

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum infúziós oldathoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként az infúziós oldathoz való koncentrátum.
40 mg nivolumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
100 mg nivolumabot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
120 mg nivolumabot tartalmaz 12 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
240 mg nivolumabot tartalmaz 24 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A nivolumabot kínaihőrcsőg-petefészek-sejtekben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

0,1 mmol (vagy 2,5 mg) nátriumot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat. Az oldat pH-ja megközelítőleg 6,0, és az ozmolalitása körülbelül 340 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők kezelésére javallott.

A nivolumab monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és a teljes túlélés (overall survival – OS) emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

A monoterápiában alkalmazott OPDIVO a IIB vagy IIC stádumú, vagy a nyirokcsomókat érintő vagy metasztatikus melanomában szenvedő, teljes tumorreszekción átesett felnőttek, valamint 12 éves vagy annál idősebb serdülők adjuváns kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (non-small cell lung cancer – NSCLC)

Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat nem mutat EGFR-mutációt vagy ALK-transzlokációt.

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére javallott korábbi kemoterápia után, felnőtteknél.

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A platinaalapú kemoterápiával kombinált OPDIVO a reszekálható, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő olyan felnőttek neoadjuváns kezelésére javallott, akiknél magas a kiújulás kockázata, és akiknél a daganat $\geq 1\%$ -ban mutat PD-L1 expressziót (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Malignus pleuralis mesothelioma (MPM)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva nem reszekábilis malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott.

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma – RCC)

A monoterápiában adott OPDIVO az előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallott korábbi kezelés után, felnőtteknél.

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva az intermedier/rossz prognózisú, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az OPDIVO kabozantinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A monoterápiában adott OPDIVO kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) kezelésére javallott autológ őssejt-transzplantációt (autologous stem cell transplant – ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően, felnőtteknél.

Fej–nyaki laphámsejtes carcinoma (squamous cell cancer of the head and neck – SCCHN)

A monoterápiában adott OPDIVO fej–nyaki kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a betegség a platina alapú kezelés mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

Urothelialis carcinoma

A monoterápiában adott OPDIVO a lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy metasztatikus urothelialis carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi platina tartalmú kezelés sikertelensége után.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

A monoterápiában adott OPDIVO olyan, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató izominvazív urothelialis carcinomában (muscle invasive urothelial carcinoma – MIUC) szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél a MIUC radikális reszekcióját követően magas a kiújulás kockázata (lásd 5.1 pont).

Mismatch repair deficiens (dMMR) vagy magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) colorectalis carcinoma (CRC)

Az OPDIVO ipilimumabbal kombinálva a mismatch repair deficiens vagy magas mikroszatellita-instabilitású colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, korábbi fluoropirimidinalapú kombinált kemoterápia után (lásd 5.1 pont).

A nyelvőcső laphámsejtes carcinómája (oesophageal squamous cell carcinoma – OSCC)

Az ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO a nyelvőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallt.

A fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápiával kombinációban adott OPDIVO a nyelvőcső nem reszekálható előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus, $\geq 1\%$ -os PD-L1 tumorsejt-expressziót mutató laphámsejtes carcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallt.

A monoterápiában adott OPDIVO a nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelvőcsőrák kezelésére javallott felnőtteknél, korábbi fluoropirimidin- és platinaalapú kombinált kemoterápia után.

A nyelvőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának (OC vagy GEJC) adjuváns kezelése.

A monoterápiában adott OPDIVO olyan nyelvőcső- vagy gastroesophagealis junkció daganatos felnőtt betegek adjuváns kezelésére javallt, akiknek a korábbi neoadjuváns kemoradioterápia után reziduális patológiai betegsége van. (lásd 5.1 pont).

A gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelvőcső adenocarcinómája

Az OPDIVO fluoropirimidin és platina alapú kemoterápiával kombinálva a gyomor, a gastroesophagealis junkció (GEJ) vagy a nyelvőcső HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus adenocarcinómájában szenvedő, olyan felnőttek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS \geq 5 (Combined Positive Score – kombinált pozitív pontszám) PD-L1-expressziót mutat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

PD-L1-vizsgálat

Ha az indikációban szerepel, a beteg PD-L1 tumorexpresszió alapján történő kiválasztását az OPDIVO-kezelésre validált teszttel kell megerősíteni (lásd 4.1, 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

OPDIVO monoterápiában

Az OPDIVO javasolt dózisa vagy 240 mg nivolumab minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten, a javallattól és betegpopulációtól függően (lásd 5.1 és 5.2 pont), az 1. táblázatban foglaltak szerint.

1. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő a nivolumab-monoterápia intravénás beadásához

Javallat*	Ajánlott dózis és infúziós idő
Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés)	Felnőttek és serdülők (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű): 240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt vagy 30 perc alatt (adjuváns melanoma, lásd 5.1 pont)
	Serdülők (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű): 3 mg/ttkg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 6 mg/ttkg minden 4. héten 60 perc alatt
Vesesejtes carcinoma Izominvazív urothelialis carcinoma (MIUC) (adjuváns kezelés)	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt
Nyelőcsőrák vagy a gastroesophagealis junkció daganata (adjuváns kezelés)	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 480 mg minden 4. héten 30 perc alatt az első 16 héten, majd 480 mg minden 4. héten 30 perc alatt
Nem kissejtes tüdőcarcinoma Klasszikus Hodgkin-lymphoma Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma Urothelialis carcinoma Nyelőcső laphámsejtes carcinómája	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt

*A monoterápiás javallat szerint a 4.1 pontban.

Amennyiben a melanómában, vesesejtes carcinómában, OC-ben, GEJC-ben vagy MIUC-ban (adjuváns kezelés) szenvedő betegeket a 240 mg-os 2 hetes adagolási rendről át kell állítani a 480 mg-os 4 hetes adagolási rendre, az első 480 mg-os dózist két héttel az utolsó 240 mg-os dózis után kell beadni. Ellenkezőleg, ha a betegeket a 480 mg-os 4 hetes adagolási rendről a 240 mg-os 2 hetes adagolási rendre kell átállítani, az első 240 mg-os dózist az utolsó 480 mg-os dózis után négy héttel kell beadni.

Ipilimumabbal kombinált OPDIVO

Melanoma

Felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű) az ajánlott dózis 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második szakasz követi, amely során intravénás nivolumab-monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, **vagy** 480 mg minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), a 2. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist:

- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 3 héttel kell beadni, ha 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, **vagy**
- az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 6 héttel kell beadni, ha 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

Serdülőknél (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű) az ajánlott dózis 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második fázis követi, amelyben intravénás nivolumab-monoterápiát kell alkalmazni, vagy 3 mg/ttkg dózisban minden 2. héten, **vagy** 6 mg/ttkg dózisban minden 4. héten beadva (lásd 5.1 és 5.2 pont), a 2. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist:

- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 3 héttel kell beadni, ha 3 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 2. héten, **vagy**
- Az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után 6 héttel kell beadni, ha 6 mg/ttkg-ot alkalmaznak minden 4. héten.

2. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához melanoma kezelésére

	Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	Felnőttek és 12 éves és annál idősebb serdülők: 1 mg/ttkg, 30 perc alatt	Felnőttek és serdülők (12 éves és annál idősebb és legalább 50 kg testtömegű): 240 mg minden 2. héten 30 perc alatt 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt Serdülők (12 éves és annál idősebb és 50 kg-nál kisebb testtömegű): 3 mg/ttkg minden 2. héten 30 perc alatt, vagy 6 mg/ttkg minden 4. héten 60 perc alatt
Ipilimumab	Felnőttek és 12 éves és annál idősebb serdülők: 3 mg/ttkg, 30 perc alatt	-

Malignus pleuralis mesothelioma

Az ajánlott dózis 360 mg nivolumab minden 3. héten 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazva, 6 hetente 30 perces intravénás infúzióban alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva. A kezelés azoknál a betegeknél, akik betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig folytatódik.

Vesesejtes carcinoma és dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Az ajánlott dózis 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab intravénásan beadva, minden 3. héten, az első 4 dózis alkalmával. Ezt egy második fázis követi, amelyben intravénás nivolumab-monoterápia kerül alkalmazásra, vagy 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten beadva (csak vesesejtes carcinoma), a 3. táblázatban foglaltak szerint. A monoterápiás fázisban az első nivolumab-dózist

- 3 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 240 mg-ot alkalmaznak minden 2. héten, vagy
- 6 héttel az ipilimumabbal kombinált nivolumab utolsó dózisa után kell beadni, ha 480 mg-ot alkalmaznak minden 4. héten (csak vesesejtes carcinoma).

3. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő az ipilimumabbal kombinált nivolumab intravénás beadásához vesesejtes carcinoma és dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma kezelésére

	Kombinációs fázis, minden 3. héten 4 adagolási ciklusban	Monoterápiás fázis
Nivolumab	3 mg/ttkg 30 perc alatt	240 mg minden 2. héten, 30 perc alatt 480 mg minden 4. héten, 60 perc alatt (csak vesesejtes carcinoma)
Ipilimumab	1 mg/ttkg 30 perc alatt	-

Nyelőcső laphámsejtes carcinómája

Az ajánlott dózis vagy kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab vagy háromhetente 360 mg nivolumab 30 perces intravénás infúzióban, hathetente 30 perces intravénás infúzió formájában alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban adva. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO

Vesesejtes carcinoma

Az ajánlott dózis vagy 240 mg nivolumab minden 2. héten, **vagy** 480 mg nivolumab minden 4. héten intravénásan beadva, minden nap 40 mg *per os* kabozantinibbel kombinálva.

4. táblázat: Ajánlott dózis és infúziós idő *per os* kabozantinibbel kombinált nivolumab intravénás beadásához vesesejtes carcinoma kezelésére

	Kombinációs fázis
Nivolumab	240 mg minden 2. héten 30 perc alatt 480 mg minden 4. héten 60 perc alatt
Kabozantinib	napi egyszeri 40 mg

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Az ajánlott dózis minden 3. héten 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva kombinációban minden 6. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 1 mg/ttkg ipilimumabbal és minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával. A 2 ciklus kemoterápia befejezését követően a kezelést minden 3. héten intravénásan beadott 360 mg nivolumabbal és kombinációban minden 6. héten alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kell folytatni. A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegségére nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig javasolt.

Kemoterápiával kombinált OPDIVO

A nem kissejtes tüdőcarcinoma neoadjuváns kezelése

Az ajánlott dózis minden 3. héten 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, platinaalapú kemoterápiával kombinációban 3 cikluson keresztül (lásd 5.1 pont).

