje nivolumaba u dozi od 3 mg/kg (n = 240) primijenjenog intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna ili terapije prema odabiru ispitivača: cetuksimaba (n = 15) u udarnoj dozi od 400 mg/m², a zatim u dozi od 250 mg/m² tjedno, ili metotreksata (n = 52) u dozi od 40 do 60 mg/m² tjedno, ili docetaksela (n = 54) u dozi od 30 do 40 mg/m² tjedno. Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnom liječenju cetuksimabom. Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Procjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se 9 tjedana nakon randomizacije te svakih 6 tjedana nakon toga. Liječenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač sukladno verziji 1.1 RECIST kriterija bilo je dopušteno u bolesnika koji su primali nivolumab ako je bolesnik ostvarivao kliničku korist i ako je dobro podnosio ispitivani lijek, prema ocjeni ispitivača. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je OS. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS i ORR prema ocjeni ispitivača. Provedene su i dodatne unaprijed specificirane analize podskupina radi ocjenjivanja djelotvornosti kod unaprijed utvrđenih razina tumorske ekspresije PD-L1 od 1%, 5% i 10%.

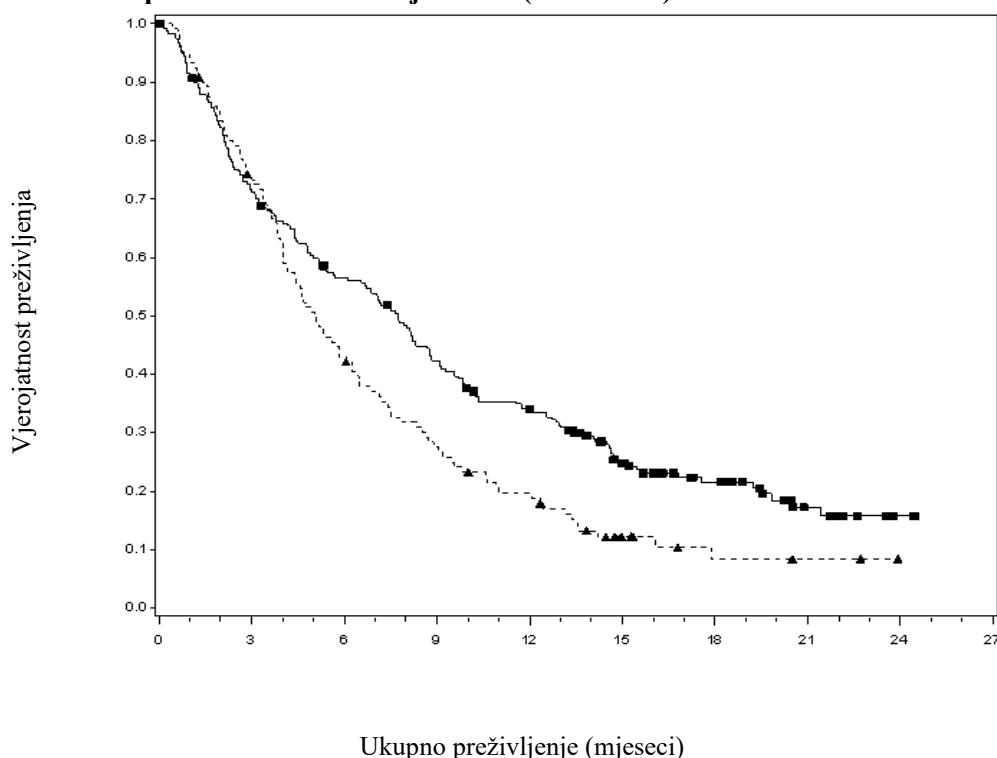
Prije randomizacije sistematično su se prikupljali uzorci tumorskog tkiva uzeti prije početka ispitivanja radi provedbe unaprijed planiranih analiza djelotvornosti s obzirom na tumorsku ekspresiju PD-L1. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se uz pomoć testa *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*

Početne su značajke načelno bile uravnotežene u obje skupine. Medijan dobi iznosio je 60 godina (raspon: 28-83), uz 31% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 5% u dobi od ≥ 75 godina; 83% bolesnika

bili su muškarci, a njih 83% bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (20%) ili 1 (78%); 77% bolesnika bili su bivši/aktivni pušači, 90% ih je imalo bolest stadija IV, 66% ih je imalo dvije ili više lezija; 45% bolesnika prethodno je primilo 1 liniju, 34% bolesnika 2 linije, a 20% bolesnika 3 ili više linija sistemske terapije; 25% bolesnika bilo je pozitivno na HPV-16.

Uz minimalno praćenje od 11,4 mjeseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih za primanje nivolumaba u usporedbi s onima randomiziranim za terapiju prema izboru ispitivača. Kaplan-Meierove krivulje za OS prikazane su na Slici 21. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 31.

Slika 21: Kaplan-Meierove krivulje za OS (CA209141)



Broj ispitanika pod rizikom

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

—■— Nivolumab 3 mg/kg (događaji: 184/240), medijan i 95% CI: 7,72 (5,68; 8,77)

---▲--- Izbor ispitivača (događaji: 105/121), medijan i 95% CI: 5,06 (4,04; 6,24)

Tablica 31: Rezultati za djelotvornost (CA209141)

	Nivolumab (n = 240)	Izbor ispitivača (n = 121)
Ukupno preživljenje		
Događaji	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Omjer hazarda ^a		0,71
(95% CI)		(0,55; 0,90)
p-vrijednost ^b		0,0048
Medijan (95% CI) (mjeseci)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Stopa (95% CI) nakon 18 mjeseci	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	Nivolumab (n = 240)	Izbor ispitivača (n = 121)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Događaji	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Omjer hazarda		0,87
95% CI		(0,69; 1,11)
p-vrijednost		0,2597
Medijan (95% CI) (mjeseci)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potvrđen objektivni odgovor^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Omjer izgleda (95% CI)		2,49 (1,07; 5,82)
Potpun odgovor (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Djelomičan odgovor (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Stabilna bolest (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Medijan vremena do odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Medijan trajanja odgovora		
Mjeseci (raspon)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Dobiveno iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.

^b P-vrijednost dobivena je iz log-rang testa stratificiranog prema prethodnom liječenju cetuksimabom; odgovarajuća razina značajnosti za granicu djelotvornosti prema O'Brien-Flemingovoj metodi iznosi 0,0227.

^c U skupini liječenoj nivolumabom dva bolesnika s potpunim odgovorom i sedam bolesnika s djelomičnim odgovorom imali su tumorsku ekspresiju PD-L1 < 1%.

Mjerljiva razina tumorske ekspresije PD-L1 izmjerena je u 67% bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom i 82% bolesnika u skupini liječenoj prema izboru ispitivača. Razine tumorske ekspresije PD-L1 bile su ujednačene između tih dviju liječenih skupina (nivolumab naspram izbora ispitivača) kod svake od unaprijed određenih razina tumorske ekspresije PD-L1: $\geq 1\%$ (55% naspram 62%), $\geq 5\%$ (34% naspram 43%) ili $\geq 10\%$ (27% naspram 34%).

Bolesnici s tumorskom ekspresijom PD-L1 u svim unaprijed određenim razinama ekspresije u skupini liječenoj nivolumabom imali su veću vjerojatnost poboljšanja preživljenja nego oni liječeni prema izboru ispitivača. Opseg korisnih učinaka na OS bio je dosljedan kod razina tumorske ekspresije PD-L1 od $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ odnosno $\geq 10\%$ (vidjeti Tablicu 32).

Tablica 32: OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1 (CA209141)

Ekspresija PD-L1	Nivolumab		Izbor ispitivača
	OS prema tumorskoj ekspresiji PD-L1		Nestratificirani omjer hazarda (95% CI)
	Broj događaja (broj bolesnika)		
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

U eksploracijskoj *post-hoc* analizi primjenom nevalidiranog testa, analizirane su i ekspresija PD-L1 u tumorskim stanicama i ekspresija PD-L1 u imunološkim stanicama povezanim s tumorom (engl. *tumour-associated immune cell, TAIC*) u odnosu na opseg terapijskog učinka nivolumaba u usporedbi s terapijom prema izboru ispitivača. Ova je analiza pokazala da su korisni učinci liječenja nivolumabom u odnosu na one kod terapije prema izboru ispitivača povezani ne samo s tumorskom ekspresijom PD-L1 nego i s ekspresijom PD-L1 u imunološkim stanicama povezanim s tumorom (vidjeti Tablicu 33). Zbog malog broja bolesnika u podskupinama i eksploracijske naravi ove analize, na temelju tih podataka ne mogu se donijeti konačni zaključci.

Tablica 33: Djelotvornost prema ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama i imunološkim stanicama povezanima s tumorom

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

^a OS i PFS procijenjeni su uz pomoć Kaplan-Meierove metode.

^b Omjer hazarda u svakoj podskupini dobiven je iz Coxova modela proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao jedinu kovarijantu.

^c Interval pouzdanosti za ORR izračunat je Clopper-Pearsonovom metodom.

^d Ekspresija PD-L1+ TAIC u tumorskom mikrookruženju ocijenjena je kvalitativno i okarakterizirana kao „brojna“, „srednja“ i „rijetka“ na temelju ocjene patologa. Kategorije „brojna“ i „srednja“ objedinjene su u skupinu „obilna“.

Bolesnici kojima je prema ocjeni ispitivača primarno sijelo raka bio orofarinks testirani su na HPV (koji se utvrđivao imunohistokemijskim [IHC] testom na p16). Koristan učinak na OS primijećen je neovisno o statusu HPV-a (HPV-pozitivni: HR = 0,63; 95% CI: 0,38; 1,04; HPV-negativni: HR = 0,64; 95% CI: 0,40; 1,03; i HPV status nepoznat: HR = 0,78; 95% CI: 0,55; 1,10).

Ishodi koje su prijavili bolesnici ocijenjeni su uz pomoć upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 i EQ-5D (verzije s 3 razine). Tijekom 15 tjedana praćenja, ishodi koje prijavljuju bolesnici bili su stabilni u bolesnika liječenih nivolumabom, dok su oni kojima je dodijeljena terapija po izboru ispitivača pokazivali značajan pad funkcioniranja (npr. tjelesne funkcije, obavljanja svakodnevnih aktivnosti, društvene funkcije) i zdravstvenog statusa, kao i izraženije simptome (npr. umor, dispneju, gubitak teka, bol, senzorne tegobe, probleme s društvenim kontaktima). Podatke o ishodima koje prijavljuju bolesnici treba interpretirati u kontekstu otvorenog dizajna ispitivanja i stoga uzimati s oprezom.

Liječenje uznapredovalog karcinoma urotelaOtvoreno ispitivanje faze 2 (CA209275)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg kao monoterapije za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom urotela ocjenjivale su se u multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom bolesnika (CA209275).

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su doživjeli progresiju bolesti tijekom ili nakon primjene kemoterapije koja je sadržavala platinu za liječenje uznapredovale ili metastatske bolesti, ili bolesnici koji su doživjeli progresiju bolesti unutar 12 mjeseci od neoadjuvantnog ili adjuvantnog liječenja kemoterapijom koja je uključivala platinu. Bolesnici su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1 te su u ispitivanje uključeni neovisno o tumorskom PD-L1 statusu. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu ili leptomeningealnim metastazama, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva. Nisu bili uključeni ni bolesnici s jetrenim metastazama koji su prethodno primili više od 2 linije kemoterapije.

Djelotvornost lijeka mogla se ocijeniti u ukupno 270 bolesnika koji su primali nivolumab u dozi od 3 mg/kg, primijenjen intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna, i koji su praćeni najmanje 8,3 mjeseca. Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kada bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Prva procjena tumora provedena je 8 tjedana nakon početka liječenja, a nakon toga se provodila svakih 8 tjedana do 48. tjedna te zatim svakih 12 tjedana do progresije bolesti ili prestanka liječenja, ovisno o tome što je nastupilo kasnije. Procjene tumora provodile su se i nakon prestanka liječenja u bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog nekog drugog razloga osim progresije. Liječenje nakon početne progresije koju je utvrdio ispitivač sukladno verziji 1.1 RECIST kriterija bilo je dopušteno ako je bolesnik prema ocjeni ispitivača ostvarivao kliničku korist, nije doživio brzu progresiju bolesti te je dobro podnosio ispitivani lijek. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ORR prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR). Dodatne mjere djelotvornosti uključivale su trajanje odgovora, PFS i OS.

Medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon: 38 - 90), uz 55% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 14% u dobi od ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (86%) i muškarci (78%). Funkcionalni ECOG status na početku ispitivanja iznosio je 0 (54%) ili 1 (46%).

Tablica 34: Rezultati za djelotvornost (CA209275)^a

	Nivolumab (n = 270)
Potvrđen objektivni odgovor	54 (20,0%)
(95% CI)	(15,4; 25,3)
Potpun odgovor (CR)	8 (3,0%)
Djelomičan odgovor (PR)	46 (17,0%)
Stabilna bolest (SD)	60 (22,2%)
Medijan trajanja odgovora^b	
Mjeseci (raspon)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Medijan vremena do odgovora	
Mjeseci (raspon)	1,9 (1,6; 7,2)
Preživljenje bez progresije bolesti	
Događaji (%)	216 (80)
Medijan (95% CI) mjeseci	2,0 (1,9; 2,6)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	26,1 (20,9; 31,5)
Ukupno preživljenje^c	
Događaji (%)	154 (57)
Medijan (95% CI) mjeseci	8,6 (6,05; 11,27)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	41,0 (34,8; 47,1)

	Nivolumab (n = 270)	
	Razina tumorske ekspresije PD-L1	
	< 1%	≥ 1%
Potvrđen objektivni odgovor (95% CI)	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Medijan trajanja odgovora Mjeseci (raspon)	10,4 (3,7; 12,0 ^a)	Nije postignut (1,9 ^a ; 12,0 ^a)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan (95% CI) mjeseci	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Ukupno preživljenje		
Medijan (95% CI) mjeseci	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NP)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

„^a“ označava cenzurirano opažanje.

^a Medijan praćenja 11,5 mjeseci.

^b Podaci nestabilni zbog ograničenog trajanja odgovora.

^c Uključena su 4 smrtna slučaja povezana s lijekom: 1 pneumonitis, 1 akutno zatajenje disanja, 1 zatajenje disanja i 1 zatajenje kardiovaskularnog sustava.

NP = ne može se procijeniti

Rezultati *post-hoc* eksploracijske analize ukazuju na to da u bolesnika s niskom (npr. < 1%) do nepostojećom razinom tumorske ekspresije PD-L1 na klinički ishod mogu utjecati druge značajke bolesnika (npr. jetrene metastaze, visceralne metastaze, početna koncentracija hemoglobina < 10 g/dl te funkcionalni ECOG status 1).

Otvoreno ispitivanje faze 1/2 (CA209032)

Ispitivanje CA209032 bilo je otvoreno ispitivanje faze 1/2 s većim brojem kohorti, koje je uključivalo kohortu od 78 bolesnika (uključujući 18 ispitanika koji su prema planu prešli na liječenje kombinacijom nivolumaba u dozi od 3 mg/kg i ipilimumaba u dozi od 1 mg/kg), čiji su uključni kriteriji bili slični onima u ispitivanju CA209275, te koji su zbog karcinoma urotela liječeni monoterapijom nivolumabom u dozi od 3 mg/kg. Nakon praćenja od najmanje 9 mjeseci potvrđeni ORR prema ocjeni ispitivača iznosio je 24,4% (95% CI: 15,3; 35,4). Medijan trajanja odgovora nije postignut (raspon: 4,4 - 16,6^a mjeseci). Medijan OS-a iznosio je 9,7 mjeseci (95% CI: 7,26; 16,16), dok su procijenjene stope OS-a iznosile 69,2% (CI: 57,7; 78,2) nakon 6 mjeseci te 45,6% (CI: 34,2; 56,3) nakon 12 mjeseci.