Nyelőcső laphámsejtes carcinómája

A nivolumab ajánlott dózisa kéthetente 240 mg vagy négyhetente 480 mg 30 perces intravénás infúzióban, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinációban alkalmazva (lásd 5.1 pont). A nivolumabbal történő kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, illetve azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A gyomor, a gastroesophagealis junctió vagy a nyelőcső adenocarcinómája

Az ajánlott dózis 360 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinálva háromhetente, **vagy** 240 mg nivolumab intravénásan 30 perc alatt beadva, fluoropirimidin- és platinaalapú kemoterápiával kombinálva kéthetente (lásd 5.1 pont). A nivolumab-kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy a betegség progressziója nélküli betegek esetében legfeljebb 24 hónapig ajánlott.

A kezelés időtartama

Az OPDIVO-kezelést akár monoterápiában, akár ipilimumabbal vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinálva addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikortól a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést (és legfeljebb a terápia maximális időtartamáig, ha az adott indikációban ez meg van határozva).

Adjuváns terápia esetén az OPDIVO-kezelés maximális időtartama 12 hónap.

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO-kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve azoknál a betegeknél, akik betegségére nem progrediált, legfeljebb 24 hónapig kell folytatni. A kabozantinib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell folytatni. Olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.

Atípusos válaszreakciókat figyeltek meg (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését vagy új léziókat az első néhány hónapon belül, amit a daganat zsugorodása követett). Amíg a betegség progressziója megerősítésre nem kerül, a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél kezdetben a betegség progressziójára utaló jeleket tapasztalnak.

A dóziseszkaláció vagy dóziscsökkenés nem javasolt a monoterápiában adott vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO esetében. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján a dózis késleltetése vagy kihagyása lehet szükséges. A kezelés végleges abbahagyására vagy a dózisek kihagyására vonatkozó ajánlásokat az 5. táblázat tartalmazza. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat a 4.4 pont tartalmazza. A nivolumab más terápiás hatóanyagokkal kombinált alkalmazása esetén ezen terápiás hatóanyagok adagolását illetően olvassa el azok Alkalmazási előírását.

5. táblázat: Az OPDIVO-kezelés vagy a kombinált OPDIVO-kezelés javasolt módosítása

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű pneumonitis	2. fokozatú pneumonitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, a radiológiai eltérések javulásáig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	3. vagy 4. fokozatú pneumonitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű colitis	2. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és (ha szükséges) a kortikoszteroid-kezelés végéig. ^c
	3. fokozatú hasmenés vagy colitis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	- OPDIVO-monoterápia	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	A kezelést végleg abba kell hagyni.
4. fokozatú hasmenés vagy colitis	A kezelést végleg abba kell hagyni.	
Immunrendszeri eredetű hepatitis	A glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT), a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) vagy az összbilirubinszint 2. fokozatú emelkedése	Az adagolást el kell halasztani a laboratóriumi értékek kiindulási szintre történő visszatéréséig, és amennyiben szükség van kortikoszteroid-kezelésre, akkor a kortikoszteroid-kezelés végéig.
Megjegyzés: a vesesejtes carcinómában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél májenzim-emelkedés esetén, lásd a táblázatot követő adagolási útmutatásokat.	A GOT, a GPT vagy az összbilirubinszint 3. vagy 4. fokozatú emelkedése	A kezelést végleg abba kell hagyni.
	2. vagy 3. fokozatú kreatininszint-emelkedés	Az adagolást el kell halasztani a kreatininszint kiindulási szintre történő visszatéréséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar	4. fokozatú kreatininszint-emelkedés	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások	Súlyosság	A kezelés módosítása
Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek	Tünetekkel járó 2. vagy 3. fokozatú hypothyreosis, hyperthyreosis, hypophysitis 2. fokozatú mellékvese-elégtelenség 3. fokozatú diabetes	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig, és a kortikoszteroid-kezelés (ha az akut gyulladás tünetei miatt szükséges) végéig. A kezelést a hormonpótló kezelés ^b mellett addig kell folytatni, amíg már nincsenek tünetek.
	4. fokozatú hypothyreosis 4. fokozatú hyperthyreosis 4. fokozatú hypophysitis 3. vagy 4. fokozatú mellékvese-elégtelenség 4. fokozatú diabetes	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások	3. fokozatú bőrkiütés	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig.
	4. fokozatú bőrkiütés	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Immunrendszeri eredetű myocarditis	Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	A kezelést végleg abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).
	2. fokozatú myocarditis	Az adagolást el kell halasztani a tünetek megszűnéséig és a kortikoszteroid-kezelés végéig. ^c
	3. vagy 4. fokozatú myocarditis	A kezelést végleg abba kell hagyni.
Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások	3. fokozatú (első előfordulás)	Az adagolást el kell halasztani.
	4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú; a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú; a kortikoszteroidok dózisát nem lehet napi 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű dózis alá csökkenteni.	A kezelést végleg abba kell hagyni.

Megjegyzés: A *Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai* (NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0 verziója szerinti toxicitási fokozatok.

^a A kombinációs terápiát követő kezelés második fázisának (nivolumab-monoterápia) alkalmazása alatt a kezelést végleg abba kell hagyni, ha 3. fokozatú hasmenés vagy colitis alakul ki.

^b A hormonpótló kezelés alkalmazására vonatkozó ajánlás a 4.4 pontban található.

^c Nem ismert a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunrendszerrel összefüggő myocarditist tapasztaltak.

A monoterápiában vagy más terápiás hatóanyagokkal kombinált OPDIVO-kezelést végleg abba kell hagyni az alábbiak esetén:

- 4. fokozatú vagy kiújuló 3. fokozatú mellékhatások;
- a kezelés módosítása ellenére tartós 2. vagy 3. fokozatú mellékhatások.

Az OPDIVO-val kezelt betegeknek át kell adni a Betegeknek szóló információs kártyát, és tájékoztatni kell őket az OPDIVO kockázatairól (lásd még a Betegtájékoztatót).

Az ipilimumabbal kombinált OPDIVO alkalmazása esetén, ha bármelyik hatóanyag adását elhalasztják, akkor a másik hatóanyag adását is el kell halasztani. Ha a késleltetés után újra kezdik az adagolást, a kombinált kezelés vagy az OPDIVO-monoterápia a beteg egyéni értékelése alapján indítható újra.

Ha az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák, az adagolással kapcsolatban olvassa el a többi kombinációs terápiás készítmény alkalmazási előírását. Ha bármelyik hatóanyag alkalmazását visszatartják, a többi hatóanyaggal a kezelés folytatható. Ha az adagolást a késleltetés után folytatják, a kombinációs kezelés vagy az OPDIVO monoterápia vagy csak a kemoterápia folytatható az adott beteg értékelése alapján.

Kabozantinibbel kombinált OPDIVO vesesejtes carcinomában

A kabozantinibbel kombinált OPDIVO alkalmazása esetén a fenti, 5. táblázatban leírt kezelésmódosításokat az OPDIVO-ra is alkalmazni kell. Ezenkívül a vesesejtes carcinomában szenvedő, kabozantinibbel kombinált OPDIVO-val kezelt betegeknél, májenzimszint-emelkedés esetén:

- Amennyiben a GPT vagy a GOT a normál érték felső határának (Upper Limit of Normal, ULN) > 3-szorosa, de ≤ 10 -szerese, és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés nem éri el az $ULN \geq 2$ -szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását fel kell függeszteni, amíg ezek a mellékhatások 0-1. fokozatúra nem mérséklődnek. A kortikoszteroid-kezelés megfontolandó. A tünetek rendeződését követően megfontolandó a kezelés újraindítása az egyik gyógyszerrel vagy mindkét gyógyszerrel. A kabozantinib-kezelés újraindításakor olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását.
- Amennyiben a GPT vagy a GOT az $ULN > 10$ -szerese, vagy az $ULN > 3$ -szorosa és az egyidejű összbilirubinszint-emelkedés eléri az $ULN \geq 2$ -szeresét, az OPDIVO és a kabozantinib adását végleg abba kell hagyni, és megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanomában szenvedő serdülőket. A jelenleg rendelkezésre álló, az OPDIVO monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban történő alkalmazására vonatkozó adatokat a 4.2, 4.8, 5.1 és 5.2 pont ismerteti.

Idősek

Idős (≥ 65 éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

Májkárosodás

Populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján enyhe fokú májkárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy ezekre a populációkra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Az OPDIVO-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik közepesen súlyos fokú (összbilirubinszint $>1,5$ – 3 -szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) vagy súlyos (összbilirubinszint >3 -szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) májkárosodásban szenvednek.

Az alkalmazás módja

Az OPDIVO csak intravénásan alkalmazható. Intravénás infúzióban, a dózistól függően (lásd 1., 2., 3., és 4. táblázat) 30 vagy 60 perces időszak alatt kerül beadásra. Az infúziót egy steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötésű, $0,2$ – $1,2$ μm -es pórus méretű, beépített szűrőt tartalmazó szereléken keresztül kell beadni.

Az OPDIVO-t tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO szükséges összdózisa 10 mg/ml-es oldatként közvetlenül is infundálható, vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval hígítható (lásd 6.6 pont)

Ipilimumabbal és/vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazva, először az OPDIVO-t, majd az ipilimumabot (adott esetben) és végül a kemoterápiát kell beadni ugyanazon a napon. Minden infúzióhoz külön infúziós zsákot és szűrőket kell használni.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére és kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

A PD-L1-státusz értékelése

A daganat PD-L1-státuszának értékelésénél fontos, hogy jól validált és robusztus módszert alkalmazzanak.

Immunrendszeri eredetű mellékhatások

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációs kezelés során alkalmazott készítmények Alkalmazási előírását is. Immunrendszeri eredetű mellékhatások nagyobb arányban fordultak elő, amikor a nivolumabot ipilimumabbal kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Immunrendszeri eredetű mellékhatások hasonló arányban fordultak elő, amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinálva alkalmazták, mint amikor a nivolumabot monoterápiában adták. Ezért az immunrendszeri eredetű mellékhatásokra vonatkozó alábbi útmutatás a kombináció OPDIVO komponensére vonatkozik, kivéve, ha ezt kifejezetten megemlítik. Az immunrendszeri eredetű mellékhatások többsége megfelelő kezelés után, beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását vagy a kezelés módosítását is, javult vagy elmúlt (lásd 4.2 pont).

Több szervrendszert érintő immunrendszeri eredetű mellékhatások is előfordulhatnak egyidejűleg.

A kombinált kezeléssel kapcsolatban cardialis és pulmonalis mellékhatásokat jelentettek, beleértve a tüdőembóliát is. A betegeknél folyamatosan monitorozni kell a cardialis vagy pulmonalis mellékhatásokat, valamint a kezelés előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell náluk az elektrolit-háztartás zavaraira és a kiszáradásra utaló klinikai jeleket, tüneteket és laboratóriumi eltéréseket. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását életveszélyes vagy kiújuló, súlyos cardialis és pulmonalis mellékhatások kialakulása esetén le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó dózis után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a kezelés alatt, vagy annak abbahagyását követően.

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. Ha a mellékhatások kezelésére kortikoszteroidokkal végzett immunszuppressziót alkalmaznak, akkor ezek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni. A dózis gyors leépítése a mellékhatások súlyosbodásához vagy visszatéréséhez vezethet. Ha a kortikoszteroid alkalmazása ellenére a tünetek súlyosbodnak, vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiával kell kiegészíteni.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adása nem kezdhető el újra, amíg a beteg immunszuppresszív dózisban kortikoszteroidokat vagy egyéb immunszuppresszív kezelést kap. Az immunszuppresszív kezelést kapó betegeknek az opportunista fertőzések megelőzése érdekében profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni.

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos pneumonitist, vagy interstitialis tüdőbetegséget, köztük végzetes kimenetelű eseteket is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a pneumonitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a radiológiai elváltozásokat (például fokális tejüvegszerű homályokat, foltos infiltrációkat), dyspnoét és hypoxiát. A fertőzéses eredetű és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú pneumonitis esetén a nivolumabot, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni.

2. fokozatú (tüneteket okozó) pneumonitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 2–4 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés mellett súlyos hasmenést, vagy colitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknek monitorozni kell a diarrhoeát és a colitis további tüneteit, mint például a hasi fájdalmat és nyákos vagy véres székletet. A cytomegalovirus- (CMV) fertőzés/reaktíválás eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisszel rendelkező betegek esetében. A fertőzéses és a diarrhoeával összefüggő etiológiákat ki kell zárni, ezért megfelelő laboratóriumi tesztek és további vizsgálatokat kell végezni. Ha a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitis diagnózisa igazolódott, fontolóra kell venni a kortikoszteroid-kezelés kiegészítését egy másik immunszuppresszív hatóanyaggal, vagy a kortikoszteroid terápia lecserélését.

4. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

A nivolumab-monoterápia adását fel kell függeszteni 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab-monoterápia adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroid elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a nivolumab-monoterápia alkalmazását végleg abba kell hagyni. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazásakor megfigyelt 3. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén végleg abba kell hagyni a kezelést, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú hasmenés vagy colitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. A tartós hasmenést vagy colitist 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid dózis adásával kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását

szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos hepatitist észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hepatitis okozta jeleket és tüneteket, mint például a transzaminázok szintjének és az összbilirubinszintnek az emelkedését. A fertőzéses és a betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

3. vagy 4. fokozatú transzamináz- vagy összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizonnal egyenértékű kortikoszteroid adását kell kezdeni.

2. fokozatú transzaminázszint- és összbilirubinszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni. Ezeknek a laboratóriumi értékeknek a tartós emelkedését 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizonnal egyenértékű kortikoszteroid dózissal kell kezelni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kortikoszteroid dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos nephritist és veseműködési zavart észleltek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a nephritisre vagy veseműködési zavarra utaló jeleket és tüneteket. A legtöbb betegnél tünetmentes szérumkreatininszint-emelkedés jelentkezik. A betegséggel összefüggő etiológiákat ki kell zárni.

4. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot végleg abba kell hagyni, és 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizonnal egyenértékű kortikoszteroid dózist adását kell kezdeni.

2. vagy 3. fokozatú szérumkreatininszint-emelkedés esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és 0,5–1 mg/ttkg/nap metilprednizonnal egyenértékű kortikoszteroid dózist adását kell kezdeni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. Ha a kortikoszteroidok elkezdése ellenére a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a dózist 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon-ekvivalensre kell emelni, és a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápia vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab mellett súlyos endokrin betegségeket, köztük hypothyreosist, hyperthyreosist, mellékvese-elégtelenséget (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is), hypophysitist (beleértve a hypopituitarizmust is), diabetes mellitust és diabeteses ketoacidosiszt észleltek (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell az endokrin betegségek és a hyperglykaemia okozta klinikai jeleket és tüneteket, valamint a pajzsmirigy működés eltéréseit (a kezelés kezdetén, rendszeresen a kezelés alatt és a klinikai vizsgálatoknak megfelelően). A betegeknél jelentkezhet fáradtság, fejfájás, a mentális státusz megváltozása, hasi fájdalom, széklethabitus-változás és hypotonia vagy nem specifikus tünetek, amelyek egyéb okokra emlékeztethetnek, mint például az agyi áttétek vagy az alapbetegség. Hacsak egy alternatív etiológia nem kerül azonosításra, az endokrin betegségek okozta jeleket vagy tüneteket immunrendszeri eredetűnek kell tartani.

Tüneteket okozó hypothyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén pajzsmirigyhormon-pótlást kell kezdeni. Tüneteket okozó hyperthyreosis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén antithyroid gyógyszer adását kell kezdeni. Ha a pajzsmirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a pajzsmirigyműködés monitorozását folytatni kell. Életveszélyes hyperthyreosis vagy hypothyreosis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Tüneteket okozó 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén fiziológiás kortikoszteroid-pótlást kell kezdeni. Súlyos (3. fokozatú) vagy életveszélyes (4. fokozatú) mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő kortikoszteroidpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a mellékveseműködés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó 2. vagy 3. fokozatú hypophysitis esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén hormonpótlást kell kezdeni. Ha az agyalapi mirigy akut gyulladására van gyanú, 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű kortikoszteroid adását is mérlegelni kell. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását szükség esetén újra el lehet kezdeni. Életveszélyes (4. fokozatú) hypophysitis esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni. A megfelelő hormonpótlás alkalmazásának biztosítása érdekében az agyalapi mirigy-működés és a hormonszintek monitorozását folytatni kell.

Tüneteket okozó diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és szükség esetén inzulin-pótlást kell kezdeni. A megfelelő inzulin-pótlás alkalmazásának biztosítása érdekében a vércukorszint monitorozását folytatni kell. Életveszélyes diabetes esetén a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását végleg abba kell hagyni.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab, valamint ritkábban a nivolumab-monoterápia mellett súlyos bőrkiütést észleltek (lásd 4.8 pont). A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását 3. fokozatú bőrkiütés esetén el kell halasztani, és 4. fokozatú bőrkiütés esetén abba kell hagyni. A súlyos bőrkiütést 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolonnal egyenértékű, nagy dózisú kortikoszteroiddal kell kezelni.

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a SJS vagy TEN okozta jelek vagy tünetek mutatkoznak, a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést meg kell szakítani, és a beteget az ennek kivizsgálására és kezelésére szakosodott osztályra kell irányítani. Ha a betegnél a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása során alakul ki SJS vagy TEN, a kezelés végleges abbahagyása javasolt (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges, amikor egy olyan betegnél mérlegelik a nivolumab-kezelés alkalmazását, akinél korábban súlyos vagy életveszélyes cután mellékhatást tapasztaltak egy másik, immunstimuláns daganatellenes szerrel történő kezelés során.

Egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások

Az alábbi immunrendszeri eredetű mellékhatásokról számoltak be a nivolumab-monoterápiával vagy ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabbal kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál a klinikai vizsgálatokban, a különböző dózisok és tumor típusok mellett: pancreatitis, uveitis, demyelinatio, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), Guillain-Barré-szindróma, myasthenia gravis, myastheniás szindróma, asepticus meningitis, encephalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, myositis, myocarditis, rhabdomyolysis és myelitis. A

forgalomba hozatalt követően Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma, mellékpajzsmirigy-alulműködés és nem fertőző cystitis eseteiről számoltak be (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A gyanított immunrendszeri eredetű mellékhatások esetén adekvát vizsgálatot kell végezni az etiológia megerősítése vagy az egyéb okok kizárása érdekében. A mellékhatás súlyossága alapján a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell adni. A tünetek javulásakor a kortikoszteroid fokozatos leépítését követően a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását újra el lehet kezdeni. A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab adását minden olyan súlyos, immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén, ami visszatér, és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni.

A nivolumab és az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálatai során myotoxicitás (myositis, myocarditis és rhabdomyolysis) eseteiről számoltak be, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ha a betegnél myotoxicitásra utaló jelek és tünetek alakulnak ki, szoros monitorozásra van szükség és a beteget késlekedés nélkül szakorvoshoz kell irányítani kivizsgálás, valamint kezelés céljából. A myotoxicitás súlyosságától függően a nivolumab- vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést fel kell függeszteni, vagy végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont), és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A myocarditis diagnosztizálásához erős gyanújelek fennállása szükséges. A cardialis és cardio-pulmonalis tünetekkel rendelkező betegeket ki kell vizsgálni a lehetséges myocarditis szempontjából. Myocarditis gyanúja esetén azonnal nagy dózisú szteroid-kezelést (1–2 mg/ttkg/nap prednizon vagy 1–2 mg/ttkg/nap metilprednizolon) kell elkezdeni és azonnali kardiológiai konzultációt kell kezdeményezni a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelő diagnosztikai eljárásokkal együtt. Amint a myocarditis diagnózisa megerősítést nyert, a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelést el kell halasztani, vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A nivolumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltak esetén a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

A monoterápiaként és ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés kapcsán haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg. Körültekintéssel kell eljárni, ha a nivolumabot monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinálva alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, az önmagában vagy ipilimumabbal együtt alkalmazott nivolumab adását fel kell függeszteni és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Infúziós reakciók

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiban súlyos infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúziós reakció esetén a nivolumab, vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab-infúziót fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás, valamint az infúziós reakciók megelőzésére vonatkozó intézményi terápiás ajánlásokban foglalt premedikáció alkalmazása mellett kaphatják a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot.

Betegség-specifikus óvintézkedések

Előrehaladott melanoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 , akiknek aktív agyi metastasisaik vagy leptomeningialis metastasisaik, autoimmun betegségük volt, és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab pivotális klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Az ocularis/uvealis melanomában szenvedő betegeket kizárták a melanoma pivotális klinikai vizsgálatokból. Emellett a CA209037 vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek

anti-CTLA-4-kezeléssel összefüggő, 4. fokozatú mellékhatásuk volt (lásd 5.1 pont). A CA209172 klinikai vizsgálatba azokat a betegeket is bevonták, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma 2, kezelt leptomeningealis metastasisaik, ocularis/uvealis melanomájuk, autoimmun betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akiknél a korábbi CTLA-4-kezeléssel összefüggő 3.-4. fokozatú mellékhatások fordultak elő (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt immunszuppresszáns-kezelésben részesült, és aktív agyi vagy leptomeningealis metastasisban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nivolumab-monoterápiához képest az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása esetén a progressziómentes túlélés emelkedését csak az alacsony PD-L1-expressziót mutató tumorú betegeknél igazolták. A teljes túlélés javulása a magas PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek körében (PD-L1 \geq 1%) hasonló volt az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia esetén. A kombináció elkezdése előtt javasolt, hogy az orvosok gondosan értékeljék az egyes betegeket és a daganat jellemzőit, figyelembe véve a kombinációnak a nivolumab monoterápiához viszonyítva megfigyelt előnyeit és toxicitását (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A nivolumab alkalmazása gyorsan progrediáló melanomás betegeknél

Az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy a nivolumab hatása késleltetve jelentkezik, mielőtt olyan betegeknél kezdenék el a kezelést, akik gyorsan progrediáló betegségben szenvednek (lásd 5.1 pont).