Adjuvantno liječenje karcinoma urotela

Randomizirano ispitivanje faze 3 adjuvantne primjene nivolumaba naspram placeba (CA209274)

Sigurnost i djelotvornost monoterapije nivolumabom za adjuvantno liječenje karcinoma urotela ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209274). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) koji su bili podvrgnuti radikalnoj resekciji mišićnoinvazivnog karcinoma urotela (MIUC) s ishodištem u mokraćnom mjehuru ili gornjem dijelu mokraćnog sustava (bubrežna nakapnica ili mokraćovod) te imali visok rizik od recidiva bolesti. Patološki stadiji MIUC-a prema kojima su se definirali visokorizični bolesnici bili su ypT2-ypT4a ili ypN⁺ za odrasle bolesnike koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju cisplatinom, odnosno pT3-pT4a ili pN⁺ za odrasle bolesnike koji nisu primili neoadjuvantnu kemoterapiju cisplatinom i koji nisu bili pogodni za adjuvantnu kemoterapiju cisplatinom ili su je odbili. Bolesnici su se uključivali u ispitivanje neovisno o tumorskom PD-L1 statusu, a imali su funkcionalni ECOG status 0 ili 1 (funkcionalni ECOG status 2 bio je dopušten kod bolesnika koji su bili nepogodni za neoadjuvantnu kemoterapiju cisplatinom). Ekspresija PD-L1 u tumorskim stanicama određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. U ispitivanje nisu bili uključeni

bolesnici s aktivnom, potvrđenom ili suspektom autoimunom bolešću, bolesnici koji su primili bilo kakvu kemoterapiju, radioterapiju, biološke lijekove za rak, intravezikalnu terapiju ili eksperimentalnu terapiju unutar 28 dana od prve primjene ispitivanog liječenja.

Ukupno je 709 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg (n = 353) svaka 2 tjedna ili placebo (n = 356) svaka 2 tjedna do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti tijekom razdoblja liječenja od najviše 1 godine. Od tih su bolesnika njih 282 imala ekspresiju PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$: 140 u skupini koja je primala nivolumab i 142 u skupini koja je primala placebo. Randomizacija je bila stratificirana prema patološkom statusu limfnih čvorova (N+ naspram N0/x uz < 10 odstranjenih limfnih čvorova naspram N0 uz ≥ 10 odstranjenih limfnih čvorova), ekspresiji PD-L1 u tumorskim stanicama ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ / neodređeno) i primjeni neoadjuvantne kemoterapije cisplatinom. Oslikavanje tumora moralo se provoditi svakih 12 tjedana od datuma primjene prve doze do 96. tjedna, zatim svakih 16 tjedana od 96. do 160. tjedna te nakon toga svaka 24 tjedna do recidiva bolesti izvan urotelnog trakta ili prekida liječenja (ovisno o tome što je nastupilo kasnije), odnosno maksimalno 5 godina. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) u svih randomiziranih bolesnika i DFS u randomiziranih bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$. DFS se definirao kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog dokumentiranog recidiva bolesti prema ocjeni ispitivača (lokalni u urotelnom traktu, lokalni izvan urotelnog trakta ili udaljen) ili smrti (zbog bilo kojeg uzroka), ovisno o tome što je nastupilo prvo. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje (OS).

Početne značajke u načelu su bile ujednačene između liječenih skupina. U bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ medijan dobi iznosio je 66 godina (raspon: 34 – 92 godine), 76% bolesnika bili su muškarci, a 76% bijelci. Osamdeset i dva posto (82%) imalo je mišićnoinvazivni rak mokraćnog mjehura (MIBC), 18% karcinom urotela gornjeg dijela mokraćnog sustava (engl. *upper tract urothelial carcinoma*, UTUC) (bubrežna nakapnica i mokraćovod), 42% bolesnika primilo je prethodno neoadjuvantno liječenje cisplatinom, 45% bolesnika imalo je zahvaćene limfne čvorove (N+) pri radikalnoj resekciji, bolesnici su imali funkcionalni ECOG status 0 (61%), 1 (37%) ili 2 (2%), a 7% bolesnika imalo je vrijednost hemoglobina < 10 g/dl.

U trenutku provedbe primarne unaprijed specificirane interim analize u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (uz minimalno praćenje od 6,3 mjeseca i medijan praćenja od 22,1 mjeseca u skupini koja je primala nivolumab) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Medijan DFS-a prema ocjeni ispitivača uz nivolumab nije dosegnut (95% CI: 21,19; ND), dok je uz placebo iznosio 8,41 mjesec (95% CI: 5,59; 21,19), HR 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-vrijednost = 0,0005. Primarna analiza DFS-a uključivala je cenzuriranje za novo protutumorsko liječenje. Rezultati za DFS bili su dosljedni uz cenzuriranje za novo protutumorsko liječenje i bez takvog cenzuriranja.

Poboljšanje DFS-a potvrđeno je u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka za DFS provedenoj u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (uz minimalno praćenje od 11,4 mjeseca i medijan praćenja od 25,5 mjeseci u skupini koja je primala nivolumab). Rezultati za djelotvornost iz te deskriptivne analize ažuriranih podataka prikazani su u Tablici 35 i na Slici 22.

Tablica 35: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209274)

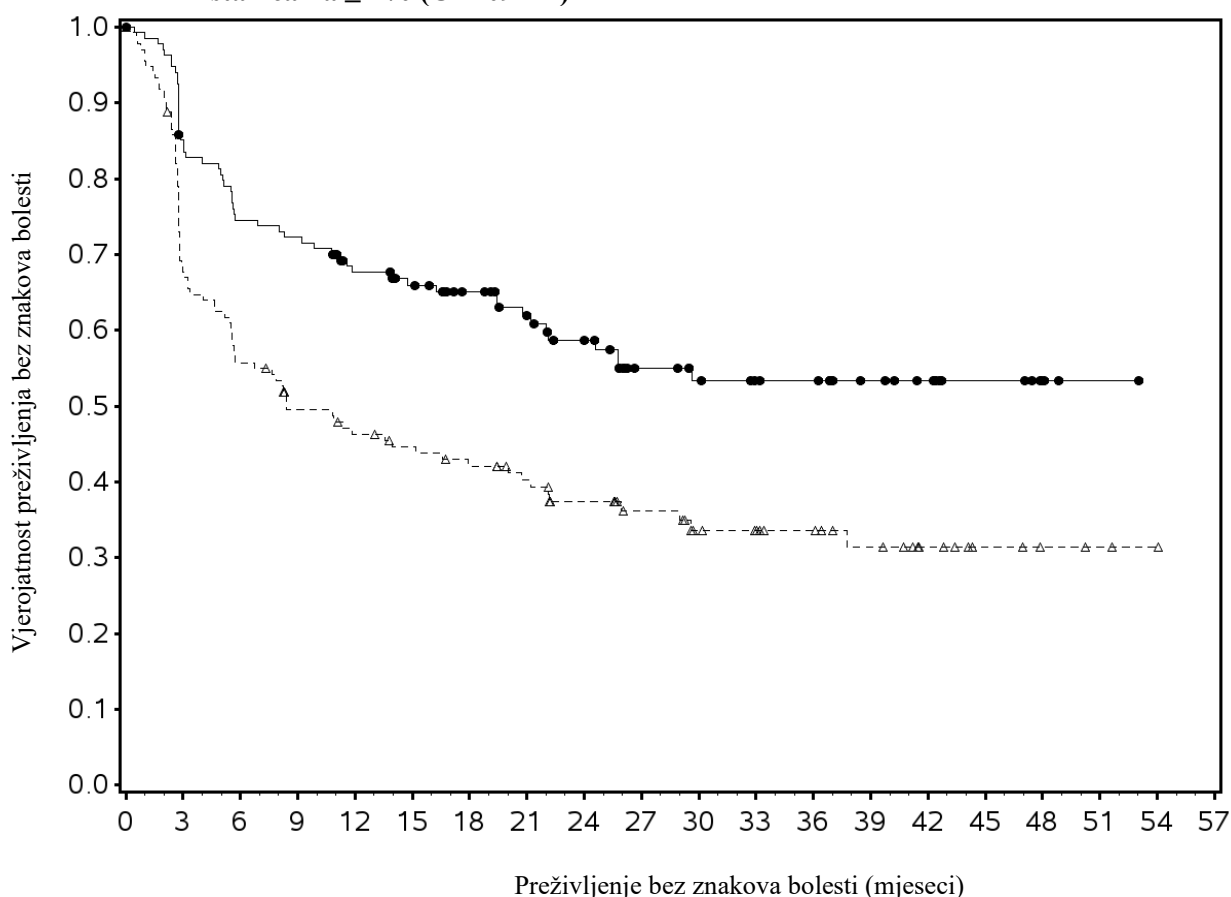
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Preživljenje bez znakova bolesti	Minimalno praćenje od 11,4 mjeseca	
Događaji (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Omjer hazarda (95% CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^b	ND (22,11; NP)	8,41 (5,59; 20,04)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

ND: nije dosegnuto, NP: ne može se procijeniti.

^a Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda odnosi se na nivolumab u odnosu na placebo.

^b Na temelju procjena prema Kaplan Meieru.

Slika 22: Kaplan-Meierove krivulje za DFS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209274)



Broj ispitanika pod rizikom

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (događaji: 85/142), medijan i 95% CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— Nivolumab (događaji: 56/140), medijan i 95% CI: ND (22,11; NP)

Minimalno praćenje od 11,4 mjeseca

Unaprijed specificirane deskriptivne eksploracijske analize podskupina provedene su u bolesnika na temelju prethodnog neoadjuvantnog liječenja cisplatinom.

U podskupini bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ koji su prethodno primili neoadjuvantno liječenje cisplatinom ($n = 118$), HR za DFS iznosio je 0,37 (95% CI: 0,22; 0,64), pri čemu medijan DFS-a u skupini koja je primala nivolumab nije dosegnut, dok je u skupini koja je primala placebo iznosio 8,41 mjesec. U podskupini bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ koji prethodno nisu primili neoadjuvantno liječenje cisplatinom ($n = 164$) HR za DFS iznosio je 0,69 (95% CI: 0,44; 1,08), pri čemu je medijan DFS-a u skupini koja je primala nivolumab iznosio 29,67 mjeseci, dok je u skupini koja je primala placebo iznosio 11,37 mjeseci.

Kolorektalni karcinom pozitivan na dMMR ili MSI-H

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg za liječenje bolesnika s metastatskim CRC-om pozitivnim na dMMR ili MSI-H ispitivale su se u multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom bolesnika (CA209142). U ispitivanje su bili uključeni bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s lokalno utvrđenim statusom dMMR ili MSI-H kojima je bolest uznapredovala tijekom ili nakon prethodne terapije fluoropirimidinom i oksaliplatinom ili irinotekanom odnosno koji nisu podnosili takvu terapiju. Bolesnicima koji su posljednju prethodnu terapiju primili u adjuvantnim uvjetima bolest je morala uznapredovati tijekom ili unutar 6 mjeseci nakon završetka adjuvantne kemoterapije. Bolesnici su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1, a uključivali su se u ispitivanje neovisno o statusu tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva.

Ukupno je 119 bolesnika bilo liječeno nivolumabom u dozi od 3 mg/kg primijenjenim intravenski tijekom 60 minuta u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg primijenjenim intravenski tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna za prve 4 doze, nakon čega je slijedila monoterapija nivolumabom u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna. Liječenje se nastavilo sve dok je bila primjetna klinička korist ili do trenutka kad bolesnik više nije mogao podnositi liječenje. Tumorske ocjene prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prva 24 tjedna, a zatim svakih 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bio je ORR prema ocjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda bile su ORR i stopa kontrole bolesti prema ocjeni zasljepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR). Analiza ORR-a uključivala je trajanje odgovora i vrijeme do odgovora. Eksploracijske mjere ishoda uključivale su PFS i OS.

Medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 21 - 88), uz 32% bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i 9% u dobi od ≥ 75 godina; 59% ispitanika bili su muškarci, a 92% bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45%) ili 1 (55%), 25% bolesnika imalo je mutaciju gena *BRAF*, 37% mutaciju gena *KRAS*, dok kod njih 12% mutacijski status nije bio poznat. Od 119 liječenih bolesnika, njih 109 prethodno je primalo kemoterapiju na bazi fluoropirimidina za metastatsku bolest, a njih 9 u adjuvantnim uvjetima. Prije uključivanja u ispitivanje, 118 od 119 (99%) liječenih bolesnika primalo je fluorouracil, njih 111 (93%) primalo je oksaliplatin, a 87 (73%) bolesnika primalo je irinotekan u sklopu prethodnih terapija; 82 (69%) bolesnika prethodno su liječena fluoropirimidinom, oksaliplatinom i irinotekanom. Dvadeset i tri posto (23%) bolesnika prethodno je primilo 1 terapiju, njih 36% prethodno je primilo 2 terapije, 24% bolesnika prethodno je primilo 3 terapije, dok je 16% bolesnika prethodno primilo 4 ili više terapija; 29% bolesnika prethodno je liječeno inhibitorom EGFR-a.

Rezultati za djelotvornost (minimalno praćenje od 46,9 mjeseci; medijan praćenja od 51,1 mjeseca) prikazani su u Tablici 36.

Tablica 36: Rezultati za djelotvornost (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potvrđen objektivni odgovor, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Potpuni odgovor, n (%)	15 (12,6)
Djelomičan odgovor, n (%)	62 (52,1)
Stabilna bolest, n (%)	25 (21,0)
Trajanje odgovora	
Medijan (raspon) u mjesecima	ND (1,4; 58,0+)
Medijan vremena do odgovora	
Mjeseci (raspon)	2,8 (1,1; 37,1)

* prema ocjeni ispitivača

,,+“ označava cenzurirano opažanje.

ND = nije dosegnuto

ORR prema ocjeni BICR-a iznosio je 61,3% (95% CI: 52,0; 70,1), uključujući stopu potpunog odgovora od 20,2% (95% CI: 13,4; 28,5), stopu djelomičnog odgovora od 41,2% (95% CI: 32,2; 50,6) i stabilnu bolest prijavljenu u 22,7% bolesnika. Ocjene BICR-a načelno su bile u skladu s ocjenom ispitivača. Potvrđeni odgovori opaženi su neovisno o statusu mutacije gena *BRAF* ili *KRAS* i razinama tumorske ekspresije PD-L1.

Od 119 bolesnika, njih 11 (9,2%) bilo je u dobi od ≥ 75 godina. ORR prema ocjeni ispitivača među bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina iznosio je 45,5% (95% CI: 16,7; 76,6).

Planocelularni karcinom jednjaka

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u monoterapiji u prethodno liječenih bolesnika (ONO-4538-24/ CA209473)

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 240 mg kao monoterapije za liječenje neresektabilnog uznapredovalog, rekurentnog ili metastatskog planocelularnog karcinoma jednjaka (OSCC) ocjenjivale su se u randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ONO-4538-24/CA209473). U ispitivanju su sudjelovali odrasli bolesnici (u dobi od 20 ili više godina) koji su bili refraktorni na najmanje jedan kombinirani protokol na bazi fluoropirimidina i platine ili koji takav protokol nisu podnosili, a uključivali su se neovisno o razini tumorske ekspresije PD-L1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici refraktorni na liječenje taksanima ili oni koji takvo liječenje nisu podnosili, bolesnici s metastazama u mozgu koje su bile simptomatske ili su zahtijevale liječenje, bolesnici s aktivnom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva ni bolesnici s primjetnom invazijom tumora u organe susjedne jednjaku (npr. aortu ili dišni sustav).

Ukupno je 419 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg intravenski tijekom 30 minuta svaka 2 tjedna (n = 210) ili kemoterapije na bazi taksana prema izboru ispitivača: docetaksela (n = 65) u dozi od 75 mg/m² intravenski svaka 3 tjedna ili paklitaksela (n = 144) u dozi od 100 mg/m² intravenski jedanput na tjedan tijekom 6 tjedana, nakon čega je uslijedila pauza od tjedan dana. Randomizacija je bila stratificirana prema geografskoj lokaciji (Japan naspram ostatka svijeta), broju organa zahvaćenih metastazama (≤ 1 naspram ≥ 2) i tumorskoj ekspresiji PD-L1 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ ili neutvrđeno). Liječenje se nastavilo do progresije bolesti prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Tumorske ocjene provodile su se svakih 6 tjedana tijekom prvih godinu dana, a zatim svakih 12 tjedana. Liječenje nakon prvobitne progresije bolesti prema ocjeni ispitivača bilo je dopušteno u bolesnika liječenih nivolumabom u kojih bolest nije brzo progredirala, koji su ostvarivali korist prema ocjeni ispitivača, koji su podnosili liječenje i imali stabilan funkcionalni status te u kojih liječenje nakon progresije ne bi odgodilo neminovnu intervenciju radi sprječavanja ozbiljnih komplikacija povezanih s progresijom bolesti (npr. metastaze u mozgu). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je OS. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ORR i PFS prema ocjeni ispitivača.

Provedene su dodatne analize unaprijed specificiranih podskupina radi ocjene djelotvornosti prema tumorskoj ekspresiji PD-L1, uz unaprijed definiranu razinu od 1%. Tumorska ekspresija PD-L1 određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Početne su značajke načelno bile uravnotežene između dviju skupina. Medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon: 33 - 87), 53% bolesnika imalo je ≥ 65 godina, dok je njih 10% imalo ≥ 75 godina, 87% ispitanika činili su muškarci, 96% bili su Azijci, a 4% bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (50%) ili 1 (50%).

Uz minimalno praćenje od 17,6 mjeseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u odnosu na one koji su primali kemoterapiju na bazi taksana prema izboru ispitivača. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 37 i na Slici 23.

Smrt tijekom prvih 2,5 mjeseci zabilježena je kod većeg udjela bolesnika u skupini liječenoj nivolumabom (32/210, 15,2%) nego u onoj koja je primala kemoterapiju (15/209, 7,2%). Nisu utvrđeni specifični faktori povezani s ranim nastupom smrti.

Tablica 37: Rezultati za djelotvornost (ONO-4538-24/CA209473)

	Nivolumab (n = 210)	Kemoterapija prema izboru ispitivača (n = 209)
Ukupno preživljenje^a		
Događaji	160 (76%)	173 (83%)
Omjer hazarda (95% CI) ^b		0,77 (0,62; 0,96)
p-vrijednost ^c		0,0189
Medijan (95% CI) (mjeseci)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Stopa objektivnog odgovora^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Potpun odgovor	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Djelomičan odgovor	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabilna bolest	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Medijan trajanja odgovora (95% CI) (mjeseci)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Preživljenje bez progresije bolesti^a		
Događaji	187 (89%)	176 (84%)
Medijan (95% CI) (mjeseci)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Omjer hazarda (95% CI) ^b		1,1 (0,9; 1,3)

^a Na temelju analize podataka prikupljenih u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT).

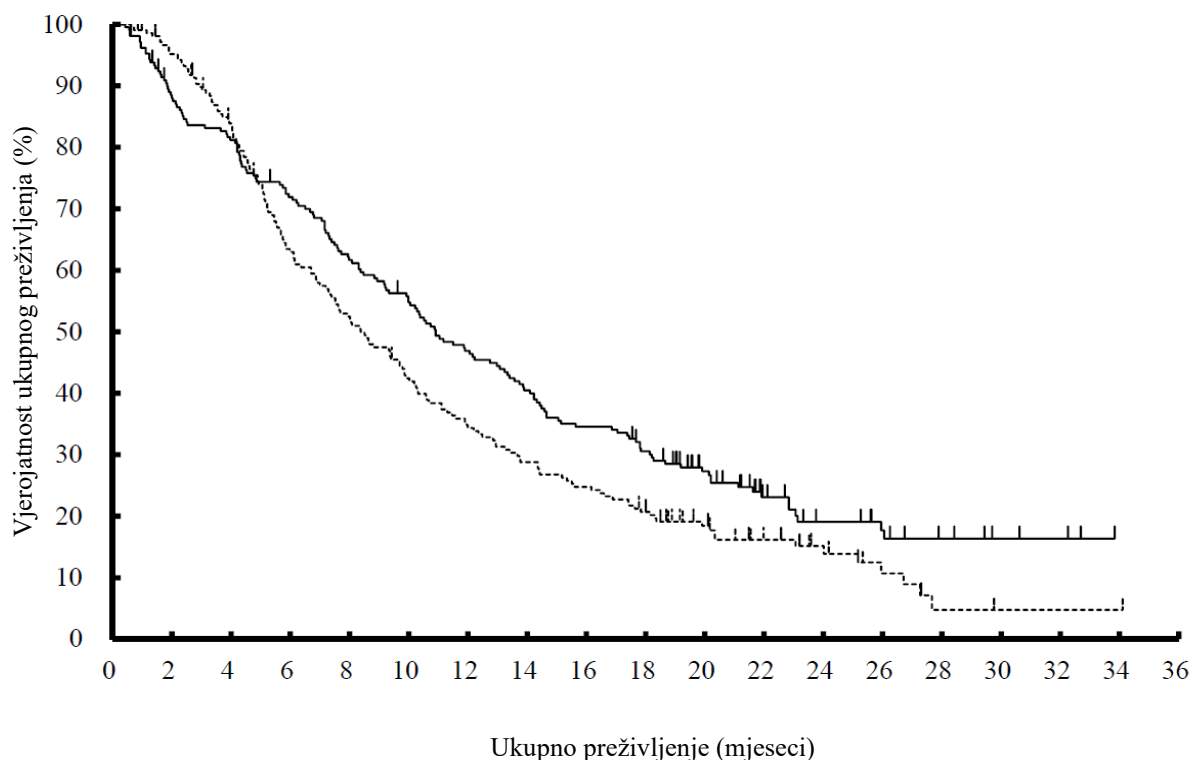
^b Na temelju stratificiranog modela proporcionalnih hazarda.

^c Na temelju stratificiranog log-rang testa.

^d Na temelju analize podataka prikupljenih u bolesnika u kojih se mogao ocijeniti odgovor (engl. *response evaluable set*, RES), n=171 u skupini liječenoj nivolumabom i n=158 u skupini liječenoj kemoterapijom prema izboru ispitivača.

^e Nije značajno, p-vrijednost: 0,6323.

Slika 23: Kaplan-Meierove krivulje za OS (ONO-4538-24/CA209473)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab

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

Kemoterapija prema izboru ispitivača

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

———— Nivolumab - - - - - Kemoterapija prema izboru ispitivača

Od 419 bolesnika, njih 48% imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 \geq 1%. Preostalih 52% bolesnika imalo je tumorsku ekspresiju PD-L1 $<$ 1%. Omjer hazarda (HR) za OS u podskupini s tumorom pozitivnim na PD-L1 iznosio je 0,69 (95% CI: 0,51; 0,94), uz medijan preživljenja od 10,9 mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom i 8,1 mjesec u onoj koja je primala kemoterapiju na bazi taksana prema izboru ispitivača. U podskupini bolesnika s OSCC-om čiji je tumor bio negativan na PD-L1 omjer hazarda (HR) za OS iznosio je 0,84 (95% CI: 0,62; 1,14), uz medijan preživljenja od 10,9 mjeseci u skupini liječenoj nivolumabom i 9,3 mjeseca u onoj koja je primala kemoterapiju.

Randomizirano ispitivanje faze 3 nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom naspram kemoterapije te nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom naspram kemoterapije u prvoj liniji liječenja (CA209648)
 Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom i nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom ocjenjivale su se u randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom, otvorenom ispitivanju (CA209648). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici (u dobi od 18 ili više godina) s prethodno neliječenim, neresektabilnim, uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim OSCC-om. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o PD-L1 statusu tumora, a ekspresija PD-L1 u tumorskim stanicama određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Bolesnici su morali imati planocelularni ili adenoplanocelularni karcinom jednjaka koji nije pogodan za kemoradioterapiju i/ili kirurški zahvat. Prethodna adjuvantna, neoadjuvantna ili definitivna kemoterapija, radioterapija ili kemoradioterapija bile su dopuštene ako su primijenjene u sklopu protokola s namjerom izlječenja prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici s početnim funkcionalnim statusom \geq 2, anamnezom postojećih metastaza u mozgu, aktivnom autoimunom bolešću, bolesnici koji su primali sistemske kortikosteroide ili imunosupresive ili bolesnici s visokim rizikom od krvarenja ili fistule zbog vidljive invazije tumora u organe u neposrednoj blizini tumora jednjaka nisu bili uključeni u ispitivanje. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu ekspresije PD-L1 u tumorskim stanicama (\geq 1%

naspram < 1% ili neodređeno), geografskoj regiji (Istočna Azija naspram ostatka Azije naspram ostatka svijeta), funkcionalnom ECOG statusu (0 naspram 1) i broju organa zahvaćenih metastazama (≤ 1 naspram ≥ 2).

Ukupno je 970 bolesnika bilo randomizirano za primanje nivolumaba u kombinaciji s ipilimumabom ($n = 325$), nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom ($n = 321$) ili kemoterapije ($n = 324$). Od tih je bolesnika njih 473 imalo ekspresiju PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$: 158 u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom, 158 u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te 157 u skupini koja je primala kemoterapiju. Bolesnici u skupini koja je primala nivolumab i ipilimumab primali su nivolumab u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana, a bolesnici u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom primali su nivolumab u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna 1. i 15. dana, fluorouracil u dozi od 800 mg/m² na dan intravenski od 1. do 5. dana (tijekom 5 dana) te cisplatin u dozi od 80 mg/m² intravenski 1. dana (4-tjednog ciklusa). Bolesnici u skupini koja je primala kemoterapiju primali su fluorouracil u dozi od 800 mg/m² na dan intravenski od 1. do 5. dana (tijekom 5 dana) te cisplatin u dozi od 80 mg/m² intravenski 1. dana (4-tjednog ciklusa). Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca. Bolesnici u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom koji su prekinuli liječenje kombiniranom terapijom zbog nuspojave pripisane ipilimumabu mogli su nastaviti primati nivolumab u monoterapiji. Bolesnici u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod kojih je prekinuto liječenje fluorouracilom i/ili cisplatinom mogli su nastaviti primati druge sastavnice protokola liječenja.

Početne značajke u načelu su bile ujednačene između liječenih skupina. U bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 26 - 85 godina), 8,2% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina, 81,8% bili su muškarci, 73,1% Azijci, a 23,3% bijelci. Bolesnici su imali histološku potvrdu planocelularnog karcinoma (98,9%) ili adenoplanocelularnog karcinoma (1,1%) jednaka. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (45,2%) ili 1 (54,8%).

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom naspram kemoterapije

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS (prema ocjeni BICR-a) i OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$. Sekundarne mjere ishoda prema unaprijed specificiranom hijerarhijskom testiranju uključivale su OS, PFS (prema ocjeni BICR-a) i ORR (prema ocjeni BICR-a) u svih randomiziranih bolesnika. Procjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se svakih 6 tjedana do 48. tjedna, uključujući i taj tjedan, a nakon toga svakih 12 tjedana.

U trenutku provedbe primarne unaprijed specificirane analize, uz minimalno praćenje od 13,1 mjeseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 38.

Tablica 38: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterapija ^a (n = 157)
Ukupno preživljenje		
Događaji	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Omjer hazarda (98,6% CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-vrijednost ^c		0,0010
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterapija^a (n = 157)
Preživljenje bez progresije bolesti^c		
Događaji	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Omjer hazarda (98,5% CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-vrijednost ^c		0,8958
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Stopa ukupnog odgovora, n (%)^e		
(95% CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Potpun odgovor	28 (17,7)	8 (5,1)
Djelomičan odgovor	28 (17,7)	23 (14,6)
Trajanje odgovora^e		
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Raspon	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracil i cisplatin.

^b Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^c Na temelju stratificiranog dvostranog log-rang testa.

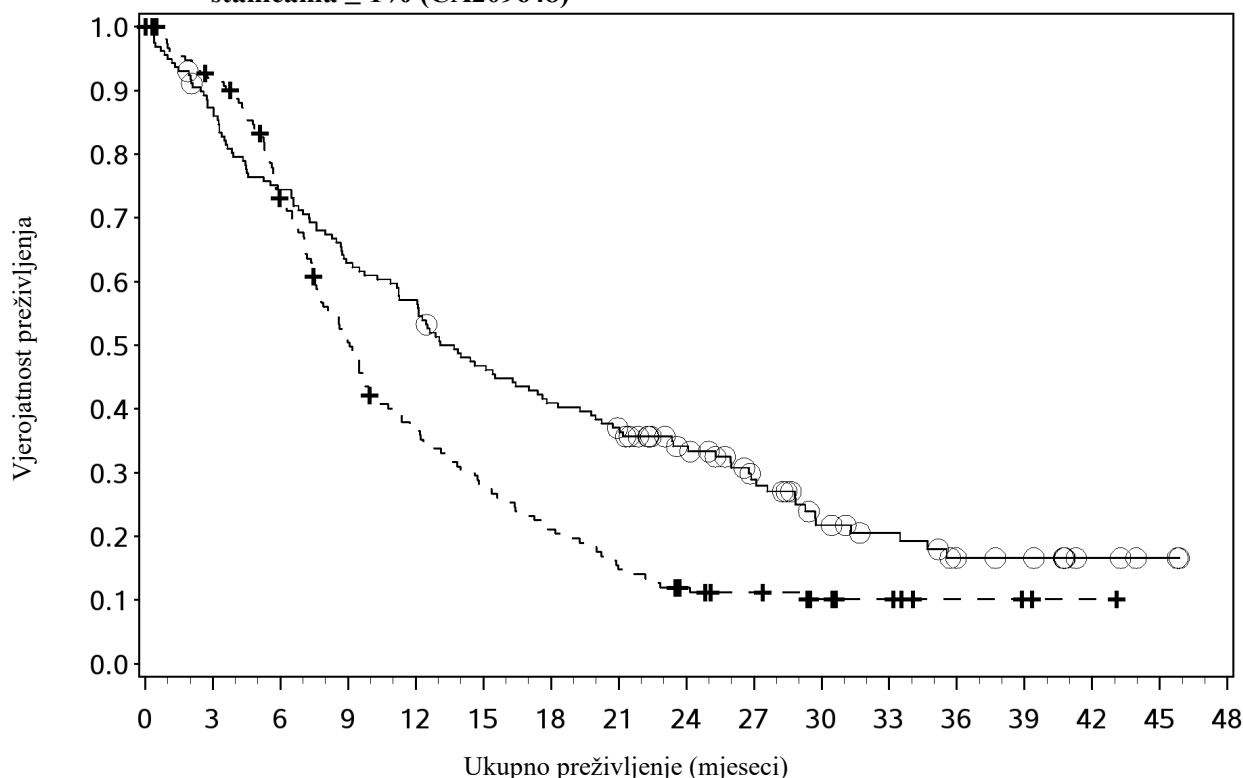
^d Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

^e Prema ocjeni BICR-a.

Poboljšanja OS-a opažena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 20 mjeseci bila su u skladu s onima zabilježenima u primarnoj analizi. Medijan OS-a iznosio je 13,70 mjeseci (95% CI: 11,24; 17,41) uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom naspram 9,07 mjeseci (95% CI: 7,69; 10,02) uz kemoterapiju (HR = 0,63; 95% CI: 0,49; 0,82). Medijan PFS-a iznosio je 4,04 mjeseca (95% CI: 2,40; 4,93) uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom naspram 4,44 mjeseca (95% CI: 2,89; 5,82) uz kemoterapiju (HR = 1,02; 95% CI: 0,77; 1,34). ORR je iznosio 35,4% (95% CI: 28,0; 43,4) uz nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom naspram 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) uz kemoterapiju.

Kaplan-Meierove krivulje za OS nakon minimalnog praćenja od 20 mjeseci prikazane su na Slici 24.

Slika 24: Kaplan-Meierove krivulje za OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209648)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterapija

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (događaji: 119/158), medijan i 95% CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Kemoterapija (događaji: 130/157), medijan i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Utemeljeno na podacima prikupljenima do: 23. kolovoza 2021., minimalno praćenje od 20 mjeseci

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram kemoterapije

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS (prema ocjeni BICR-a) i OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$. Sekundarne mjere ishoda prema unaprijed specificiranom hijerarhijskom testiranju uključivale su OS, PFS (prema ocjeni BICR-a) i ORR (prema ocjeni BICR-a) u svih randomiziranih bolesnika. Procjene tumora prema verziji 1.1 RECIST kriterija provodile su se svakih 6 tjedana do 48. tjedna (uključujući i taj tjedan), a nakon toga svakih 12 tjedana.

U trenutku provedbe primarne unaprijed specificirane analize, uz minimalno praćenje od 12,9 mjeseci, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 39.

Tablica 39: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + kemoterapija (n = 158)	kemoterapija^a (n = 157)
Ukupno preživljenje		
Događaji	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Omjer hazarda (99,5% CI) ^b		0,54 (0,37; 0,80)
p-vrijednost ^c		< 0,0001
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Preživljenje bez progresije bolesti^e		
Događaji	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Omjer hazarda (98,5% CI) ^b		0,65 (0,46; 0,92)
p-vrijednost ^c		0,0023
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Stopa ukupnog odgovora, n (%)^e		
(95% CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Potpun odgovor	26 (16,5)	8 (5,1)
Djelomičan odgovor	58 (36,7)	23 (14,6)
Trajanje odgovora^e		
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Raspon	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracil i cisplatin.

^b Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^c Na temelju stratificiranog dvostranog log-rang testa.