Melanoma adjuváns kezelése

Nincsenek a melanomás betegek adjuváns kezelésre vonatkozó adatok olyanoknál, akiknél az alábbi kockázati tényezők fordultak elő (lásd 4.5 és 5.1 pont):

- korábbi autoimmun betegség, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta \geq 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekkel való kezelésre szorulók,
- előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában részesültek és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizációt megelőzően legalább 6 hónappal befejezték),
- korábban anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- vagy anti CTLA-4-antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt)
- 18 éven aluliak.

Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

A nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése

Azokat a betegeket, akik aktív autoimmun betegségben, tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedtek, aktív (kezeletlen) agyi metastasisaik voltak, akik korábban szisztémás kezelést kaptak előrehaladott betegségre, illetve akik EGFR-mutációt hordoztak vagy akiknél ALK-transzlokációk voltak jelen, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése érdekében végzett pivotális vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Idős (\geq 75 éves) betegek vonatkozásában korlátozott a rendelkezésre álló adatok mennyisége (lásd 5.1 pont). Ebben a betegpopulációban az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabot körültekintéssel, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után kell alkalmazni.

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma \geq 2, akiknek aktív agyi metastasisaik vannak, vagy autoimmun betegségben, tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvednek és azokat a betegeket, akik a vizsgálatba való belépés előtt szisztémás immunszuppresszánsokat kaptak, kizárták a nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett pivotális klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Azokat a betegeket is bevonták a CA209171 klinikai vizsgálatba, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma 2 volt (lásd 5.1 pont). A vizsgálatba történő bevonás előtt

immunszuppresszáns-kezelésben részesült betegek esetében, továbbá szimptomatikus intersticiális tüdőbetegségben, vagy aktív agyi metastasisban, valamint autoimmun betegségben szenvedő betegek vonatkozásán nincsenek adatok, ezért a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban. Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinómában 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással járó tényezők a rosszabb prognosztikai jellemzők és/vagy az agresszív betegség voltak, amennyiben együtt jártak a tumor által expresszált PD-L1 alacsony szintjével vagy teljes hiányával (lásd 5.1 pont).

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A reszekálható NSCLC neoadjuváns kezelésében végzett pivotális klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akik autoimmun betegségben vagy tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvedtek, akiknél szisztémás immunszuppressziót igénylő kórállapot, nem reszekálható vagy metasztatikus betegség állt fenn, akik reszekálható betegségük miatt korábban daganatellenes kezelésben részesültek, vagy akiknél ismert EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció volt kimutatható (lásd 5.1 pont). A nivolumabot kemoterápiával kombinálva a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után kell alkalmazni ezekben a populációkban, mivel nem állnak rendelkezésre erre vonatkozó adatok.

Malignus pleuralis mesothelioma

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliómában, intersticiális tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták az MPM elsővonalbeli kezelésére végzett pivotális vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelik, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott) (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Vesesejtes carcinoma

Nivolumab vagy ipilimumabbal kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében bármiféle, egyidejűleg fennálló agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségek szerepeltek, kizárták a nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

Azokat a betegeket, akiknél bármilyen aktív agyi metastasis, autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség fennállt, kizárták a kabozantinibbel kombinált nivolumab klinikai vizsgálataiból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a kabozantinibbel kombinált nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a betegpopulációkban.

Előrehaladott vesesejtes carcinómában szenvedő betegeknél kabozantinibbel kombinációban alkalmazott nivolumab-kezelés esetén gyakrabban számoltak be 3. és 4. fokozatú GOT- és GPT-szint emelkedésről, mint nivolumab-monoterápia esetén (lásd 4.8 pont). A májenzim-értékeket a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A szakmai irányelveket mindkét gyógyszerre vonatkozóan be kell tartani (lásd 4.2 pont, és olvassa el a kabozantinib Alkalmazási előírását).

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

Az aktív autoimmun betegségben és a tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvedő betegeket kizárták a cHL klinikai vizsgálataiból (lásd 5.1 pont). Adatok hiányában ezekben a

populációkban a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (haematopoietic stem cell transplant – HSCT) szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

Akut graft-versus-host betegség (graft-versus-host disease – GVHD) és transzplantációval kapcsolatos halálozás (transplant related mortality – TRM) eseteit figyelték meg a korábbi nivolumab-expozíciót követően allogén HSCT-n átesett cHL-ben szenvedő betegeknél. A HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációs szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően az allogén HSCT-n átesett, cHL-ben szenvedő, nivolumabbal kezelt betegeknél gyorsan kialakuló és súlyos GVHD-t jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A nivolumab-kezelés fokozhatja a súlyos GVHD és a haláleset kockázatát azoknál a betegeknél, akik előzetesen allogén HSCT-n estek át, különösen azoknál, akik kórtörténetében GVHD szerepelt. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a nivolumab-kezelés előnyeit a lehetséges kockázattal szemben (lásd 4.8 pont).

Fej–nyaki rák

Azokat a betegeket, akinek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétek, aktív autoimmun betegségük, egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, vagy primer tumor lokalizációként nasopharynx vagy nyálmirigy tumoruk volt, kizárták a fej–nyaki laphámsejtes carcinomában végzett klinikai vizsgálatból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknél. Fej–nyak–rák esetén 3 hónapon belül nagyobb számú halálesetet észleltek a nivolumab mellett, mint a docetaxel esetén. A korai halálozással összefüggő tényezők az ECOG-teljesítménystátusz, a korábbi platina-kezelés során gyorsan progrediáló betegség, valamint a nagy tumorméret voltak.

Urothelialis carcinoma

Előrehaladott urothelialis carcinoma kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az urothelialis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésének klinikai vizsgálatából kizárták a ≥ 2 -es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket (kivéve azokat a 2-es kiindulási teljesítménypontszámú betegeket, akik nem részesültek ciszplatinalapú neoadjuváns kemoterápiában, és akiket ciszplatin adjuváns kemoterápiára nem tartanak alkalmasnak), továbbá kizárták azokat, akiknél a műtétet követően a betegség bizonyítottan fennállt, illetve akiknek aktív autoimmun betegségük vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, aktív agyi metasztázisaik vagy leptomeningealis metasztázisaik voltak, aktív autoimmun betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinomában végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az

ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő mérlegelése után óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

A nyelvőcső laphámsejtes carcinomája

Az OSCC elsővonalbeli kezelése

Az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a kiindulási teljesítménypontszám ≥ 2 , a kórtörténetben egyidejűleg előforduló agyi metastázisok szerepeltek, aktív autoimmun betegségük, vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, illetve a tumornak a nyelvőcsődaganattal szomszédos szervekbe való nyilvánvaló inváziója miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában az ipilimumabbal vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumabot a potenciális előny/kockázat gondos, egyénre szabott mérlegelését követően óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az elsővonalbeli OSCC-vizsgálatban az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében magasabb volt a 4 hónapon belüli halálozások száma a kemoterápiához képest. Az orvosoknak figyelembe kell venniük az ipilimumabbal kombinált nivolumab késleltetett hatáskezdését, mielőtt a kezelést rosszabb prognosztikai jellemzőkkel és/vagy agresszív betegséggel rendelkező betegeknél megkezdik (lásd 5.1 pont).

Az OSCC kezelése korábbi elsővonalbeli kemoterápiát követően

A laphámsejtes nyelvőcsőcarcinomáról rendelkezésre álló klinikai adatok többsége ázsiai származású betegekre vonatkozik (lásd 5.1 pont).

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastázisok voltak, nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelvőcsőkörményi szervekben (pl. az aorta vagy a légutak), aktív autoimmun-betegségük volt vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták az OSCC-ben végzett klinikai vizsgálatokból (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Az orvosoknak figyelembe kell venniük a nivolumab-hatás késleltetett megjelenését, mielőtt elkezdik a kezelést az OSCC-ben szenvedő betegeknél. A randomizálást követő 2,5 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a nivolumabbal kezelték körében a kemoterápiához viszonyítva. A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani (lásd 5.1 pont).

A nyelvőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű kemoradioterápiás (CRT) kezelést a műtéti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a nyelvőcső és a gastroesophagealis junkció daganatának klinikai vizsgálatából (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot a potenciális előny/kockázat-arány egyéni alapon történő gondos mérlegelése után, óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban.

Gyomor-, gastroesophagealis junkció- vagy esophagealis adenocarcinoma

A gyomor-, a GEJ- vagy a nyelvőcső-adenocarcinoma klinikai vizsgálatából kizárták azokat a betegeket, akiknek kiindulási ECOG teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, illetve akiknél kezeletlen központi idegrendszeri metastázisok, aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő egészségügyi állapot voltak jelen (lásd 4.5 és 5.1 pont). Adatok hiányában a nivolumabot kemoterápiával kombinálva óvatosan kell alkalmazni ezekben a populációkban, a potenciális előny/kockázat egyéni alapon történő gondos mérlegelése után.

A CA209649 vizsgálatból kizárták az ismert HER2-pozitív státuszú betegeket. A vizsgálatban részt vehettek bizonytalan státuszú betegek, akik a betegpopuláció 40,3%-át képviselték (lásd 5.1 pont).

Kontrollált nátrium-diétát tartó betegek

A készítmény milliliterenként 0,1 mmol (azaz 2,5 mg) nátriumot tartalmaz. Ez a készítmény 10 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-ben, 25 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-ben, 30 mg nátriumot tartalmaz 12 ml-

ben, illetve 60 mg nátriumot tartalmaz 24 ml-ben injekciós üvegenként, ami sorrendben a WHO által felnőtteknek ajánlott, 2 g maximális napi nátriumbevitel 0,5%-ának, 1,25%-ának, 1,5%-ának és 3%-ának felel meg.

Betegkártya

Minden OPDIVO-t felírónak ismernie kell az Orvosi információs és kezelési útmutatókat. A felírónak meg kell beszélnie a beteggel az OPDIVO-kezelés kockázatait. A felírás során át kell adni a betegnek a Betegkártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nivolumab egy humán monoklonális antitest, így farmakokinetikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a monoklonális antitesteket nem metabolizálják a citokróm P450- (CYP) enzimek vagy az egyéb, gyógyszer-metabolizáló enzimek, ezeknek az enzimeknek az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerekkel történő gátlása vagy indukciója várhatóan nem befolyásolja a nivolumab farmakokinetikai tulajdonságait.

A kölcsönhatások egyéb formái

Szisztémás immunszuppresszió

A kezelés megkezdésekor, a nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunszuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiás aktivitását. Ugyanakkor a nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunszuppresszánsok. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy úgy tűnik, a szisztémás immunszuppresszió nivolumab-kezelés elkezdése utáni alkalmazása nem zárja ki eleve a nivolumabra adott választ.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nivolumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embriofetális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG4 átjut a placentáris barrieren. A nivolumab egy IgG4, ezért fennáll annak a lehetősége, hogy a nivolumab átjut az anyából a fejlődő magzatba. A nivolumab alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetén, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó a nivolumab utolsó dózisát követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nivolumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel sok gyógyszer, köztük az antitestek is kiválasztódhatnak a humán anyatejbe, az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nivolumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A nivolumab fertilitásra gyakorolt hatását értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Így a nivolumab férfi és női fertilitásra gyakorolt hatása nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nivolumab vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumab kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A potenciális mellékhatások, például a fáradtság miatt (lásd 4.8 pont) a betegeknek azt kell javasolni, hogy legyenek óvatosak, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek, amíg nem biztosak abban, hogy a nivolumab nem befolyásolja őket hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Nivolumab-monoterápia (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab összesített adatállományában a különböző daganattípusok esetén (n = 4646) 2,3-28 hónapos minimális utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: fáradtság (44%), mozgásszervi fájdalom (28%), hasmenés (26%), bőrkiütés (24%), köhögés (22%), hányinger (22%), viszketés (19%), csökkent étvágy (17%), ízületi fájdalom (17%), székrekedés (16%), nehézlégzés (16%), alhasi fájdalom (15%), felső légúti fertőzés (15%), láz (13%), fejfájás (13%), anaemia (13%) és hányás (12%). A mellékhatások többsége enyhe – közepesen súlyos (1. vagy 2. fokozatú) volt. A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 44% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Nem kissejtes tüdőcarcinoma esetén, legalább 63 hónapos követés során új biztonságossági szignált nem azonosítottak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A nivolumabbal monoterápiában kezelt betegek (n = 4646) esetén az összesített adatállományból származó mellékhatásokat az 6. táblázat mutatja be. Ezek a reakciók szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: Mellékhatások nivolumab-monoterápia esetén

	Nivolumab-monoterápia
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia ^a , bronchitis
Ritka	asepticus meningitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Ritka	histiocytás necrotizáló lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	lymphopenia ^b , anaemia ^{b,i} , leukopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , thrombocytopenia ^b
Nem gyakori	eosinophilia
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori	sarcoidosis
Nem ismert	transzplantált szerv rejectiója ^f
Endokrin betegségek és tünetek	
Gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis, thyreoiditis
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség ^j , hypopituitarismus, hypophysitis, diabetes mellitus
Ritka	diabeteses ketoacidosis, mellékpajzsmirigy-alulműködés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglycaemia ^b
Gyakori	kiszáradás, testtömegcsökkenés, hypoglycaemia ^b
Nem gyakori	metabolikus acidosis
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^g

Nivolumab-monoterápia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia, szédülés
Nem gyakori	polyneuropathia, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is)
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, demyelinisatio, myastheniás szindróma, encephalitis ^{a,k}
Nem ismert	myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látás, száraz szem
Nem gyakori	uveitis
Nem ismert	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma ^f
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrillatio
Nem gyakori	myocarditis ^a , pericardium-betegség ^h , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is)
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	hypertonia
Ritka	vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dyspnoe ^a , köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , pleuralis folyadékgyülem
Nem gyakori	pulmonalis infiltratio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
Gyakori	colitis ^a , stomatitis, szájszárazság
Nem gyakori	pancreatitis, gastritis
Ritka	ulcus duodeni
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Nem gyakori	hepatitis, cholestasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	vitiligo, száraz bőr, erythema, alopecia
Nem gyakori	psoriasis, rosacea, erythema multiforme, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrolysis ^{a,d} , Stevens–Johnson-szindróma ^a
Nem ismert	lichen sclerosus ^g , egyéb lichen-betegség
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom ^c , arthralgia
Gyakori	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica
Ritka	Sjögren-szindróma, myopathia, myositis (beleértve a polymyositist is) ^a , rhabdomyolysis ^{a,d} ,

Nivolumab-monoterápia	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a
Ritka	tubulointerstitialis nephritis, nem fertőzőes eredetű cystitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, láz
Gyakori	fájdalom, mellkasi fájdalom, oedema ^l
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^b	
Nagyon gyakori	emelkedett GOT-szint, hyponatraemia, hypoalbuminaemia, emelkedett alkalikus foszfatázszint, emelkedett kreatininszint, emelkedett GPT-szint, emelkedett lipázszint, hyperkalaemia, emelkedett amilázszint, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypercalcaemia
Gyakori	emelkedett összbilirubinszint, hypernatraemia, hypermagnesaemia

A 6. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak, mivel ahhoz az alapbetegség is hozzájárulhat.

^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban fatális kimenetelű eseteket jelentettek.

^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.

^c A bőrkiütés egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a maculo papularis bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a viszkető bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a pustularis bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés és a pemphigoid.

^d Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban résztvevő összes beteg expozícióján alapul.

^e A musculoskeletális fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális diszkomfort, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.

^f A forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).

^g A klinikai vizsgálatokban, és a forgalomba hozatalt követően jelentették.

^h A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami tartalmazza a pericarditist, a pericardialis folyadékgyülemet, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.

ⁱ Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely tartalmazza többek között a haemolyticus anaemiát, az autoimmun anaemiát, az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.

^j Beleértve a mellékvesekéreg-elégtelenséget, akut mellékvesekéreg-elégtelenséget és a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget.

^k Beleértve az encephalitist és a limbikus encephalitist.

^l Az oedema összetett kifejezés, amely magában foglalja a generalizált oedemát, a perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot és a duzzanatot.

Egyéb terápiás hatóanyagokkal kombinált nivolumab (lásd 4.2 pont)

A biztonságossági profil összefoglalása

A nivolumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az egyéb terápiás hatóanyagok alkalmazási előírását a biztonságossági profillal kapcsolatos további információkért.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül)

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában, a különböző daganattípusokban (n = 2094), legalább 6–47 hónapos utánkövetéssel, a leggyakoribb mellékhatások (≥ 10%) a következők voltak: fáradtság (50%), bőrkiütés (38%), hasmenés (37%), hányinger (31%), pruritus (29%), csont- és izomrendszeri fájdalom (28%), láz (25%), köhögés (24%), csökkent étvágy (23%), hányás (20%), dyspnoe (19%), székrekedés (19%), arthralgia (19%), hasi fájdalom (18%), hypothyreosis (16%), fejfájás (16%), felső légúti fertőzés (15%), oedema (13%), valamint szédülés (11%). A 3–5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 67% volt az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab esetében, amelyből 0,7% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. A 3 mg/ttkg ipilimumab és 1 mg/ttkg nivolumab kombinációjával kezelt betegek esetében fáradtságról (62%), bőrkiütésről (57%), hasmenésről (52%), hányingerről (42%), pruritusról (40%), pyrexiaőről (36%) és fejfájásról (26%) számoltak be, az ipilimumabbal

kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal. Az 1 mg/ttkg ipilimumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazott 360 mg nivolumabbal kezelt betegek esetében anaemiáról (32%) és neutropeniáról (15%) számoltak be, az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumab összesített adatállományában szereplő előfordulási gyakorisághoz képest legalább 10%-kal magasabb előfordulási gyakorisággal.

Kemoterápiával kombinált nivolumab

A kéthetente 240 mg vagy háromhetente 360 mg dózisban, kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumab – különböző daganattípusokra vonatkozó – összesített adatállományában (n = 1268), ahol a gyomor-, GEJ- vagy nyelőcső-adenocarcinoma vagy OSCC esetében, illetve a reszekálható NSCLC-kezelés 3 ciklusát követően az utánkövetési idő legalább 12,1–20 hónap volt, a leggyakoribb ($\geq 10\%$) mellékhatások a hányinger (51%), perifériás neuropathia (39%), fáradtság (39%), hasmenés (33%), csökkent étvágy (33%), székrekedés (31%), hányás (27%), stomatitis (22%), hasi fájdalom (21%), bőrkiütés (18%), láz (17%), musculoskeletális fájdalom (16%), köhögés (13%), oedema (beleértve a perifériás oedemát) (12%) és hypoalbuminaemia (11%) voltak. A 3–5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 71% volt a kemoterápiával kombinált nivolumab alkalmazása esetén, és 1,2% volt a kemoterápiával kombinált nivolumabnak tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya. Gyomor-, GEJ-, illetve nyelőcső-adenocarcinoma vagy OSCC esetében a terápia medián időtartama 6,44 hónap (95%-os CI: 5,95; 6,80) volt a nivolumab kemoterápiával kombinált alkalmazása esetén, és 4,34 hónap (95%-os CI: 4,04; 4,70) kemoterápia alkalmazása esetén. Reszekálható NSCLC esetében a betegek kilencvenhárom százaléka (93%) kapott 3 ciklus nivolumabot kemoterápiával kombinálva.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A napi egyszeri 40 mg kabozantinibbel kombinált, minden 2. héten adott 240 mg nivolumab-kezelésben részesültek adatállományában RCC esetén (n = 320), minimum 16,0 hónapos utánkövetési idővel a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: hasmenés (64,7%), fáradtság (51,3%), palmaris–plantaris erythrodysesthesia szindróma (40,0%), stomatitis (38,8%), musculoskeletális fájdalom (37,5%), hypertonia (37,2%), bőrkiütés (36,3%), hypothyreosis (35,6%), étvágycsökkenés (30,3%), hányinger (28,8%), hasi fájdalom (25,0%), dysguesia (23,8%), felső légúti fertőzés (20,6%), köhögés (20,6%), pruritus (20,6%), arthralgia (19,4%), hányás (18,4%), dysphonia (17,8%), fejfájás (16,3%), dyspepsia (15,9%), szédülés (14,1%), székrekedés (14,1%), láz (14,1%), oedema (13,4%), izomgörcs (12,2%), dyspnoe (11,6%), proteinuria (10,9%) és hyperthyreosis (10,0%). A 3-5-ös fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága 78% volt, amelyből 0,3% volt a vizsgálati készítménynek tulajdonított, halálos kimenetelű mellékhatások aránya.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal (n = 2094), kemoterápiával kombinált nivolumabbal (n = 1268), illetve kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegek (n = 320) összesített adatállományából származó mellékhatásokat a 7. táblázat mutatja be. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