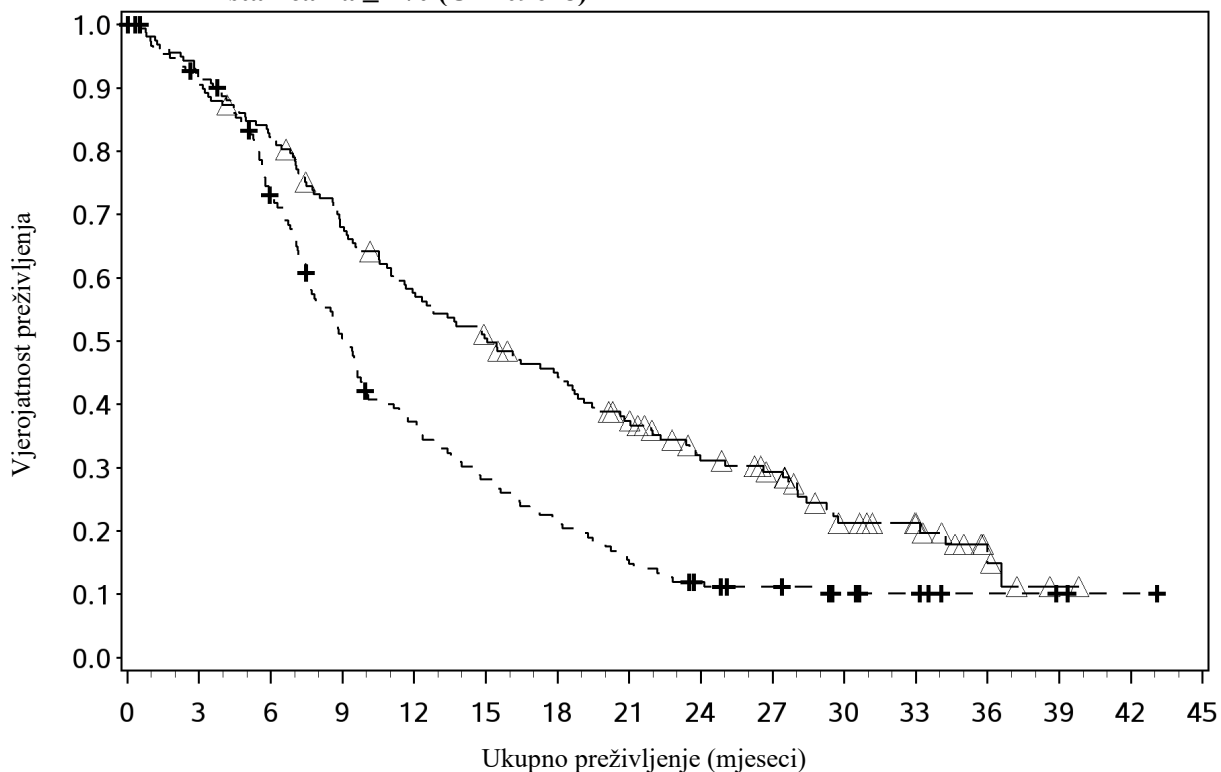
^d Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

^e Prema ocjeni BICR-a.

Poboljšanja OS-a opažena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 20 mjeseci bila su u skladu s onima zabilježenima u primarnoj analizi. Medijan OS-a iznosio je 15,05 mjeseci (95% CI: 11,93; 18,63) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram 9,07 mjeseci (95% CI: 7,69; 10,02) uz kemoterapiju (HR = 0,59; 95% CI: 0,46; 0,76). Medijan PFS-a iznosio je 6,93 mjeseca (95% CI: 5,68; 8,35) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram 4,44 mjeseca (95% CI: 2,89; 5,82) uz kemoterapiju (HR = 0,66; 95% CI: 0,50; 0,87). ORR je iznosio 53,2% (95% CI: 45,1; 61,1) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom naspram 19,7% (95% CI: 13,8; 26,8) uz kemoterapiju.

Kaplan-Meierove krivulje za OS i PFS uz minimalno praćenje od 20 mjeseci prikazane su na Slikama 25 i 26.

Slika 25: Kaplan-Meierove krivulje za OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209648)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

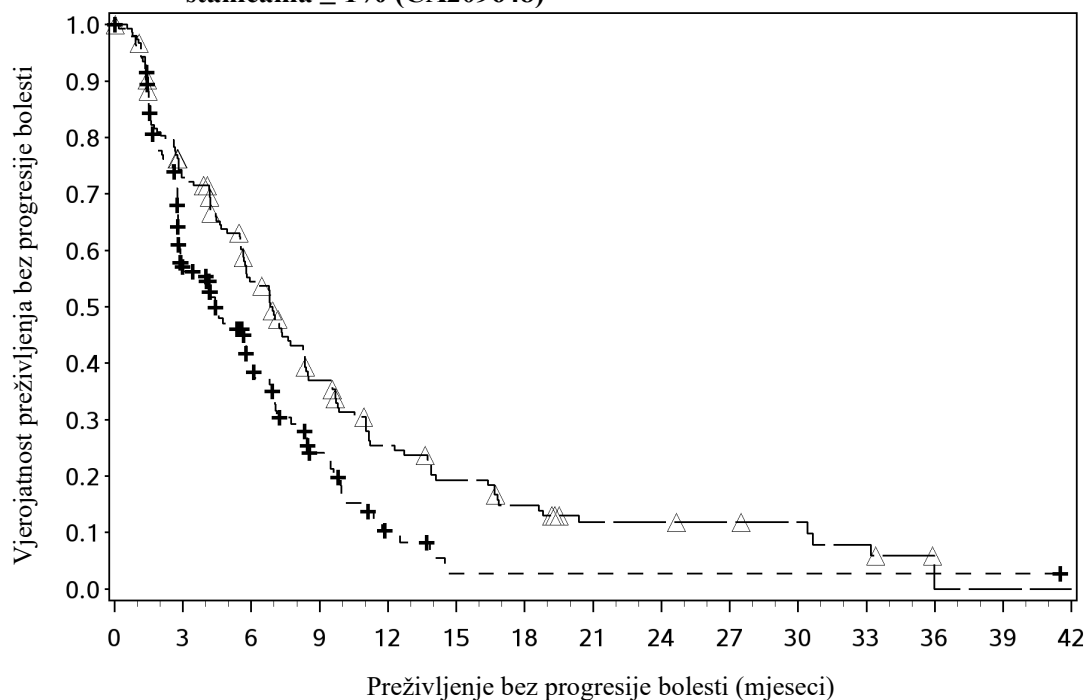
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kemoterapija (događaji: 118/158), medijan i 95% CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Kemoterapija (događaji: 130/157), medijan i 95% CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Utemeljeno na podacima prikupljenima do: 23. kolovoza 2021., minimalno praćenje od 20 mjeseci

Slika 26: Kaplan-Meierove krivulje za PFS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 u tumorskim stanicama $\geq 1\%$ (CA209648)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

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

---△--- Nivolumab + kemoterapija (događaji: 123/158), medijan i 95% CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Kemoterapija (događaji: 101/157), medijan i 95% CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Utemeljeno na podacima prikupljenima do: 23. kolovoza 2021., minimalno praćenje od 20 mjeseci

Adjuvantno liječenje raka jednjaka ili gastroezofagealnog spoja

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u monoterapiji za adjuvantno liječenje raka jednjaka ili gastroezofagealnog spoja ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (CA209577). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici koji su prethodno primili kemoradioterapiju, nakon koje su bili podvrgnuti potpunoj kirurškoj resekciji karcinoma unutar 16 tjedana prije randomizacije i koji su imali rezidualnu patološku bolest koju je potvrdio ispitivač, uz najmanje ypN1 ili ypT1. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s početnim funkcionalnim statusom ≥ 2 , kao ni oni koji prije kirurškog zahvata nisu primili istodobnu kemoradioterapiju i oni koji su imali resektabilnu bolest stadija IV, aktivnu autoimunu bolest ili medicinska stanja koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o razini tumorske ekspresije PD-L1.

Ukupno su 794 bolesnika bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje nivolumaba u dozi od 240 mg ($n = 532$) ili placeba ($n = 262$). Bolesnici su prvih 16 tjedana nivolumab primali intravenski tijekom 30 minuta svaka 2 tjedna, a od 17. tjedna nadalje primali su dozu od 480 mg u obliku infuzije tijekom 30 minuta svaka 4 tjedna. Placebo se bolesnicima primjenjivao tijekom 30 minuta prema istom rasporedu primjene kao i za nivolumab. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu tumorske ekspresije PD-L1 ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ ili neodređeno ili se ne može ocijeniti), statusu patoloških limfnih čvorova (pozitivan \geq ypN1 ili negativan ypN0) i histološkim značajkama (planocelularni ili adenokarcinom). Liječenje se nastavilo do recidiva bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili tijekom ukupnog razdoblja od najviše godinu dana. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez znakova bolesti (DFS) prema ocjeni ispitivača, koje se definiralo kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prvog recidiva (lokalnog, regionalnog ili udaljenog od mjesta

resekcije primarnog tumora) ili smrti zbog bilo kojeg uzroka, što god je nastupilo prvo. Liječeni bolesnici podvrgavali su se oslikavanju radi utvrđivanja recidiva tumora svakih 12 tjedana tijekom prve 2 godine, a zatim najmanje jednom svakih 6 - 12 mjeseci od 3. do 5. godine.

Početne značajke u načelu su bile ujednačene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 26-86), pri čemu je 36% bolesnika imalo ≥ 65 godina, a njih 5% ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (82%) i muškarci (85%). Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (58%) ili 1 (42%).

U trenutku provedbe primarne unaprijed specificirane interim analize (uz minimalno praćenje od 6,2 mjeseca i medijan praćenja od 24,4 mjeseca) ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje DFS-a u bolesnika randomiziranih za liječenje nivolumabom u odnosu na one koji su primali placebo. Medijan DFS-a prema ocjeni ispitivača iznosio je 22,41 mjesec (95% CI: 16,62; 34,00) uz nivolumab naspram 11,04 mjeseca (95% CI: 8,34; 14,32) uz placebo, uz HR od 0,69 (96,4% CI: 0,56; 0,86) i p-vrijednost $< 0,0003$. Primarna analiza DFS-a uključivala je cenzuriranje za novu protutumorsku terapiju. Rezultati za DFS bili su dosljedni uz cenzuriranje za novu protutumorsku terapiju i bez takvog cenzuriranja. Poboljšanje DFS-a potvrđeno je u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka za DFS, uz minimalno praćenje od 14 mjeseci i medijan praćenja od 32,2 mjeseca. Rezultati za djelotvornost iz te deskriptivne sekundarne analize prikazani su u Tablici 40 i na Slici 27.

Tablica 40: Rezultati za djelotvornost (CA209577)

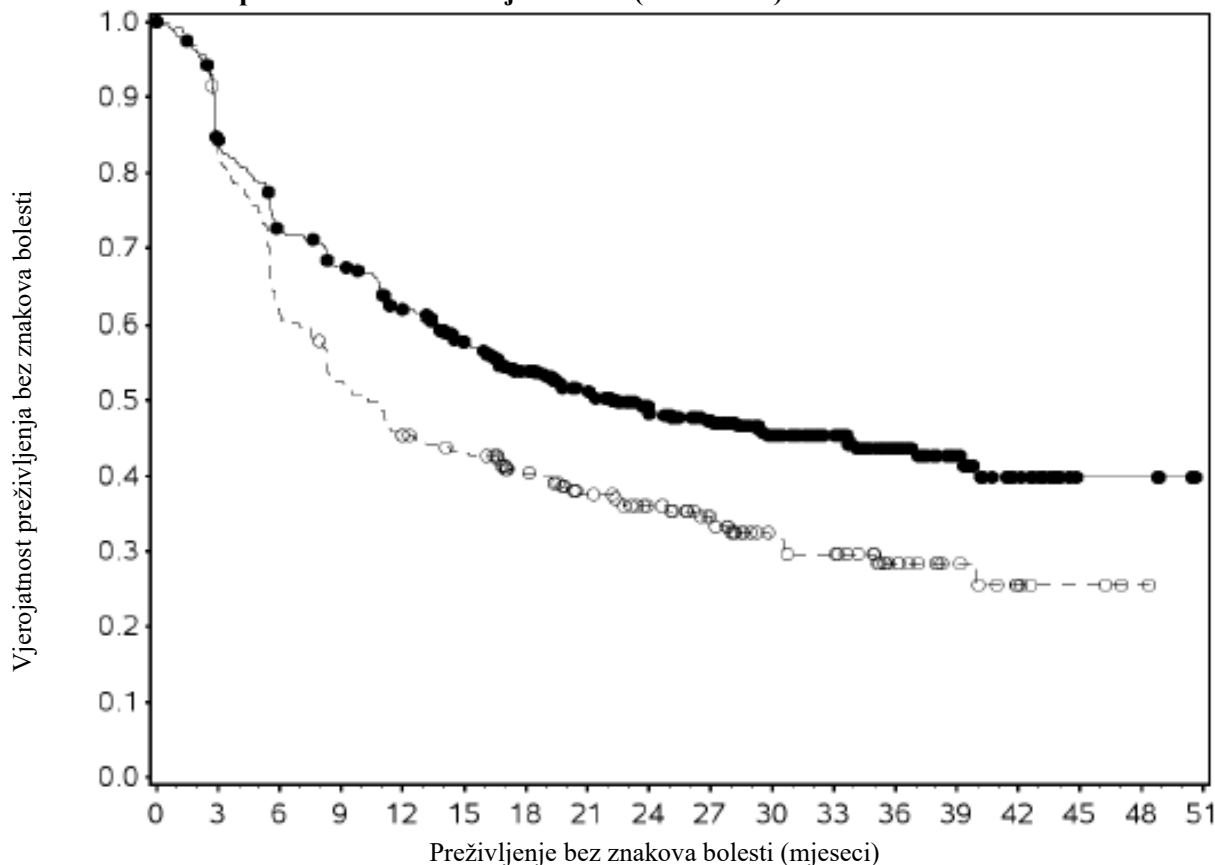
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Preživljenje bez znakova bolesti^a uz minimalno praćenje od 14 mjeseci^c		
Događaji (%)	268 (50)	171 (65)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medijan (95% CI) (mjeseci)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Stopa (95% CI) nakon 6 mjeseci	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Stopa (95% CI) nakon 24 mjeseca	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Na temelju podataka za sve randomizirane bolesnike.

^b Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^c Deskriptivna analiza utemeljena na podacima prikupljenima do 18. veljače 2021.

Slika 27: Kaplan-Meierove krivulje za DFS (CA209577)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

—■— Nivolumab (događaji: 268/532), medijan i 95% CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (događaji: 171/262), medijan i 95% CI: 10,35 (8,31; 13,93)

Na temelju podataka prikupljenih do 18. veljače 2021; minimalno praćenje 14 mjeseci

Korisni učinci na DFS opaženi su neovisno o histološkim značajkama bolesti i ekspresiji PD-L1.

Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

Sigurnost i djelotvornost nivolumaba u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili 360 mg svaka 3 tjedna u kombinaciji s kemoterapijom (doza i raspored primjene nivolumaba ovisili su o kemoterapijskom protokolu koji se primjenjivao; vidjeti u nastavku) ocjenjivali su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA209649). U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici (18 ili više godina) s prethodno neliječenim uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju (uključujući inhibitore HER2) i koji su imali funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o PD-L1 statusu tumorskih stanica, a ekspresija PD-L1 na tumorskim stanicama određivala se testom PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Provedena je retrospektivna ponovna ocjena tumorskog PD-L1 statusa bolesnika na temelju CPS-a, za koju su upotrijebljeni tumorski uzorci s obojenjem PD-L1 korišteni za randomizaciju. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s potvrđenim HER2-pozitivnim tumorima, početnim funkcionalnim ECOG statusom ≥ 2 , neliječenim metastazama u središnjem živčanom sustavu, aktivnom, potvrđenom ili suspektom autoimunom bolešću ili medicinskim stanjima koja su zahtijevala primjenu sistemskih imunosupresiva. U ispitivanje su bila uključena ukupno 643 bolesnika s neutvrđenim HER2 statusom (40,3% ispitivane populacije). Randomizacija je bila stratificirana prema PD-L1 statusu tumorskih stanica ($\geq 1\%$ naspram $< 1\%$ ili neodređeno), regiji (Azija naspram

SAD-a naspram ostatka svijeta), funkcionalnom ECOG statusu (0 naspram 1) i primijenjenom kemoterapijskom protokolu. Kemoterapija se sastojala od protokola FOLFOX (fluorouracil, leukovorin i oksaliplatin) ili CapeOX (kapecitabin i oksaliplatin).