7. táblázat: Más terápiás készítményekkel kombinációban alkalmazott nivolumabbal összefüggő mellékhatások

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzés		felső légúti fertőzés
Gyakori	pneumonia, bronchitis, conjunctivitis	felső légúti fertőzés, pneumonia ^a	pneumonia
Ritka	asepticus meningitis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia ^{b,i} , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anaemia ^{b,i} , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , thrombocytopenia ^b	anaemia ^b , thrombocytopenia ^b , leukopenia ^b , lymphopenia ^b , neutropenia ^b
Gyakori	eosinophilia	febrilis neutropenia ^a	eosinophilia
Nem gyakori	febrilis neutropenia	eosinophilia	
Nem ismert	haemophagocytás lymphohistiocytosis		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát), túlérzékenység	túlérzékenység, infúzióval összefüggő reakció (beleértve a citokinfelszabadulási szindrómát)	túlérzékenység (beleértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori			infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció
Ritka	sarcoidosis		
Nem ismert	transzplantált szerv kilökődése ^f		
Endokrin betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hypothyreosis		hypothyreosis, hyperthyreosis
Gyakori	hyperthyreosis, thyreoiditis, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypophysitis, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypothyreosis, hyperthyreosis	mellékvesekéreg-elégtelenség
Nem gyakori	diabeteses ketoacidosis	mellékvesekéreg-elégtelenség, thyreoiditis, hypopituitarismus, diabetes mellitus	hypophysitis, thyreoiditis
Ritka	hypoparathyroidismus	hypophysitis	

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	csökkent étvágy, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hypoalbuminaemia, hyperglykaemia ^b , hypoglykaemia ^b	csökkent étvágy, hypoglykaemia ^b , hyperglykaemia ^b , testtömegcsökkenés
Gyakori	dehydratio, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, testtömegcsökkenés	hypophosphataemia	dehydratio
Nem gyakori	metabolikus acidózis		
Ritka		tumorlysis-szindróma	
Nem ismert	tumorlysis-szindróma ^g		
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	fejfájás, szédülés	perifériás neuropathia	dysgeusia, szédülés, fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia	paraesthesia, szédülés, fejfájás	perifériás neuropathia
Nem gyakori	polyneuropathia, nervus peroneus paresis, autoimmun neuropathia (beleértve a nervus facialis és a nervus abducens paresist is), encephalitis, myasthenia gravis		autoimmun encephalitis, Guillain–Barré-szindróma, myastheniás szindróma
Ritka	Guillain–Barré-szindróma, neuritis, myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)	Guillain–Barré-szindróma, encephalitis	
Nem ismert		myelitis (beleértve a transzverzális myelitist is)	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Gyakori			tinnitus
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	homályos látás, száraz szem	száraz szem, homályos látás	száraz szem, homályos látás
Nem gyakori	uveitis, episcleritis	uveitis	uveitis
Ritka	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	tachycardia, pitvarfibrilláció	tachycardia, pitvarfibrilláció	pitvarfibrilláció, tachycardia
Nem gyakori	myocarditis ^a , arrhythmia (beleértve a ventricularis arrhythmiát is) ^a , bradycardia	myocarditis	myocarditis
Nem ismert	pericardium-betegség ^h		

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
Érbetegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			hypertonia
Gyakori	hypertonia	thrombosis ^{a,j} , hypertonia, vasculitis	thrombosis ^l
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	köhögés, dyspnoe	köhögés	dysphonia, dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis ^a , tüdőembólia ^a , pleuralis folyadékgyülem	pneumonitis ^a , dyspnoe	pneumonitis, tüdőembólia, pleuralis folyadékgyülem, epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés ^a , stomatitis, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis, hasi fájdalom, dyspepsia
Gyakori	colitis ^a , pancreatitis, stomatitis, gastritis, szájszárazság	colitis, szájszárazság	colitis, gastritis, szájüregi fájdalom, szájszárazság, aranyér
Nem gyakori	duodenitis	pancreatitis	hasnyálmirigy-gyulladás, vékonybél-perforáció ^a , glossodynia
Ritka	bélperforáció ^a		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Gyakori	hepatitis		hepatitis
Nem gyakori		hepatitis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	bőrkiütés ^c , pruritus	bőrkiütés ^c	palmo–plantaris erythrodysesthesia szindróma, bőrkiütés ^c , pruritus
Gyakori	alopecia, vitiligo, urticaria, száraz bőr, erythema,	palmo–plantaris erythrodysesthesia szindróma, pruritus, a bőr hiperpigmentációja, alopecia, száraz bőr, erythema	alopecia, száraz bőr, erythema, a hajszín megváltozása
Nem gyakori	Stevens– Johnson-szindróma, erythema multiforme, psoriasis		psoriasis, urticaria
Ritka	toxicus epidermalis necrosis ^{a,d} , lichen sclerosus, egyéb lichen- betegség		
Nem ismert			lichen sclerosus, egyéb lichen-betegség

	Kombináció ipilimumabbal (kemoterápiával vagy anélkül)	Kombináció kemoterápiával	Kombináció kabozantinibbel
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	csont- és izomrendszeri fájdalom ^c , arthralgia	csont- és izomrendszeri fájdalom ^c	csont- és izomrendszeri fájdalom ^c , arthralgia, izomgörcs
Gyakori	izomgörcsök, izomgyengeség, arthritis	arthralgia, izomgyengeség	arthritis
Nem gyakori	polymyalgia rheumatica, myopathia, myositis (beleértve a polymyositist is) ^a		myopathia, osteonecrosis az állkapocsban, fistula
Ritka	spondyloarthropathia, Sjögren-szindróma, rhabdomyolysis ^a		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			proteinuria
Gyakori	veseelégtelenség (beleértve az akut vesekárosodást is) ^a	veseelégtelenség ^a	veseelégtelenség, akut vesekárosodás
Nem gyakori	tubulointerstitialis nephritis, nephritis	nem fertőzőes eredetű cystitis	nephritis
Ritka	nem fertőzőes eredetű cystitis	nephritis	nem fertőzőes eredetű cystitis ^g
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemát is)	fáradtság, láz, oedema
Gyakori	mellkasi fájdalom, fájdalom, hidegrázás	rosszullét	fájdalom, mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amidázsint ^b , emelkedett lipázsint ^b , hyponatraemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypokalaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypocalcaemia ^b	hypocalcaemia ^b , emelkedett transzaminázszint ^b , hyponatraemia ^b , emelkedett amidázsint ^b , hypomagnesaemia ^b , emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , hypokalaemia ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett lipázsint ^b , hyperkalaemia ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b	emelkedett alkalikusfoszfataz-szint ^b , emelkedett GPT-szint ^b , emelkedett GOT-szint ^b , emelkedett összbilirubinszint ^b , emelkedett kreatininszint ^b , emelkedett amidázsint ^b , emelkedett lipázsint ^b , hypokalaemia ^b , hypomagnesaemia ^b , hyponatraemia ^b , hypocalcaemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypophosphataemia ^b , hyperkalaemia ^b , hypermagnesaemia ^b , hypernatraemia ^b
Gyakori	hypernatraemia ^b , hypermagnesaemia ^b , pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett szintje, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz	hypernatraemia ^b , hypercalcaemia ^b , hypermagnesaemia ^b	emelkedett koleszterinszint a vérben, hypertriglyceridaemia

A 7. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a nivolumabnak vagy más terápiás készítménnyel kombinációban való alkalmazásának, hanem ehhez hozzájárulhat maga az alapbetegség és az egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek.

- ^a A befejezett vagy folyamatban lévő klinikai vizsgálatokban halálos eseteket jelentettek.
- ^b A laboratóriumi fogalmak esetén a gyakoriságok azoknak a betegeknek az arányát tükrözik, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest a laboratóriumi értékek romlását észlelték. Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása, laboratóriumi eltérések” részt alább.
- ^c A bőrkiütés egy olyan összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a maculopapulosus bőrkiütés, az erythematosus bőrkiütés, a pruriticus bőrkiütés, a follicularis bőrkiütés, a maculosus bőrkiütés, a morbilliform bőrkiütés, a papulosus bőrkiütés, a pustulosus bőrkiütés, a papulosquamosus bőrkiütés, a vesicularis bőrkiütés, a generalizált bőrkiütés, az exfoliatív bőrkiütés, a dermatitis, a dermatitis acneiformis, az allergiás dermatitis, az atopiás dermatitis, a dermatitis bullosa, az exfoliatív dermatitis, a dermatitis psoriasiformis, a gyógyszer okozta bőrkiütés, a nodularis bőrkiütés és a pemphigoid.
- ^d Az összesített adatállományon kívüli vizsgálatok során is jelentett mellékhatás. A gyakoriság a vizsgálati programban részt vevő összes beteg expozícióján alapul.
- ^e A csont- és izomrendszeri fájdalom egy több összetevőből álló kifejezés, amelybe beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom, a csont- és izomrendszeri mellkasi fájdalom, a csont- és izomrendszeri diszkomfort, a myalgia, a myalgia intercostalis, a nyakfájás, a végtagfájdalom és a gerincfájdalom.
- ^f A forgalomba hozatalt követő esemény (lásd még 4.4 pont).
- ^g A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően jelentették.
- ^h A pericardium-betegség egy összefoglaló kifejezés, ami magában foglalja a pericarditist, a pericardialis effúziót, a szívtamponádot és a Dressler-szindrómát is.
- ⁱ Az anaemia egy összefoglaló kifejezés, amely magában foglalja többek között a haemolyticus anaemiát és az autoimmun anaemiát, valamint az alacsony hemoglobinszintet, a vashiányos anaemiát és az alacsony vörösvértestszámot is.
- ^j A thrombosis egy összefoglaló kifejezés, amelybe beletartozik a vena portalis thrombosisa, a vena pulmonalis thrombosisa, a tüdő thrombosisa, az aorta thrombosisa, az artériás thrombosis, a mélyvénás thrombosis, a kismedencei vénás thrombosis, a vena cava thrombosisa, a vénás thrombosis, a végtagok vénás thrombosisa.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A nivolumab vagy kombinációban alkalmazott nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal függ össze. Megfelelő gyógyszeres kezelés mellett az immunrendszeri eredetű mellékhatások a legtöbb esetben rendeződtek. Azoknál a betegeknél, akik egyéb készítményekkel kombinált nivolumabot kaptak, általában nagyobb arányban kellett véglegesen abbahagyni a kezelést, mint a nivolumab monoterápiában részesülő betegeknél. A 8. táblázat azoknak a betegeknek a százalékos arányát mutatja adagolási rezsimek szerint, akiknél az immunrendszeri eredetű mellékhatások miatt a kezelést végleg abba kellett hagyni. Ezenkívül valamilyen eseményt tapasztaló betegeknél a 8. táblázat adagolási rezsimek szerinti bontásban mutatja be azoknak a betegeknek a százalékos arányát, akik magas dózisu (naponta legalább 40 mg prednizonnal egyenértékű) kortikoszteroid-kezelést kaptak. Az ezeknek a mellékhatásoknak a kezelésére vonatkozó ajánlások a 4.4 pontban kerültek leírásra.