Ukupno je 1581 bolesnik bio randomiziran za primanje nivolumaba u kombinaciji s kemoterapijom ili samo kemoterapije. Od tih je bolesnika njih 955 imalo ekspresiju PD-L1 uz CPS ≥ 5 (473 u skupini koja je primala nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom i 482 u skupini koja je primala kemoterapiju). Bolesnici liječeni nivolumabom u kombinaciji s kemoterapijom primali su ili nivolumab u dozi od 240 mg intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta u kombinaciji s protokolom FOLFOX (oksalipatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² i fluorouracil 400 mg/m² intravenski 1. dana te fluorouracil 1200 mg/m² intravenski kontinuiranom infuzijom tijekom 24 sata na dan ili u skladu s lokalnom standardnom praksom 1. i 2. dana) svaka 2 tjedna ili nivolumab u dozi od 360 mg intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta u kombinaciji s protokolom CapeOX (oksalipatin 130 mg/m² intravenski 1. dana i kapecitabin 1000 mg/m² peroralno dvaput na dan od 1. do 14. dana) svaka 3 tjedna. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca za monoterapiju nivolumabom. Bolesnici koji su primali nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom i kojima je prekinuta primjena kemoterapije mogli su nastaviti primati monoterapiju nivolumabom u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna, 360 mg svaka 3 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna do najviše 24 mjeseca nakon početka liječenja. Procjene tumora provodile su se svakih 6 tjedana do 48. tjedna (uključujući i taj tjedan), a nakon toga svakih 12 tjedana.

Početne značajke u načelu su bile ujednačene između liječenih skupina. U bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 medijan dobi iznosio je 62 godine (raspon: 18 – 90), pri čemu je 11% bolesnika imalo ≥ 75 godina, 71% bolesnika bili su muškarci, 25% Azijci, a 69% bijelci. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (42%) ili 1 (58%). Tumorska sijela bila su želudac (70%), gastroezofagealni spoj (18%) i jednjak (12%).

Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS (prema ocjeni BICR-a) i OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 na temelju testa PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundarne mjere ishoda prema unaprijed specificiranom hijerarhijskom testiranju bile su OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 1 i u svih randomiziranih bolesnika; dodatne mjere ishoda uključivale su ORR (prema ocjeni BICR-a) u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 i u svih randomiziranih bolesnika. U trenutku provedbe primarne unaprijed specificirane analize, uz minimalno praćenje od 12,1 mjeseca, ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a i PFS-a u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 . Medijan OS-a iznosio je 14,4 mjeseca (95% CI: 13,1; 16,2) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te 11,1 mjesec (95% CI: 10,0; 12,1) uz kemoterapiju (HR = 0,71; 98,4% CI: 0,59; 0,86; p-vrijednost < 0,0001). Medijan PFS-a iznosio je 7,69 mjeseci (95% CI: 7,03; 9,17) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te 6,05 mjeseci (95% CI: 5,55; 6,90) uz kemoterapiju (HR = 0,68; 98% CI: 0,56; 0,81; p-vrijednost < 0,0001). ORR je iznosio 60% (95% CI: 55; 65) uz nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom te 45% (95% CI: 40; 50) uz kemoterapiju.

Poboljšanja OS-a opažena u deskriptivnoj analizi ažuriranih podataka nakon minimalnog praćenja od 19,4 mjeseca odgovarala su onima zabilježenima u primarnoj analizi. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 41 i na Slikama 28 i 29.

Tablica 41: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	kemoterapija (n = 482)
Minimalno praćenje od 19,4 mjeseca ^a		
Ukupno preživljenje		
Događaji	344 (73%)	397 (82%)
Omjer hazarda (95% CI) ^b		0,69 (0,60; 0,81)
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterapija (n = 473)	kemoterapija (n = 482)
Preživljenje bez progresije bolesti^d		
Događaji	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Stopa (95% CI) nakon 12 mjeseci	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Stopa objektivnog odgovora, n^{d,e}		
(95% CI)	227/378 (60%) (54,9; 65,0)	176/390 (45%) (40,1; 50,2)
Potpun odgovor	12,2%	6,7%
Djelomičan odgovor	47,9%	38,5%
Trajanje odgovora^{d,e}		
Medijan (95% CI) (mjeseci) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Deskriptivna analiza utemeljena na podacima prikupljenima do 4. siječnja 2021.

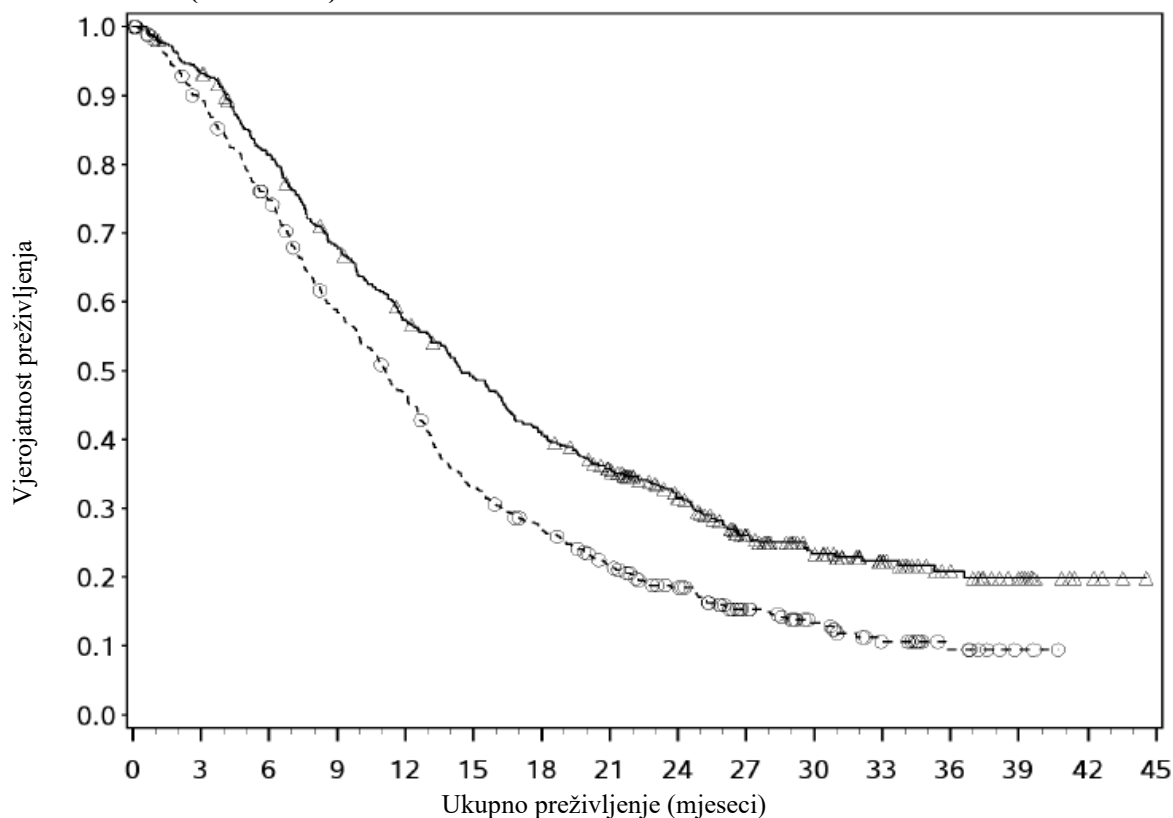
^b Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

^c Procjena prema Kaplan-Meieru.

^d Potvrdio BICR.

^e Na temelju podataka o bolesnicima s mjerljivom bolešću na početku ispitivanja.

Slika 28: Kaplan-Meierove krivulje za OS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS \geq 5 (CA209649)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

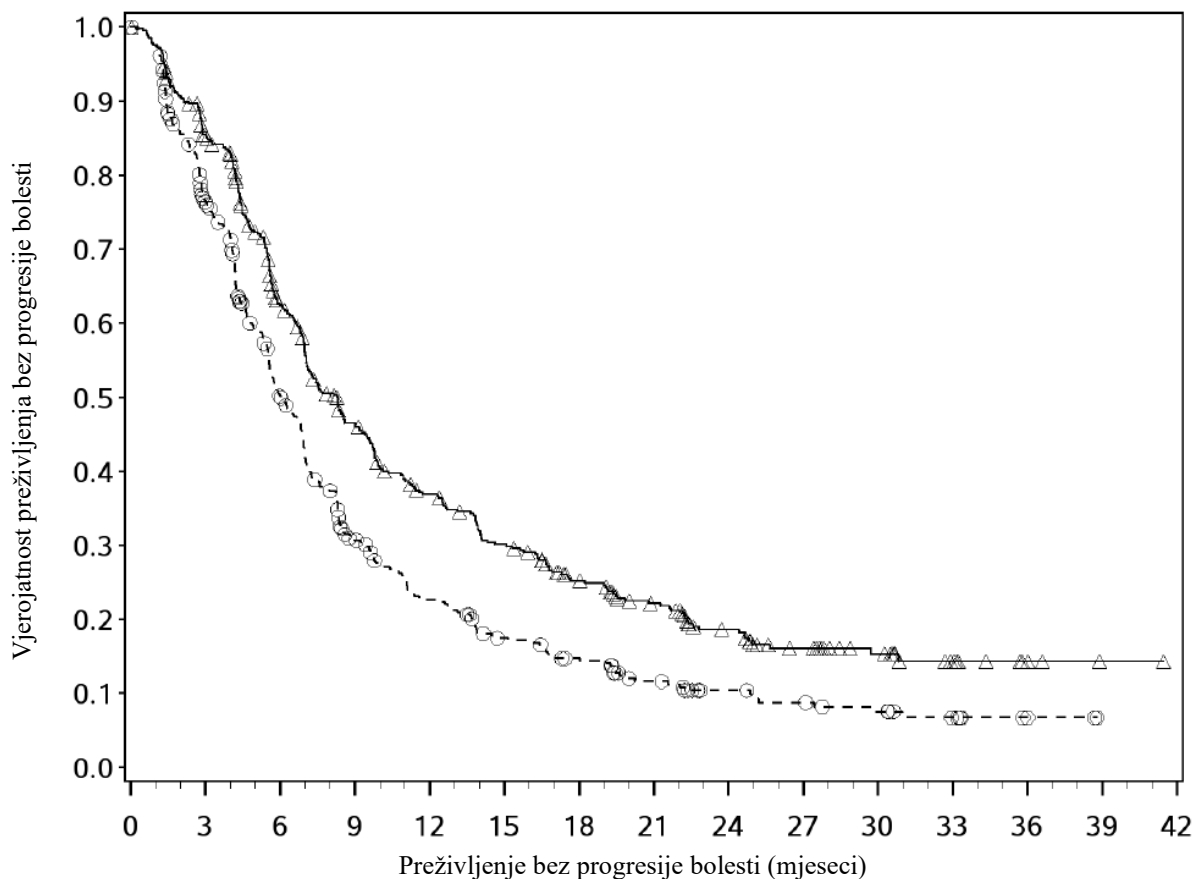
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kemoterapija (događaji: 344/473), medijan i 95% CI: 14,42 (13,14; 16,26)

- -○- - Kemoterapija (događaji: 397/482), medijan i 95% CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimalno praćenje od 19,4 mjeseca

Slika 29: Kaplan-Meierove krivulje za PFS u bolesnika s ekspresijom PD-L1 uz CPS ≥ 5 (CA209649)



Broj ispitanika pod rizikom

Nivolumab + kemoterapija

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

Kemoterapija

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

—△— Nivolumab + kemoterapija (dogadjaji: 342/473), medijan i 95% CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Kemoterapija (dogadjaji: 397/482), medijan i 95% CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimalno praćenje od 19,4 mjeseca

Pedijatrijska populacija

Otvoreno ispitivanje faze 1/2 (CA209070)

Ispitivanje CA209070 bilo je otvoreno ispitivanje s jednom skupinom faze 1/2 namijenjeno potvrđivanju doze (engl. *dose confirmation*) i ekspanziji doziranja (engl. *dose expansion*) nivolumaba kao monoterapije i u kombinaciji s ipilimumabom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s rekurentnim ili refraktornim, solidnim ili hematološkim tumorima, uključujući neuroblastom, osteosarkom, rabdomiosarkom, Ewingov sarkom, uznapredovali melanom, kHL i ne-Hodgkinov limfom (NHL). Među 126 liječenih bolesnika, 97 njih bili su pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 mjeseci do < 18 godina. Od 97 pedijatrijskih bolesnika, njih 64 liječeno je nivolumabom u monoterapiji (3 mg/kg primijenjeno intravenski tijekom 60 minuta svaka 2 tjedna), a 33 je liječeno nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (nivolumab 1 mg/kg ili 3 mg/kg primijenjeno intravenski tijekom 60 minuta u kombinaciji s ipilimumabom 1 mg/kg primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta svaka 3 tjedna kod prve 4 doze, zatim nivolumab 3 mg/kg u monoterapiji svaka 2 tjedna). Bolesnici su primali nivolumab kao monoterapiju uz medijan od 2 doze (raspon: 1; 89) ili nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom uz medijan od 2 doze (raspon: 1; 24). Glavne primarne mjere ishoda bile su sigurnost, podnošljivost i protutumorsko djelovanje procijenjeno opisnim ORR-om i OS-om.

Od 64 pedijatrijska bolesnika liječena nivolumabom u monoterapiji u njih 60 mogao se procijeniti odgovor (melanom n = 1, solidni tumori n = 47 i hematološki tumori n = 12). U 48 pedijatrijskih bolesnika s melanomom ili solidnim tumorima u kojih se mogao procijeniti odgovor nisu primijećeni objektivni odgovori. U 12 pedijatrijskih bolesnika s hematološkim tumorima u kojih se mogao procijeniti odgovor ORR je iznosio 25,0% (95% CI: 5,5; 57,2), uključujući 1 potpun odgovor u slučaju kHL-a i 2 djelomična odgovora, jedan u slučaju kHL-a i drugi u slučaju NHL-a. U deskriptivnim analizama 64 pedijatrijska bolesnika liječena nivolumabom u monoterapiji medijan OS-a iznosio je 6,67 mjeseci (95% CI: 5,98; ND); 6,14 mjeseci (95% CI: 5,39; 24,67) u bolesnika s melanomom ili solidnim tumorima, a nije dosegnut u bolesnika s hematološkim tumorima.

Od 30 pedijatrijskih bolesnika u kojih se mogao procijeniti odgovor liječenih nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (isključivo solidni tumori koji nisu bili melanomi) nisu primijećeni objektivni odgovori. U 33 pedijatrijska bolesnika liječena nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom medijan OS-a iznosio je 8,25 mjeseci (95% CI: 5,45; 16,95) u deskriptivnoj analizi.

Otvoreno ispitivanje faze 1b/2 (CA209908)

Ispitivanje CA209908 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje faze 1b/2 sa sekvencijski liječenom skupinom u kojem su se ocjenjivali nivolumab u monoterapiji i nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom u pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika s primarnim zloćudnim bolestima SŽS-a visokog stupnja nediferenciranosti, uključujući difuzni intrinzični pontinski gliom (DIPG), gliom visokog stupnja nediferenciranosti, meduloblastom, ependimom i druge rekurentne podtipove zloćudnih bolesti SŽS-a visokog stupnja nediferenciranosti (npr. pineoblastom, atipični teratoidni/rabdoidni tumor i embrionalne tumore SŽS-a). Od 151 pedijatrijskog bolesnika (u dobi od ≥ 6 mjeseci do < 18 godina) uključenog u ispitivanje, njih 77 primalo je nivolumab u monoterapiji (3 mg/kg svaka 2 tjedna), dok je njih 74 bilo liječeno nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom (nivolumab u dozi od 3 mg/kg te zatim ipilimumab u dozi od 1 mg/kg svaka 3 tjedna za 4 doze, a nakon toga nivolumab u monoterapiji u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna). Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS u kohorti bolesnika s DIPG-om i PFS prema ocjeni ispitivača na temelju Kriterija za ocjenu odgovora u neuroonkologiji (engl. *Response Assessment in Neuro-oncology*, RANO) za sve ostale tipove tumora. Medijan OS-a u kohorti bolesnika s DIPG-om iznosio je 10,97 mjeseci (80% CI: 9,92; 12,16) među bolesnicima liječenima nivolumabom u monoterapiji te 10,50 mjeseci (80% CI: 9,10; 12,32) među onima liječenima nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom. Kod svih ostalih ispitivanih tipova tumora SŽS-a u pedijatrijskih bolesnika medijan PFS-a kretao se u rasponu od 1,23 do 2,35 mjeseci među bolesnicima liječenima nivolumabom u monoterapiji, odnosno u rasponu od 1,45 do 3,09 mjeseci među onima liječenima nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom. U ispitivanju nisu utvrđeni objektivni odgovori, osim u jednog bolesnika s ependimomom liječenog nivolumabom u monoterapiji, koji je ostvario djelomičan odgovor. Rezultati za OS, PFS i ORR opaženi u ispitivanju CA209908 ne ukazuju na klinički značajno poboljšanje u odnosu na ono što se očekuje u ovim populacijama bolesnika.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja nivolumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje zloćudnih novotvorina limfoidnog tkiva (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i djelotvornost u starijih bolesnika

Sveukupno nisu prijavljene razlike u sigurnosti i djelotvornosti između starijih osoba (≥ 65 godina) i mladih bolesnika (< 65 godina). Podaci o bolesnicima s SCCHN-om, adjuvantno liječenim bolesnicima s melanomom i adjuvantno liječenim bolesnicima s OC-om ili GEJC-om u dobi od 75 ili više godina su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji. Podaci o bolesnicima s kHL-om u dobi od 65 ili više godina su preoskudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji. Podaci prikupljeni u bolesnika s MPM-om pokazali su višu stopu ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava među osobama u dobi od 75 ili više godina (68% odnosno 35%) u odnosu na sve bolesnike koji su primali nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom (54% odnosno 28%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nivolumab u monoterapiji

Farmakokinetika (PK) nivolumaba je linearna u rasponu doza od 0,1 do 10 mg/kg. Na temelju PK analize, utvrđeno je da je geometrijska srednja vrijednost klirensa nivolumaba iznosila 7,9 ml/h, a terminalni poluvijek 25,0 dana, dok je prosječna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 3 mg/kg svaka 2 tjedna iznosila 86,6 µg/ml.

Klirens nivolumaba u bolesnika s KHL-om bio je približno 32% manji nego u bolesnika s NSCLC-om. Početni klirens nivolumaba u adjuvantno liječenih bolesnika s melanomom bio je približno 40% manji, a u stanju dinamičke ravnoteže približno 20% manji nego u bolesnika s uznapredovalim melanomom. S obzirom na dostupne podatke o sigurnosti, navedena smanjenja klirensa nisu bila klinički značajna.

Put metabolizma nivolumaba nije okarakteriziran. Očekuje se da će se nivolumab kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom

Kod primjene nivolumaba u dozi od 1 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 3 mg/kg, klirens nivolumaba povećao se za 29%, a klirens ipilimumaba za 9%, što se nije smatralo klinički značajnim. Kod primjene nivolumaba u dozi od 3 mg/kg u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg, klirens nivolumaba povećao se za 1%, a klirens ipilimumaba smanjio se za 1,5%, što se nije smatralo klinički značajnim.

Kod primjene u kombinaciji s ipilimumabom, klirens nivolumaba povećao se za 20% u prisutnosti protutijela na nivolumab, dok se klirens ipilimumaba povećao za 5,7% u prisutnosti protutijela na ipilimumab. Te se promjene nisu smatrale klinički značajnima.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom

Kod primjene nivolumaba u dozi od 360 mg svaka 3 tjedna u kombinaciji s ipilimumabom u dozi od 1 mg/kg svakih 6 tjedana i 2 ciklusa kemoterapije, klirens nivolumaba smanjio se za približno 10%, dok se klirens ipilimumaba povećao se za približno 22%, što se nije smatralo klinički značajnim.

Posebne populacije

Populacijska PK analiza nije ukazala na razlike u klirensu nivolumaba na temelju dobi, spola, rase, vrste solidnog tumora, veličine tumora i oštećenje jetrene funkcije. Iako su ECOG status, početna brzina glomerularne filtracije (GFR), razina albumina, tjelesna težina i blago oštećenje jetrene funkcije utjecali na klirens nivolumaba, taj učinak nije bio klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Pri liječenju nivolumabom u monoterapiji očekuje se da će izloženost adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, težine barem 50 kg pri preporučenoj dozi biti usporediva s onom u odraslih bolesnika. Za adolescente u dobi od 12 godina i starije, težine do 50 kg preporučuje se određivanje doze na temelju tjelesne težine.

Pri liječenju nivolumabom u kombinaciji s ipilimumabom očekuje se da će izloženost adolescenata u dobi od 12 godina i starijih nivolumabu i ipilimumabu pri preporučenoj dozi biti usporediva s onom u odraslih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Učinak oštećenja bubrežne funkcije na klirens nivolumaba ocjenjivao se u bolesnika s blagim ($GFR < 90$ i ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), umjerenim ($GFR < 60$ i ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) ili teškim ($GFR < 30$ i ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) oštećenjem bubrežne funkcije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom ($GFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²; n = 342) u populacijskim PK analizama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Podaci

o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su preosudni da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Učinak oštećenja jetrene funkcije na klirens nivolumaba ocjenjivao se u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $1,0 \times$ do $1,5 \times$ GGN ili $AST > GGN$, prema kriterijima za disfunkciju jetre Nacionalnog instituta za rak; $n = 92$) u usporedbi s bolesnicima s normalnom jetrenom funkcijom (ukupni bilirubin i $AST \leq GGN$; $n = 804$) u populacijskim PK analizama. Nisu primijećene klinički značajne razlike u klirensu nivolumaba između bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije i onih s normalnom jetrenom funkcijom. Nivolumab se nije ispitivao u bolesnika umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mišji modeli skotnosti pokazali su da blokiranje PD-L1 signalizacije smanjuje toleranciju na plod i povećava gubitak plodova. Učinci nivolumaba na prenatalni i postnatalni razvoj ocjenjivali su se u ženki majmuna koje su primale nivolumab dvaput tjedno od početka organogeneze u prvom tromjesečju do okota, uz razine izloženosti koje su bile 8 ili 35 puta veće od onih primijećenih nakon primjene kliničke doze nivolumaba od 3 mg/kg (na temelju AUC-a). Od trećeg je tromjesečja primijećeno o dozi ovisno povećanje gubitka plodova te povećana neonatalna smrtnost.

Preostala mladunčad ženki liječenih nivolumabom preživjela je do planirana usmrćivanja, a tijekom tog razdoblja nisu primijećeni klinički znakovi povezani s liječenjem, promjene u normalnom razvoju, učinci na težinu organa niti makroskopske i mikroskopske patološke promjene. Rezultati za indekse rasta kao i teratogene, neurobihevirolne, imunološke i kliničke patološke parametre tijekom 6-mjesečnog postnatalnog razdoblja bili su usporedivi s kontrolnom skupinom. Međutim, s obzirom na mehanizam djelovanja nivolumaba, izloženost ploda ovom lijeku može povećati rizik od razvoja imunološki uzrokovanih poremećaja ili promjene normalnog imunog odgovora, pa su tako u miševa kojima je inaktiviran (engl. *knockout*) PD-1 prijavljeni imunološki uzrokovani poremećaji.

Nisu provedena ispitivanja učinka nivolumaba na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
natrijev klorid
manitol (E421)
pentetatna kiselina (dietilentriaminpentaacetatna kiselina)
polisorbat 80 (E433)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. OPDIVO se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
3 godine

Nakon pripreme infuzije

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni u sljedećim uvjetima od trenutka pripreme infuzije (navedeno vrijeme uključuje i razdoblje primjene infuzije):

Priprema infuzije	Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni	
	Čuvanje na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od svjetlosti	Čuvanje na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) i sobnoj svjetlosti
Nerazrijeđena ili razrijeđena 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju	30 dana	24 sata (unutar ukupnih 30 dana čuvanja)
Razrijeđena 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju	7 dana	8 sati (unutar ukupnih 7 dana čuvanja)

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju, neovisno o upotrijebljenom sredstvu za razrjeđivanje, potrebno je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 7 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosno 8 sati (unutar navedenog, ukupnog 7-dnevnog razdoblja čuvanja) na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C). Tijekom pripreme infuzije treba osigurati aseptično rukovanje lijekom (vidjeti dio 6.6).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C i pri sobnom osvjetljenju tijekom najviše 48 sati.

Uvjete čuvanja nakon pripreme infuzije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

4 ml koncentrata u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i aluminijskim prstenom s tamnoplavom *flip-off* kapticom. Veličina pakiranja: 1 bočica.

10 ml koncentrata u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i aluminijskim prstenom sa sivom *flip-off* kapticom. Veličina pakiranja: 1 bočica.

12 ml koncentrata u bočici od 25 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i aluminijskim prstenom s plavom *flip-off* kapticom. Veličina pakiranja: 1 bočica.

24 ml koncentrata u bočici od 25 ml (staklo tipa I) s čepom (obloženim butilnom gumom) i aluminijskim prstenom s mat crvenom *flip-off* kapticom. Veličina pakiranja: 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek mora pripremiti obučeno zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Priprema i primjena

Izračun doze

Možda će biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka OPDIVO da bi se dobila bolesnikova ukupna doza.

Nivolumab u monoterapiji

Propisana doza za odraslog bolesnika ovisi o indikaciji, a iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

Melanom (liječenje uznapredovale bolesti ili adjuvantno liječenje) u adolescenata. Propisana doza za adolescente u dobi od 12 godina i starije težine barem 50 kg iznosi 240 mg ili 480 mg. Za adolescente u dobi od 12 godina i starije težine do 50 kg propisana se doza prikazuje kao mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti.

- Ukupna doza nivolumaba u mg = bolesnikova tjelesna težina u kg × propisana doza u mg/kg.
- Volumen koncentrata lijeka OPDIVO za pripremu doze (ml) = ukupna doza nivolumaba u mg, podijeljena s 10 (jačina koncentrata lijeka OPDIVO iznosi 10 mg/ml).

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti (vidjeti prethodni tekst).

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom kod MPM-a

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom kod OSCC-a

Propisana doza za bolesnika može se temeljiti na tjelesnoj težini (3 mg/kg) ili iznosi 360 mg neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod resektabilnog NSCLC-a

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod OSCC-a

Propisana doza za bolesnika iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg ili 240 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom

Propisana doza nivolumaba za bolesnika iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Priprema infuzije

Pobrinite se da osigurate aseptični postupak kod pripreme infuzije.

OPDIVO se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- bez razrjeđivanja, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke; ili
- nakon razrjeđivanja, prema sljedećim uputama:
 - Konačna koncentracija infuzije mora biti u rasponu od 1 do 10 mg/ml
 - Ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 160 ml. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg, ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 4 ml po kilogramu bolesnikove težine.

Koncentrat lijeka OPDIVO može se razrijediti:

- 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju; ili
- 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju

1. KORAK

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka OPDIVO čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Koncentrat lijeka OPDIVO je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži bilo kakve čestice osim nekoliko prozirnih do bijelih čestica.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata lijeka OPDIVO odgovarajućom sterilnom štrcaljkom.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili spremnik za intravensku primjenu (PVC ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razrijedite ga potrebnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju. Za lakšu pripremu, koncentrat može biti direktno prenesen u vreću prethodno napunjenu prikladnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju od ili 5%-tnim (50 mg/ml) volumenom otopine glukoze za injekciju.
- Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka OPDIVO ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Infuziju lijeka OPDIVO primijenite intravenski tijekom razdoblja od 30 ili 60 minuta, ovisno o dozi.

OPDIVO se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju. Za infuziju upotrijebite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* filter male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka OPDIVO kompatibilna je sa spremnicima od PVC-a i poliolefina, staklenim bocama, infuzijskim kompletima od PVC-a i *in-line* filtrima koji imaju polietersulfonske membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm.

Nakon primjene doze nivolumaba isperite liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. lipnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj zemlji članici u kojoj će OPDIVO biti na tržištu svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i primjenjivati lijek OPDIVO imaju pristup/dobiju karticu s upozorenjima za bolesnika.

- **Kartica s upozorenjima za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne elemente:
- Liječenje lijekom OPDIVO može povećati rizik od:
 - imunološki uzrokovanog pneumonitisa
 - imunološki uzrokovanog kolitisa
 - imunološki uzrokovanog hepatitisa
 - imunološki uzrokovanog nefritisa i bubrežne disfunkcije
 - imunološki uzrokovanih endokrinopatija
 - imunološki uzrokovanih kožnih nuspojava
 - drugih imunološki uzrokovanih nuspojava
- Znakove i simptome pojedinih sigurnosnih problema i naputak o tome kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao OPDIVO
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
1. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno razjasnio doprinos ipilimumaba djelotvornosti i toksičnosti kombinirane terapije nivolumabom i ipilimumabom, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate randomiziranog kliničkog ispitivanja u kojem će se usporediti djelotvornost i sigurnost kombinacije nivolumaba i ipilimumaba u odnosu na monoterapiju nivolumabom kod prethodno neliječenih odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica umjerenog/visokog rizika i odgovarajućim rasponom razina ekspresije PD-L1. Ovo ispitivanje treba provesti u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31. listopada 2024.
2. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala djelotvornost nivolumaba za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s rakom jednjaka ili gastroezofagealnog spoja, nositelj odobrenja treba dostaviti podatke za OS iz druge interim analize i završne analize OS-a u ispitivanju faze III CA209577.	30. rujna 2024.
3. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala djelotvornost nivolumaba za neoadjuvantno liječenje odraslih bolesnika s rakom pluća nemalih stanica, nositelj odobrenja treba dostaviti podatke za OS iz završne analize OS-a u ispitivanju faze 3 CA209816.	30. lipnja 2025.
4. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala djelotvornost nivolumaba za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s mišićnoinvazivnim karcinomom urotela, nositelj odobrenja treba dostaviti podatke za OS iz druge interim analize i završne analize OS-a u ispitivanju faze III CA209274 u populaciji s tumorskom ekspresijom PD-L1 $\geq 1\%$.	31. prosinca 2027.
5. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno opisala djelotvornost nivolumaba za adjuvantno liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s melanomom stadija IIB ili IIC, nositelj odobrenja treba dostaviti podatke za OS iz prve interim analize OS-a u ispitivanju faze III CA20976K.	31. ožujka 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
nivolumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 4 ml sadrži 40 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 12 ml sadrži 120 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 24 ml sadrži 240 mg nivolumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbitat 80 (E433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1014/001 bočica od 40 mg

EU/1/15/1014/002 bočica od 100 mg

EU/1/15/1014/003 bočica od 240 mg

EU/1/15/1014/004 bočica od 120 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA unutaršnjem PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

OPDIVO 10 mg/ml sterilni koncentrat
nivolumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 10 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 12 ml sadrži 120 mg nivolumaba.
Jedna bočica od 24 ml sadrži 240 mg nivolumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid, manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sterilni koncentrat

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
i.v. primjena
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1014/003 bočica od 240 mg

EU/1/15/1014/004 bočica od 120 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

OPDIVO 10 mg/ml sterilni koncentrat
nivolumab
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

OPDIVO 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju nivolumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Važno je da tijekom liječenja sa sobom nosite karticu s upozorenjima.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je OPDIVO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati OPDIVO
3. Kako primjenjivati OPDIVO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati OPDIVO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je OPDIVO i za što se koristi

OPDIVO je lijek koji se koristi za liječenje:

- uznapredovalog melanoma (jedne vrste raka kože) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih
- melanoma nakon potpunog kirurškog odstranjivanja tumora u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih (liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom)
- uznapredovalog raka pluća nemalih stanica (jedne vrste raka pluća) u odraslih
- raka pluća nemalih stanica (vrsta raka pluća) prije resekcije u odraslih (liječenje prije operacije naziva se neoadjuvantno liječenje)
- malignog pleuralnog mezotelioma (jedne vrste raka koji zahvaća plućnu ovojnicu) u odraslih
- uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica (uznapredovalog raka bubrega) u odraslih
- klasičnog Hodgkinovog limfoma koji se vratio nakon prethodnih terapija ili nije odgovorio na prethodne terapije, uključujući autologno presađivanje matičnih stanica (presađivanje vlastitih krvotvornih stanica) u odraslih
- uznapredovalog raka glave i vrata u odraslih
- uznapredovalog karcinoma urotela (raka mokraćnog mjehura i mokraćnih putova) u odraslih
- karcinoma urotela nakon potpunog kirurškog odstranjivanja tumora u odraslih
- uznapredovalog kolorektalnog karcinoma (raka debelog crijeva ili rektuma) u odraslih
- uznapredovalog raka jednjaka u odraslih
- raka jednjaka ili spoja jednjaka i želuca u odraslih kod kojih su prisutni ostaci patološke bolesti nakon kemoradioterapije i kirurškog zahvata
- uznapredovalog adenokarcinoma želuca, jednjaka ili spoja jednjaka i želuca u odraslih

Sadrži djelatnu tvar nivolumab, koji je monoklonsko protutijelo, tj. jedna vrsta proteina oblikovana tako da prepozna specifičnu ciljnu tvar u tijelu i pričvrsti se za nju.