8. táblázat: Immunrendszeri eredetű mellékhatások, amelyek a kezelés végleges leállításához vezetnek, vagy nagy dózisu kortikoszteroidokat igényelnek az adagolási rezsimszerint (nivolumab-monoterápiában, ipilimumabbal kombinált nivolumab [kemoterápiával vagy anélkül], kemoterápiával kombinált nivolumab vagy kabozantinibbal kombinált nivolumab)

	Nivolumab-monoterápia %	Ipilimumabbal kombinált nivolumab (kemoterápiával vagy anélkül) %	Kemoterápiával kombinált nivolumab %	Kabozantinibbal kombinált nivolumab %
A kezelés végleges leállításához vezető immunrendszeri eredetű mellékhatások				
Pneumonitis	1,4	2,5	2,1	2,5
Colitis	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitis	1,1	5	1,0	4,1
Nephritis és veseműködési zavar	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrin betegségek	0,5	2,0	0,5	1,3
Bőr	0,8	1,0	1,1	2,2
Túlérzékenységi/infúziós reakció	0,1	0,3	2,3	0
Nagy dózisu kortikoszteroid-kezelést igénylő immunrendszeri eredetű mellékhatások^{a,b}				
Pneumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	8	8
Hepatitis	21	37	8	23
Nephritis és veseműködési zavar	22	27	9	9
Endokrin betegségek	5	20	5	4,2
Bőr	3,3	8	6	8
Túlérzékenységi/infúziós reakció	18	16	23	0

^a legalább napi 40 mg prednizonnal egyenértékű

^b a gyakoriság azoknak a betegeknek a számán alapul, akiknél immunrendszeri mellékhatás jelentkezett

Immunrendszeri eredetű pneumonitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a pneumonitis előfordulási gyakorisága, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget és a tüdőinfiltrációt is, 3,3% (155/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 0,9%-ánál (42/4646) és 1,7%-ánál (77/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,7%-ánál (33/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. Hat betegnél (0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 15,1 hét volt (tartomány: 0,7–85,1). A mellékhatás 107 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1⁺–109,1⁺); a ⁺ cenzorált megfigyelést jelez.

A nivolumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott ipilimumabbal kezelt betegeknél a tüdőgyulladás, beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 6,9% (145/2094) volt. Kettes fokozatú esetekről a betegek 3,5%-ánál (73/2094), hármas fokozatúakról 1,1%-uknál (24/2094), négyes fokozatú esetekről pedig 0,4%-uknál (8/2094) számoltak be. Négy betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,7 hónap volt (tartomány: 0,1–56,8). A mellékhatás 119 betegnél (82,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,3–149,3⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a pneumonitis (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is) előfordulási gyakorisága 4,8% (61/1268) volt. A betegek 2,4%-ánál (31/1268) számoltak be 2. fokozatú, 1,0%-ánál (13/1268) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1268) 4. fokozatú

esetekről. Két betegnél (0,2%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt (tartomány: 1,6–96,9). A mellékhatás 42 betegnél (68,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,4 hét volt (tartomány: 0,3⁺–121,3⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a pneumonitis, beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is, előfordulási gyakorisága 5,6% (18/320) volt. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 1,9%-ánál (6/320) és 1,6%-ánál (5/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 26,9 hét volt (tartomány: 12,3–74,3 hét). A mellékhatás 14 betegnél (77,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,5 hét volt (tartomány: 2,1–60,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű colitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a hasmenés, a colitis vagy a gyakori székletürítés előfordulási gyakorisága 15,4% (716/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 9,9%-ánál (462/4646) és 4,0%-ánál (186/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,4%-ánál (67/4646) és < 0,1%-ánál (1/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–115,6). A mellékhatás 639 betegnél (90,3%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,9 hét volt (tartomány: 0,1–124,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 27,7% (580/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 8,8%-ánál (184/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 6,8%-ánál (142/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,1%-ánál (3/2094) jelentettek. Egy betegnél (<0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 0,0–48,9). A mellékhatás 577 betegnél (90,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 2,7 hét volt (tartomány: 0,1–159,4⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 46,7% volt, beleértve a 2. fokozatú (13,6%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (0,4%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés vagy colitis előfordulási gyakorisága 26,4% (335/1268) volt. A betegek 8,2%-ánál (104/1268) számoltak be 2. fokozatú, 3,5%-ánál (45/1268) 3. fokozatú, illetve 0,5%-ánál (6/1268) 4. fokozatú esetekről. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,3 hét volt (tartomány: 0,1–93,6). A mellékhatás 293 betegnél (88,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 1,4 hét volt (tartomány: 0,1–117,6⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek a hasmenés, a colitis, a gyakori székletürítés vagy az enteritis előfordulási gyakorisága 59,1% (189/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 25,6%-ánál (82/320) és 6,3%-ánál (20/320) jelentettek. 4. fokozatú eseteket a betegek 0,6%-ánál (2/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,3–110,9 hét). A mellékhatás 143 betegnél (76,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány: 0,1–139,7⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű hepatitis

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 8,0% (371/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 4,3%-ánál (200/4646) és 1,8%-ánál (82/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 1,6%-ánál (74/4646) és 0,3%-ánál (15/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 10,6 hét volt (tartomány: 0,1–132,0). A mellékhatás 298 betegnél (81,4%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,4⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknek a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 19,2% (402/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 4,2%-ánál (88/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 7,8%-ánál (163/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 1,2%-ánál (25/2094) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,9 hónap volt (tartomány: 0,0–36,6). A mellékhatás

351 betegnél (87,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 5,3 hét volt (tartomány: 0,1–175,9⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegek esetében a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 30,1% volt, beleértve a 2. fokozatú (6,9%), a 3. fokozatú (15,8%) és a 4. fokozatú (1,8%) eseteket is.

A nivolumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegeknél a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 20% (253/1268) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 6,2%-ánál (78/1268), 3. fokozatú eseteket a betegek 2,9%-ánál (37/1268), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/1268) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 7,0 hét volt (tartomány: 0,1–84,1). A mellékhatás 202 betegnél (81,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 7,4 hét volt (tartomány: 0,4–150,6⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a kóros májfunkciós vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága 41,6% (133/320) volt. 2., 3. és 4. fokozatú esetekről sorrendben a betegek 14,7%-ánál (47/320), 10,3%-ánál (33/320) és 0,6%-ánál (2/320) számoltak be. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 8,3 hét volt (tartomány: 0,1–107,9 hét). A mellékhatás 101 betegnél (75,9%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 9,6 hét volt (tartomány: 0,1–89,3⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a nephritis vagy a veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 2,6% (121/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 1,5%-ánál (69/4646) és 0,7%-ánál (32/4646) jelentettek. 3. és 4. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 0,4%-ánál (18/4646) és < 0,1%-ánál (2/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,1 hét volt (tartomány: 0,1–79,1). A mellékhatás 80 betegnél (69,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 8,0 hét volt (tartomány: 0,3–79,1⁺).

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 6,1% (128/2094) volt. Kettes fokozatú eseteket a betegek 2,3%-ánál (49/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 1,0%-ánál (20/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek 0,5%-ánál (10/2094) jelentettek. Két betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetel. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,5 hónap volt (tartomány: 0,0–34,8). A mellékhatás 97 betegnél (75,8%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 6,3 hét volt (tartomány: 0,1–172,1⁺).

A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a nephritis vagy veseműködési zavar előfordulási gyakorisága 8,8% (112/1268) volt. A betegek 3,3%-ánál (42/1268) számoltak be 2. fokozatú, 1,0%-ánál (13/1268) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (2/1268) 4. fokozatú esetekről. Egy betegnél (< 0,1%) következett be halálos kimenetelű mellékhatás. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 9,6 hét volt (tartomány: 0,7–60,7). A mellékhatás 72 betegnél (64,3%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1–191,1⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a nephritis, az immunmediált nephritis, a veseelégtelenség, az akut vesekárosodás, az emelkedett kreatininszint vagy az emelkedett karbamidszint előfordulási gyakorisága 10,0% (32/320) volt. 2. és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 3,4%-ánál (11/320) és 1,3%-ánál (4/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 14,2 hét volt (tartomány: 2,1–87,1 hét). A mellékhatás 18 betegnél (58,1%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 0,6–90,9⁺ hét).

Immunrendszeri eredetű endokrin betegségek

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága, beleértve a hypothyreosist vagy a hyperthyreosist is, 13,0% (603/4646) volt. Az esetek többsége 1. és 2. fokozatú volt, amit a betegek sorrendben 6,6%-ánál (305/4646) és 6,2%-ánál (290/4646) jelentettek. 3. fokozatú pajzsmirigybetegségeket a betegek 0,2%-ánál (8/4646) jelentettek. Hypophysitist (három 1. fokozatú, hét 2. fokozatú, kilenc 3. fokozatú és egy 4. fokozatú), hypopituitarismust (hat 2. fokozatú és egy 3. fokozatú), mellékvesekéreg-elégtelenséget (beleértve a secunder adrenocorticalis elégtelenséget, az akut adrenocorticalis elégtelenséget és a vér csökkent kortikotropinszintjét)

(két 1. fokozatú, huszonhárom 2. fokozatú és tizenegy 3. fokozatú), diabetes mellitust (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a diabeteses ketoacidosis is) (egy 1. fokozatú, három 2. fokozatú, nyolc 3. fokozatú és két 4. fokozatú) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1–126,7). A mellékhatás 323 betegnél (48,7%) múlt el. A megszűnésig eltelt medián időtartam 48,6 hét (tartomány: 0,4–204,4⁺) volt.