Nivolumab se vezuje za ciljni protein koji se naziva receptorom programirane stanične smrti (engl. *programmed death-1 receptor*, PD-1) koji može zaustaviti aktivnost T-stanica (jedne vrste bijelih krvnih stanica koje čine dio imunološkog sustava, prirodnog obrambenog sustava tijela). Vezivanjem za PD-1, nivolumab blokira njegovo djelovanje i sprječava ga da zaustavi aktivnost T-stanica. Na taj način pojačava njihovo djelovanje protiv stanica melanoma, raka pluća, raka bubrega, limfoma, raka glave i vrata, raka mokraćnog mjehura, raka debelog crijeva, raka rektuma, raka želuca, raka jednjaka ili raka spoja jednjaka i želuca.

OPDIVO se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za rak. Važno je da pročitate i uputu o lijeku za te druge lijekove. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete primati OPDIVO

Ne smijete primiti OPDIVO

- ako ste **alergični** na nivolumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. „Sadržaj pakiranja i druge informacije“). **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite OPDIVO jer on može uzrokovati:

- **srčane tegobe**, poput promjena ritma ili brzine otkucaja srca ili odstupanja od normalnog srčanog ritma.
- **plućne tegobe**, poput otežana disanja ili kašlja. To mogu biti znakovi upale pluća (pneumonitisa ili intersticijske bolesti pluća).
- **proljevi** (vodenaste, rijetke ili meke stolice) ili bilo koje simptome **upale crijeva** (kolitis), poput bolova u trbuhu te sluzi ili krvi u stolici.
- **upalu jetre (hepatitis)**. Znakovi i simptomi hepatitisa mogu uključivati odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije, žutu boju očiju ili kože (žutica), bol u desnoj strani trbuha ili umor.
- **upalu bubrega ili bubrežne tegobe**. Znakovi i simptomi mogu uključivati odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije ili smanjen volumen mokraće.
- **tegobe sa žlijezdama koje proizvode hormone** (uključujući hipofizu, štitnjaču, doštitne i nadbubrežne žlijezde), koje mogu utjecati na rad tih žlijezda. Znakovi i simptomi koji pokazuju da te žlijezde ne rade pravilno mogu uključivati izrazit umor, promjenu tjelesne težine ili glavobolju, snižene razine kalcija u krvi te smetnje vida.
- **šećernu bolest**, uključujući ozbiljan i ponekad po život opasan problem zbog kiseline u krvi koja nastaje kao posljedica šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza). Simptomi mogu uključivati jači osjećaj gladi ili žeđi nego obično, potrebu za češćim mokrenjem, smanjenje tjelesne težine, osjećaj umora ili poteškoće s jasnim razmišljanjem, zadah slatkog ili voćnog mirisa, sladak ili metalan okus u ustima, promijenjen miris mokraće ili znoja, mučninu ili povraćanje, bol u trbuhu i duboko ili ubrzano disanje.
- **upalu kože**, koja može uzrokovati tešku kožnu reakciju (poznatu pod nazivom toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom). Znakovi i simptomi teške kožne reakcije mogu uključivati osip, svrbež i ljuštenje kože (koje može biti smrtonosno).
- **upalu mišića**, kao što su miokarditis (upala srčanog mišića), miozitis (upala mišića) i rabdomioliza (ukočenost mišića i zglobova, grčenje mišića). Znakovi i simptomi mogu uključivati bol, ukočenost i slabost mišića, bol u prsnom košu ili jak umor.
- **odbacivanje presađenog solidnog organa (unutarnjeg organa čvrste građe).**
- **reakcija presatka protiv primatelja**
- **hemofagocitna limfohistiocitoza**. Rijetka bolest kod koje naš imunosni sustav stvara previše histiocita i limfocita, stanica čija je inače normalna uloga sudjelovanje u borbi protiv infekcija. Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećanje limfnih čvorova, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaje bubrega i probleme sa srcem.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od tih znakova ili simptoma ili ako se oni pogoršaju. **Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima.** Liječnik će Vam možda:

- dati druge lijekove kako bi spriječio komplikacije i ublažio simptome
- odgoditi primjenu sljedeće doze lijeka OPDIVO
- ili posve obustaviti liječenje lijekom OPDIVO

Imajte na umu da ti znakovi i simptomi **ponekad mogu biti odgođeni** pa se mogu razviti tjednima ili mjesecima nakon posljednje doze. Liječnik će prije liječenja provjeriti Vaše opće zdravstveno stanje. Osim toga, tijekom liječenja će se provoditi i **krvne pretrage**.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek OPDIVO:

- ako imate **autoimunu bolest** (stanje kod kojega tijelo napada vlastite stanice)
- ako imate **melanom oka**
- ako ste prethodno primali ipilimumab, jedan drugi lijek za liječenje melanoma, te je on kod Vas uzrokovao **ozbiljne nuspojave**
- ako Vam je rečeno da se **rak proširio na mozak**
- ako u povijesti bolesti imate **upalu pluća**
- ako uzimate **lijekove koji potiskuju imunološki sustav**.

Komplikacije presađivanja matičnih stanica kada se koriste matične stanice darivatelja (alogeno presađivanje) nakon liječenja lijekom OPDIVO. Te komplikacije mogu biti teške i dovesti do smrti. Ako se podvrgnete alogenom presađivanju matičnih stanica, liječnik će Vas nadzirati zbog mogućih znakova komplikacija.

Djeca i adolescenti

OPDIVO se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina osim u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih s melanomom.

Drugi lijekovi i OPDIVO

Prije nego što primite OPDIVO, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove koji potiskuju imunološki sustav, poput kortikosteroida, jer ti lijekovi mogu utjecati na učinak lijeka OPDIVO. Međutim, nakon što započnete liječenje lijekom OPDIVO, liječnik će Vam možda dati kortikosteroide kako bi ublažio nuspojave koje bi mogle nastupiti tijekom liječenja, ali to neće utjecati na učinak lijeka.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove. **Nemojte uzimati nijedan drugi lijek** tijekom liječenja ako o tome niste prethodno razgovarali sa svojim liječnikom.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako dojite.

Nemojte primati OPDIVO tijekom trudnoće, osim ako Vam to izričito ne kaže Vaš liječnik. Učinci lijeka OPDIVO u trudnica nisu poznati, ali moguće je da djelatna tvar, nivolumab, naškodi nerođenu djetetu.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti **učinkovitu kontracepciju** dok se liječite lijekom OPDIVO i još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka OPDIVO.
- Ako zatrudnite dok primete OPDIVO, **obavijestite o tome svog liječnika**.

Nije poznato izlučuje li se OPDIVO u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčce. **Pitajte svog liječnika** smijete li dojiti tijekom ili nakon liječenja lijekom OPDIVO.

Upravljanje vozilima i strojevima

OPDIVO ili OPDIVO u kombinaciji s ipilimumabom može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, ali ipak budite oprezni dok izvodite te aktivnosti sve dok ne budete sigurni da OPDIVO ne utječe štetno na Vas.

OPDIVO sadrži natrij

Prije nego primite lijek OPDIVO, **obavijestite svog liječnika** ako ste na dijeti s niskim unosom natrija (soli). Ovaj lijek sadrži 2,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u 1 ml koncentrata. OPDIVO sadrži 10 mg natrija po bočici od 4 ml, 25 mg natrija po bočici od 10 ml, 30 mg natrija po bočici od 12 ml, odnosno 60 mg natrija po bočici od 24 ml, što odgovara 0,5%, 1,25%, 1,5%, odnosno 3% maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama za odraslu osobu.

Ključne informacije iz ove upute o lijeku pronaći ćete i u kartici s upozorenjima za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je da tu karticu s upozorenjima za bolesnika nosite sa sobom i da je pokažete svome partneru ili njegovateljima.

3. Kako primjenjivati OPDIVO

Koliko lijeka OPDIVO ćete primiti

Kada se OPDIVO primjenjuje sam, preporučena doza je 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna, ovisno o bolesti za koju se primjenjuje.

Kada se OPDIVO primjenjuje sam za liječenje raka kože u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te težine barem 50 kg, preporučena doza iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna. Za adolescente u dobi od 12 godina i starije te težine do 50 kg preporučena je doza 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine svaka 2 tjedna ili 6 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine svaka 4 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje raka kože u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, preporučena doza lijeka OPDIVO je 1 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine kod prve 4 doze (faza kombinirane terapije). Nakon toga preporučena doza lijeka OPDIVO (faza monoterapije) iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te težine barem 50 kg ili 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine svaka 2 tjedna ili 6 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine svaka 4 tjedna za adolescente u dobi od 12 godina i starije te težine do 50 kg.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje uznapredovalog raka bubrega, preporučena doza lijeka OPDIVO je 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine kod prve 4 doze (faza kombinirane terapije). Nakon toga preporučena doza lijeka OPDIVO iznosi 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna (faza monoterapije).

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje uznapredovalog raka debelog crijeva ili rektuma, preporučena doza lijeka OPDIVO je 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine kod prve 4 doze (faza kombinirane terapije). Nakon toga preporučena doza lijeka OPDIVO iznosi 240 mg svaka 2 tjedna (faza monoterapije).

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje malignog pleuralnog mezotelioma, preporučena doza lijeka OPDIVO je 360 mg svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje uznapredovalog raka jednjaka, preporučena doza lijeka OPDIVO je 3 mg nivolumaba po kilogramu tjelesne težine svaka 2 tjedna ili 360 mg svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje raka pluća nemalih stanica, preporučena doza lijeka OPDIVO je 360 mg svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje uznapredovalog raka jednjaka, preporučena doza lijeka OPDIVO je 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje uznapredovalog adenokarcinoma želuca, jednjaka ili spoja jednjaka i želuca, preporučena doza lijeka OPDIVO iznosi 360 mg svaka 3 tjedna ili 240 mg svaka 2 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom za liječenje uznapredovalog raka pluća nemalih stanica, preporučena doza lijeka OPDIVO je 360 mg svaka 3 tjedna. Nakon dovršetka 2 ciklusa kemoterapije OPDIVO se primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom, a preporučena doza lijeka OPDIVO iznosi 360 mg svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kabozantinibom za liječenje uznapredovalog raka bubrega, preporučena doza lijeka OPDIVO je 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna.

Ovisno o Vašoj dozi, odgovarajuća količina lijeka OPDIVO će se prije primjene razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju. Da bi se dobila potrebna doza, možda će biti potrebno više od jedne bočice lijeka OPDIVO.

Kako se primjenjuje OPDIVO

OPDIVO ćete primiti u bolnici ili klinici, pod nadzorom iskusna liječnika.

OPDIVO će se primjenjivati infuzijom (dripom) u venu (intravenski) tijekom razdoblja od 30 ili 60 minuta svaka 2 ili 4 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti. Liječnik će Vam nastaviti davati OPDIVO sve dok od njega budete imali koristi ili do trenutka kada više ne budete mogli podnositi liječenje.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje raka kože, uznapredovalog raka bubrega ili uznapredovalog raka debelog crijeva ili rektuma, prve 4 doze primat ćete infuzijom u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna (faza kombinirane terapije). Nakon toga lijek ćete primiti u obliku infuzije u trajanju od 30 ili 60 minuta svaka 2 ili 4 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti (faza monoterapije).

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje malignog pleuralnog mezotelioma, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom za liječenje uznapredovalog raka jednjaka, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 2 ili 3 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje raka pluća nemalih stanica, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje uznapredovalog raka jednjaka, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 2 ili 4 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom za liječenje uznapredovalog adenokarcinoma želuca, jednjaka ili spoja jednjaka i želuca, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 3 tjedna ili svaka 2 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom za liječenje uznapredovalog raka pluća nemalih stanica, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s kabozantinibom, infuzija će se primjenjivati tijekom razdoblja od 30 ili 60 minuta svaka 2 ili 4 tjedna, ovisno o dozi koju ćete primiti.

Ako ste propustili dozu lijeka OPDIVO

Vrlo je važno da dolazite na sve dogovorene termine za primjenu lijeka OPDIVO. Ako propustite termin, pitajte svog liječnika kada biste mogli dogovoriti termin za sljedeću dozu.

Ako prestanete primiti OPDIVO

Prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak ovog lijeka. Nemojte prekinuti liječenje lijekom OPDIVO bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s liječenjem ili primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

Kada se OPDIVO primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka, najprije ćete primiti OPDIVO, a zatim drugi lijek.

Pročitajte uputu o lijeku za te druge lijekove da biste shvatili za što se oni koriste. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome te će Vam objasniti rizike i koristi liječenja.

Pripazite na važne simptome upale. OPDIVO djeluje na imunološki sustav i može uzrokovati upalu u nekim dijelovima tijela. Upala može ozbiljno naškoditi Vašem organizmu, a neka upalna stanja mogu biti opasna po život te zahtijevati liječenje ili prestanak primjene lijeka OPDIVO.

Sljedeće nuspojave prijavljene su **kada se OPDIVO primjenjivao samostalno:**

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjih dišnih puteva
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik), bijelih krvnih stanica (koje su važne za borbu protiv infekcija) ili krvnih pločica (stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi)
- smanjen tek, visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)
- glavobolja
- nedostatak zraka (dispneja), kašalj
- proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice), povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, zatvor
- kožni osip, ponekad s mjehurićima, svrbež
- bol u mišićima, kostima (mišićno-kostana bol) i zglobovima (artralgija)
- osjećaj umora ili slabosti, vrućica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljna infekcija pluća (upala pluća), bronhitis
- reakcije povezane s infuzijom lijeka, alergijska reakcija (uključujući po život opasnu alergijsku reakciju)
- smanjena aktivnost štitnjače (koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine), pojačana aktivnost štitnjače (koja može uzrokovati ubrzani puls, znojenje i gubitak tjelesne težine), oticanje štitnjače
- dehidracija, smanjenje tjelesne težine, niske razine šećera u krvi (hipoglikemija)
- upala živaca (koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama), omaglica
- zamagljen vid, suhe oči
- ubrzani otkucaji srca, poremećen srčani ritam
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- upala pluća (pneumonitis, koji karakteriziraju kašalj i otežano disanje), tekućina oko pluća
- upala crijeva (kolitis), vriedovi i afte u ustima (stomatitis), suha usta
- mrljaste promjene boje kože (vitiligo), suha koža, crvenilo kože, neuobičajen gubitak ili stanjivanje kose
- upala zglobova (artritis)
- zatajenje bubrega (uključujući nagli gubitak bubrežne funkcije)
- bol, bol u prsnom košu, edem (oticanje)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećan broj nekih bijelih krvnih stanica
- kronične bolesti povezane s nakupljanjem upalnih stanica u različitim organima i tkivima, najčešće plućima (sarkoidoza)
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega), nedovoljna aktivnost (hipopituuitarizam) ili upala (hipofizitis) hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga, šećerna bolest
- povišene razine kiseline u krvi (metabolička acidoza)

- oštećenje živaca koje uzrokuje utrnulost i slabost (polineuropatija), upala živaca koja nastaje zato što tijelo napada samo sebe, a uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol (autoimuna neuropatija)
- upala oka (koja uzrokuje bol i crvenilo)
- upala srčanog mišića, upala srčane ovojnice i nakupljanje tekućine oko srca (perikardijalni poremećaji), promjene srčanog ritma ili brzine otkucaja srca
- tekućina u plućima
- upala gušterače (pankreatitis), upala želuca (gastritis)
- upala jetre (hepatitis), blokada žučovoda (kolestaza)
- kožna bolest koja uzrokuje zadebljale i crvene mrlje na koži, često prekrivene srebrnastim ljuskicama (psorijaza); kožna promjena na licu, kod koje su nos i obrazi neuobičajeno crveni (rozaceja); teška kožna bolest koja uzrokuje crvene točkice često praćene svrbežom, nalik na osip kod ospica, koja se prvo javlja na udovima, a ponekad i na licu te drugim dijelovima tijela (multiformni eritem), koprivnjača (izdignut osip koji svrbi)
- upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost (reumatska polimialgija)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- privremena i reverzibilna nezarazna upala zaštitnih membrana koje okružuju mozak i kraljezničnu moždinu (aseptički meningitis)
- bolest koja uzrokuje upalu ili povećanje limfnog čvora (Kikuchijev limfadenitis)
- kiselina u krvi kao posljedica šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza), smanjena funkcija doštitne (paratireoidne) žlijezde
- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom), gubitak zaštitne ovojnice oko živaca (demijelinizacija), bolest kod koje mišići oslabe i brzo se umaraju (mijastenički sindrom), upala mozga
- upalna bolest krvnih žila
- vrijed u tankom crijevu
- teško i moguće smrtonosno ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza ili Stevens-Johnsonov sindrom)
- bolest kod koje imunološki sustav napada žlijezde koje proizvode tekućine koje vlaže tijelo, poput suza ili sline (Sjögrenov sindrom), bol u mišićima, osjetljivost mišića na dodir ili mišićna slabost koja nije uzrokovana tjelovježbom (miopatija), upala mišića (miozitis), ukočenost mišića i zglobova, grčenje mišića (rabdomioliza)
- upala bubrega, upala mjehura; znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

Druge prijavljene nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- stanje u kojem imunosni sustav stvara previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), što može uzrokovati razne simptome (tzv. hemofagocitna limfocitocitoza)
- odbacivanje presađenog solidnog organa
- skup metaboličkih komplikacija koje se javljaju nakon terapije za liječenje raka i koje karakteriziraju visoke razine kalija i fosfata u krvi te niske razine kalcija u krvi (sindrom tumorske lize)
- upalni poremećaj (najvjerojatnije autoimunog porijekla) koji zahvaća oči, kožu, membranu u uhu te ovojnice mozga i kraljeznične moždine (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- bol, utrnulost, trnci ili slabost u rukama ili nogama; tegobe s mokraćnim mjehurom ili crijevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, inkontinenciju mokraćne, otežano mokrenje i zatvor (mijelitis/transverzalni mijelitis)
- promjene na bilo kojem području kože i/ili genitalnom području koje prate isušivanje, stanjivanje, svrbež kože i bol (*lichen sclerosus* ili drugi lihenski poremećaji)

Sljedeće nuspojave prijavljene su **kada se OPDIVO primjenjivao u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka** (učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o primijenjenoj kombinaciji lijekova za rak):

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjih dišnih puteva
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (koje prenose kisik), bijelih krvnih stanica (koje su važne za borbu protiv infekcija) ili krvnih pločica (stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi)
- smanjena aktivnost štitnjače, koja može izazvati umor ili povećanje tjelesne težine, pojačana aktivnost štitnjače (koja može uzrokovati ubrzan puls, znojenje i gubitak tjelesne težine)
- smanjen tek, smanjenje tjelesne težine, snižene razine albumina u krvi, visoka (hiperglikemija) ili niska (hipoglikemija) razina šećera u krvi
- upala živaca (koja uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama), glavobolja, omaglica, promjena osjeta okusa
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- nedostatak zraka (dispneja), kašalj, neuobičajen zvuk glasa pri govoru (disfonija)
- proljev (vodenaste, rijetke ili meke stolice), zatvor, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, vrijedovi i afte u ustima (stomatitis), probavne tegobe (dispepsija)
- kožni osip, ponekad s mjehurićima, svrbež, bol u dlanovima ili tabanima, osip ili crvenilo kože, trnci ili osjetljivost na dodir praćeni simetričnim crvenilom, oticanjem i bolom prvenstveno na dlanovima i tabanima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije)
- bol u zglobovima (artralgija), bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol), mišićni grčevi
- prekomjerna količina proteina u mokraći
- osjećaj umora ili slabosti, vrućica, edem (oticanje)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljna infekcija pluća (upala pluća), bronhitis, upala oka (konjunktivitis)
- povećan broj nekih bijelih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila praćen vrućicom
- alergijska reakcija, reakcije povezane s infuzijom lijeka
- smanjeno lučenje hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega), nedovoljna aktivnost (hipopituitarizam) ili upala (hipofizitis) hipofize, žlijezde koja se nalazi na bazi mozga, oticanje štitnjače, šećerna bolest
- dehidracija, snižene razine fosfata u krvi
- osjeti poput utrnulosti i trnaca (parestezija)
- neprekidna prisutnost zvuka u uhu koji ne dopire izvana (tinitus)
- zamagljen vid, suhoća oka
- ubrzani otkucaji srca, neuobičajen srčani ritam, upalna bolest krvnih žila
- nastanak krvnog ugruška unutar krvne žile (tromboza)
- upala pluća (pneumonitis, koji karakteriziraju kašalj i otežano disanje), tekućina oko pluća, krvni ugrušci, krvarenje iz nosa
- upala crijeva (kolitis), upala gušterače (pankreatitis), suha usta, upala želuca (gastritis), bol u ustima, hemoroidi
- upala jetre
- mrljaste promjene boje kože (uključujući vitiligo), crvenilo kože, neuobičajen gubitak ili stanjivanje kose, promjena boje kose, koprivnjača (osip koji svrbi), promjena boje kože ili neuobičajeno tamnjenje kože (hiperpigmentacija kože), suha koža
- upala zglobova (artritis), mišićna slabost, bol u mišićima
- zatajenje bubrega (uključujući nagli gubitak bubrežne funkcije)
- bol, bol u prsnom košu, zimica
- opći osjećaj slabosti (malaksalost)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- kiselina u krvi kao posljedica šećerne bolesti (dijabetička ketoacidoza)
- povišene razine kiseline u krvi
- privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain-Barréov sindrom); oštećenje živaca koje uzrokuje utrnulost i slabost (polineuropatija); pad stopala (paraliza peronealnog živca); upala živaca koja nastaje zato što tijelo napada samo sebe, a uzrokuje

utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol (autoimuna neuropatija); mišićna slabost i umor bez atrofije (mijastenija gravis ili mijastenički sindrom)

- upala mozga
- upala oka (koja uzrokuje bol i crvenilo)
- promjene srčanog ritma ili brzine otkucaja srca, usporeni otkucaji srca, upala srčanog mišića
- perforacija crijeva, upala dvanaesnika, osjećaj žarenja ili boli u jeziku (glosodinija)
- teško i moguće smrtonosno ljuštenje kože (Stevens-Johnsonov sindrom), kožna bolest koja uzrokuje zadebljale i crvene mrlje na koži, često prekrivene srebrnastim ljuskicama (psorijaza), teška kožna bolest koja uzrokuje crvene točkice često praćene svrbežom, nalik na osip kod ospica, koja se prvo javlja na udovima, a ponekad i na licu te drugim dijelovima tijela (multiformni eritem)
- osjetljivost mišića na dodir ili mišićna slabost koja nije uzrokovana tjelovježbom (miopatija), upala mišića (miozitis), ukočenost mišića i zglobova, upala mišića koja uzrokuje bol ili ukočenost (reumatska polimialgija), oštećenje čeljusne kosti, abnormalan otvor između dvaju dijelova tijela, primjerice između nekog organa ili krvne žile i neke druge strukture (fistula)
- upala bubrega, upala mjehura. Znakovi i simptomi mogu uključivati učestalo i/ili bolno mokrenje, nagon za mokrenjem, krv u mokraći, bol ili pritisak u donjem dijelu trbuha

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- privremena i reverzibilna nezarazna upala zaštitnih membrana koje okružuju mozak i kralježničnu moždinu (aseptički meningitis)
- kronične bolesti koje se povezuju s nakupljanjem upalnih stanica u različitim organima i tkivima, najčešće plućima (sarkoidoza)
- smanjena funkcija doštitne žlijezde
- skup metaboličkih komplikacija koje se javljaju nakon terapije za liječenje raka i koje karakteriziraju visoke razine kalija i fosfata u krvi te niske razine kalcija u krvi (sindrom tumorske lize)
- upalni poremećaj (najvjerojatnije autoimunog porijekla) koji zahvaća oči, kožu, membranu u uhu te ovojnice mozga i kralježnične moždine (sindrom Vogt-Koyanagi-Harada)
- upala živaca
- bol, utrnulost, trnci ili slabost u rukama ili nogama; tegobe s mokraćnim mjehurom ili crijevima, uključujući češću potrebu za mokrenjem, inkontinenciju mokraće, otežano mokrenje i zatvor (mijelitis/transverzalni mijelitis)
- teško i moguće smrtonosno ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza), promjene na bilo kojem području kože i/ili genitalnom području koje prate isušivanje, stanjivanje, svrbež kože i bol (*lichen sclerosus* ili drugi lihenski poremećaji)
- kronična bolest zglobova (spondiloartropatija), bolest kod koje imunološki sustav napada žlijezde koje proizvode tekućine za vlaženje tijela, poput suza ili sline (Sjögrenov sindrom), grčenje mišića (rabdomioliza)

Druge prijavljene nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- stanje u kojem imunosni sustav stvara previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), što može uzrokovati razne simptome (tzv. hemofagocitna limfohistiocitoza)
- odbacivanje presađenog solidnog organa
- upala srčane ovojnice i nakupljanje tekućine oko srca (perikardijalni poremećaji)

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od gore navedenih nuspojava. Nemojte pokušavati sami liječiti simptome drugim lijekovima.

Promjene u nalazima pretraga

OPDIVO u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji može uzrokovati promjene u nalazima pretraga koje provodi Vaš liječnik. One uključuju:

- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povećane količine jetrenih enzima aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze ili alkalne fosfataze u krvi, povišene razine bilirubina kao otpadne tvari u krvi)

- odstupanja u nalazima testova bubrežne funkcije (povećane količine kreatinina u krvi)
- povišena razina enzima koji razgrađuje masnoće i enzima koji razgrađuje škrob
- povećana ili smanjena količina kalcija ili kalija
- povišene ili snižene vrijednosti magnezija ili natrija u krvi
- povišene razine hormona koji stimulira štitnjaču
- porast razina triglicerida u krvi
- porast razina kolesterola u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati OPDIVO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C i pri sobnom osvjetljenju tijekom najviše 48 sati.

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što OPDIVO sadrži

- Djelatna tvar je nivolumab.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg nivolumaba.

Jedna bočica sadrži ili 40 mg (u 4 ml), 100 mg (u 10 ml), 120 mg (u 12 ml) ili 240 mg (u 24 ml) nivolumaba.

- Drugi sastojci su: natrijev citrat dihidrat, natrijev klorid (pogledajte dio 2. „OPDIVO sadrži natrij“), manitol (E421), pentetatna kiselina, polisorbit 80 (E433), natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

Kako OPDIVO izgleda i sadržaj pakiranja

OPDIVO koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina koja može sadržavati malu količinu sitnih čestica.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu od 4 ml, 1 bočicu od 10 ml, 1 bočicu od 12 ml ili 1 bočicu od 24 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**Priprema i primjena lijeka OPDIVO**

Lijek mora pripremiti obučeno zdravstveno osoblje u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Izračun doze

Možda će biti potrebno više od jedne bočice koncentrata lijeka OPDIVO da bi se dobila bolesnikova ukupna doza.

Nivolumab u monoterapiji

Propisana doza za odrasle ovisi o indikaciji, a iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Melanom (liječenje uznapredovale bolesti ili adjuvantno liječenje) u adolescenata. Propisana doza za adolescente u dobi od 12 godina i starije težine barem 50 kg iznosi 240 mg ili 480 mg. Za adolescente u dobi od 12 godina i starije težine do 50 kg propisana se doza prikazuje kao mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti.

- **Ukupna doza nivolumaba** u mg = bolesnikova tjelesna težina u kg × propisana doza u mg/kg.
- **Volumen koncentrata lijeka OPDIVO** za pripremu doze (ml) = ukupna doza nivolumaba u mg, podijeljena s 10 (jačina koncentrata lijeka OPDIVO iznosi 10 mg/ml).

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom

Propisana doza za bolesnika izražava se u mg/kg. Na temelju te propisane doze izračunajte ukupnu dozu koju treba primijeniti (vidjeti prethodni tekst).

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom kod malignog pleuralnog mezotelioma

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom kod uznapredovalog raka jednjaka

Propisana doza za bolesnika može se temeljiti na tjelesnoj težini (3 mg/kg) ili iznosi 360 mg neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod resektabilnog raka pluća nemalih stanica

Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod uznapredovalog raka jednjaka
Propisana doza za bolesnika iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kod adenokarcinoma želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka
Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg ili 240 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s ipilimumabom i kemoterapijom
Propisana doza za bolesnika iznosi 360 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Nivolumab u kombinaciji s kabozantinibom
Propisana doza nivolumaba za bolesnika iznosi 240 mg ili 480 mg, neovisno o tjelesnoj težini.

Priprema infuzije

Pobrinite se da osigurate aseptični postupak kod pripreme infuzije.

OPDIVO se može upotrijebiti za intravensku primjenu:

- **bez razrjeđivanja**, nakon prijenosa u infuzijski spremnik uz pomoć odgovarajuće sterilne štrcaljke
- ili
- **nakon razrjeđivanja**, prema sljedećim uputama:
 - Konačna koncentracija infuzije mora biti u rasponu od 1 do 10 mg/ml
 - Ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 160 ml. Za bolesnike tjelesne težine manje od 40 kg, ukupni volumen infuzije ne smije biti veći od 4 ml po kilogramu bolesnikove težine.
 - Koncentrat lijeka OPDIVO može se razrijediti:
 - 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju; ili
 - 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju

1. KORAK

- Provjerite sadrži li koncentrat lijeka OPDIVO čestice i je li promijenio boju. Nemojte tresti bočicu. Koncentrat lijeka OPDIVO je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži bilo kakve čestice osim nekoliko prozirnih do bijelih čestica.
- Izvucite potrebni volumen koncentrata lijeka OPDIVO odgovarajućom sterilnom štrcaljkom.

2. KORAK

- Prenesite koncentrat u sterilnu, praznu staklenu bocu ili spremnik za intravensku primjenu (PVC ili poliolefin).
- Ako je potrebno, razrijedite ga potrebnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekcije ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju. Za lakšu pripremu, koncentrat može biti direktno prenesen u vreću prethodno napunjenu prikladnim volumenom 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.
- Nježno promiješajte infuziju okrećući je u rukama. Nemojte je tresti.

Primjena

Infuzija lijeka OPDIVO ne smije se primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Infuziju lijeka OPDIVO primijenite **intravenski tijekom razdoblja od 30 ili 60 minuta, ovisno o dozi i indikaciji.**

OPDIVO se ne smije infundirati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju. Za infuziju upotrijebite posebnu infuzijsku liniju.

Upotrijebite infuzijski komplet te sterilan i nepirogen *in-line* filtar male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora od 0,2 µm do 1,2 µm).

Infuzija lijeka OPDIVO kompatibilna je sa:

- spremnicima od PVC-a
- poliolefinским spremnicima
- staklenim bocama
- infuzijskim kompletima od PVC-a
- *in-line* filtrima koji imaju polietersulfonske membrane s veličinom pora od 0,2 µm do 1,2 µm

Nakon primjene doze nivolumaba, isperite liniju 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju.

Uvjeti čuvanja i rok valjanosti

Neotvorena bočica

OPDIVO se mora **čuvati u hladnjaku** (2 °C – 8 °C). Bočice se moraju čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. OPDIVO se ne smije zamrzavati.

Neotvorena bočica može se čuvati na kontroliranoj sobnoj temperaturi do 25 °C i pri sobnom osvjetljenju tijekom najviše 48 sati.

OPDIVO se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Infuzija lijeka OPDIVO

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni u sljedećim uvjetima od trenutka pripreme infuzije (navedeno vrijeme uključuje i razdoblje primjene infuzije):

Priprema infuzije	Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni	
	Čuvanje na temperaturi od 2°C do 8°C zaštićeno od svjetlosti	Čuvanje na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) i sobnoj svjetlosti
Nerazrijeđena ili razrijeđena 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju	30 dana	24 sata (unutar ukupnih 30 dana čuvanja)
Razrijeđena 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za injekciju	7 dana	8 sati (ukupno 7 dana čuvanja)

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju, neovisno o upotrijebljenom sredstvu za razrjeđivanje, potrebno je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 7 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosno 8 sati (unutar navedenog ukupnog 7-dnevnog razdoblja čuvanja) na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C). Tijekom pripreme infuzije treba osigurati aseptično rukovanje lijekom.

Zbrinjavanje

Neupotrijebljena otopina za infuziju ne smije se čuvati za kasniju ponovnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.