Ipilimumabmal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabmal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 22,9% (479/2094) volt. Kettes és 3. fokozatú pajzsmirigybetegségekről a betegek 12,5%-ánál (261/2094), illetve 1,0%-ánál (3/2094) számoltak be. Kettes és 3. fokozatú hypophysitis (beleértve a lymphocytás hypophysitist is) a betegek 2,0%-ánál (42/2094), illetve 1,6%-ánál (33/2094) fordult elő. Kettes és 3. fokozatú hypopituitarismus a betegek 0,8%-ánál (16/2094), illetve 0,5%-ánál (11/2094) fordult elő. Kettes, 3. és 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenségről (beleértve a másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget is) sorrendben a betegek 2,3%-nál (49/2094), 1,5%-nál (32/2094) és 0,2%-ánál (4/2094) számoltak be. Egyes fokozatú, 2. fokozatú, 3. fokozatú és 4. fokozatú diabetes mellitus a betegek sorrendben 0,1%-ánál (1/2094), 0,2%-ánál (4/2094), < 0,1%-ánál (1/2094) és 0,1%-ánál (3/2094) fordult elő, és 4. fokozatú diabeteses ketoacidosisról a betegek < 0,1%-ánál (2/2094) számoltak be. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartam 2,1 hónap volt (tartomány: 0,0–28,1). A mellékhatás 201 betegnél (40,7%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,3 hét és 257,1⁺ hét között volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabmal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 10,8% volt (137/1268). Kettes fokozatú pajzsmirigyzavarról a betegek 4,8%-ánál (61/1268) számoltak be. A betegek < 0,1%-ánál (1/1268) fordult elő 3. fokozatú hypophysitis. A betegek 0,2%-ánál (3/1268) fordult elő 2. fokozatú és 0,2%-ánál (3/1268) 3. fokozatú hypopituitarismus. A betegek 0,6%-ánál (8/1268) fordult elő 2. fokozatú, 0,2%-ánál (2/1268) 3. fokozatú és < 0,1%-ánál (1/1268) 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség. Diabetes mellitus (beleértve az 1-es típusú diabetes mellitust és a fulmináns 1-es típusú diabetes mellitust is) (kettő 2. fokozatú, kettő 3. fokozatú és egy 4. fokozatú) és diabeteses ketoacidosis (egy 4. fokozatú) előfordulásáról számoltak be. Ezen endocrinopathiák kialakulásáig eltelt medián időtartam 13,0 hét volt (tartomány: 2,0–124,3). A mellékhatás 63 betegnél (40,9%) múlt el. A megszűnésig eltelt idő 0,4 és 221,6⁺ hét között volt.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabmal kezelt betegeknek a pajzsmirigybetegségek előfordulási gyakorisága 43,1% (138/320) volt. 2. és 3. fokozatú pajzsmirigybetegségekről sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 0,9%-ánál (3/320) számoltak be. Hypophysitis a betegek 0,6%-ánál (2/320) fordult elő, és mindegyik 2. fokozatú volt. Mellékvesekéreg-elégtelenség (beleértve a secunder adrenocorticalis elégtelenséget is) a betegek 4,7%-ánál (15/320) fordult elő. 2. és 3. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenséget sorrendben a betegek 2,2%-ánál (7/320) és 1,9%-ánál (6/320) jelentettek. Ezeknek az endokrin betegségeknek a megjelenéséig eltelt medián időtartama 12,3 hét volt (tartomány: 2,0–89,7 hét). A mellékhatás 50 betegnél (35,2%) múlt el. A megszűnésig eltelt időtartam 0,9 –132,0⁺ hét tartományba esett.

Immunrendszeri eredetű cutan mellékhatások

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknek a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 30,0% (1396/4646) volt. Az esetek többsége 1. fokozatú volt, amit a betegek 22,8%-ánál (1060/4646) jelentettek. 2. fokozatú és 3. fokozatú eseteket a betegek sorrendben 5,9%-ánál (274/4646) és 1,3%-ánál (62/4646) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,7 hét volt (tartomány: 0,1–121,1). A mellékhatás 896 betegnél (64,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 20,1 hét volt (0,1–192,7⁺).

Az ipilimumabmal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabmal kezelt betegeknek a bőrkiütések előfordulási gyakorisága 46,2% (968/2094) volt. A betegek 14,1%-ánál (296/2094) számoltak be 2. fokozatú, 4,6%-ánál (97/2094) 3. fokozatú, illetve < 0,1%-ánál (2/2094) 4. fokozatú esetekről. A tünetek megjelenéséig eltelt medián időtartam 0,7 hónap volt (tartomány: 0,0–33,8). A mellékhatás 671 betegnél (69,6%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 11,1 hét volt (tartomány: 0,1–268,7⁺). A 3 mg/ttkg ipilimumabmal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg

nivolumabbal kezelt betegek esetében a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 65,2% volt, beleértve a 2. fokozatú (20,3%) és a 3. fokozatú (7,8%) eseteket is.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 24,1% (306/1268) volt. A betegek 6,4%-ánál (81/1268) számoltak be 2. fokozatú, illetve 2,4%-ánál (31/1268) 3. fokozatú esetekről. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,6 hét volt (tartomány: 0,1-97,4). A mellékhatás 205 betegnél (67,0%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 13,6 hét volt (tartomány: 0,1–188,1⁺).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a bőrkiütés előfordulási gyakorisága 62,8% (201/320) volt. Kettes és 3. fokozatú eseteket sorrendben a betegek 23,1%-ánál (74/320) és 10,6%-ánál (34/320) jelentettek. A mellékhatás megjelenéséig eltelt medián időtartam 6,14 hét volt (tartomány: 0,1–104,4 hét). A mellékhatás 137 betegnél (68,2%) múlt el, a megszűnésig eltelt medián időtartam 18,1 hét volt (tartomány: 0,1–130,6⁺ hét).

SJS és TEN ritka eseteit figyelték meg, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Infúziós reakciók

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,0% (188/4646) volt, beleértve kilenc 3. fokozatú és három 4. fokozatú esetet is.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 4,9% (103/2094) volt. Egyes fokozatú eseteket a betegek 2,1%-ánál (44/2094), 2. fokozatú eseteket a betegek 2,5%-ánál (53/2094), 3. fokozatú eseteket a betegek 0,2%-ánál (5/2094), 4. fokozatú eseteket pedig a betegek < 0,1%-ánál (1/2094) jelentettek. Az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabbal kezelt, MPM-ben szenvedő betegek között a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 12% volt.

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenységi/infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 9,8% (124/1268) volt. A betegek 5,7%-ánál (72/1268) számoltak be 2. fokozatú, 1,4%-ánál (18/1268) 3. fokozatú, illetve 0,2%-ánál (3/1268) 4. fokozatú esetekről.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a túlérzékenységi reakciók/infúzióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 2,5% (8/320) volt. Mind a 8 eset 1. vagy 2. fokozatú volt. 2. fokozatú eseteket a betegek 0,3%-ánál (1/320) jelentettek.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) szövődményei klasszikus Hodgkin-lymphomában

Gyorsan kialakuló GVHD-t jelentettek az allogén HSCT előtt vagy után nivolumab-kezelésben részesült betegeknél (lásd 4.4 pont).

Két cHL vizsgálatban részt vevő, a nivolumab-monoterápia abbahagyását követően allogén HSCT-n átesett 62 értékelt betegből 17/62 betegnél (27,4%) jelentettek 3. vagy 4. fokozatú akut GVHD-t. Négy betegnél (6%) számoltak be hiperakut GVHD-ről, amelyet a következőként határoztak meg: az őssejtinfúziót követően 14 napon belül kialakuló akut GVHD. Azonosítható fertőző ok nélküli, szteroid-kezelést igénylő febrilis szindrómát 6 betegnél (12%) jelentettek a transzplantációt követő 6 héten belül. Szteroidot alkalmaztak négy betegnél, és 3 beteg reagált a szteroidokra. Venocclusiv májbetegség két betegnél fordult elő, akik közül az egyik GVHD és többszervi elégtelenség következtében meghalt. A 62-ből tizenkilenc beteg (30,6%) halt meg a nivolumab-kezelést követő allogén HSCT szövődményeinek következtében. A 62 beteg követésének medián időtartama a későbbi allogén HSCT-től számítva 38,5 hónap (tartomány: 0–68 hónap) volt.

Emelkedett májenzimek kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknél
Egy klinikai vizsgálatban a kabozantinibbel kombinált nivolumabot kapó, korábban nem kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg 3. és 4. fokozatú emelkedett GPT- (10,1%) és GOT-szintet (8,2%), mint az előrehaladott RCC-ben szenvedő, nivolumab

monoterápiában részesülő betegeknél. A ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést tapasztaló betegeknél (n = 85) a megjelenésig eltelt medián időtartam 10,1 hét volt (tartomány: 2,0–106,6 hét); 26%-uk átlagosan 1,4 hétig kortikoszteroidokat kapott (tartomány: 0,9–75,3 hét), és 91%-uknál 0-1. fokozatúra mérséklődött, és az addig eltelt medián időtartam 2,3 hét volt (tartomány: 0,4–108,1⁺ hét). Megfigyelték, hogy a 45 beteg közül, akiknél ≥ 2 -es fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedést észleltek, és akiknél újraindították vagy a nivolumab- (n = 10) vagy a kabozantinib-kezelést (n = 10) monoterápiában vagy a kettő kombinációjával (n = 25), ≥ 2 . fokozatú GPT- vagy GOT-szintemelkedés újra megjelent 3 OPDIVO-val, 4 kabozantinibbel és 8 OPDIVO-val és kabozantinibbel kezelt betegnél.

Laboratóriumi eltérések

A nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő változást a betegek következő arányánál észlelték: 3,4%-nál anaemia (mind 3. fokozatú), 0,7%-nál thrombocytopenia, 0,7%-nál leukopenia, 8,7%-nál lymphopenia, 0,9%-nál neutropenia, 1,7%-nál emelkedett alkalikusfoszfátáz-, 2,6%-nál emelkedett GOT-, 2,3%-nál emelkedett GPT-, 0,8%-nál emelkedett összbilirubinszint, 0,7%-nál emelkedett kreatininszint, 2,0%-nál hyperglykaemia, 0,7%-nál hypoglykaemia, 3,8%-nál emelkedett amilázszint, 6,9%-nál emelkedett lipázszint, 4,7%-nál hyponatraemia, 1,6%-nál hyperkalaemia, 1,3%-nál hypokalaemia, 1,1%-nál hypercalcaemia, 0,6%-nál hypermagnesaemia, 0,4%-nál hypomagnesaemia, 0,6%-nál hypocalcaemia, 0,6%-nál hypoalbuminaemia és < 0,1%-nál hypernatraemia.

Az ipilimumabbal kombinációban (kemoterápiával vagy anélkül) alkalmazott nivolumabbal kezelt betegeknél a laboratóriumi értékek kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra történő rosszabbodását a betegek következő arányainál észlelték: anaemia: 4,9%-nál, thrombocytopenia: 1,5%-nál, leukopenia: 2,3%-nál, lymphopenia: 7,3%-nál, neutropenia: 3,4%-nál, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint: 2,9%-nál, emelkedett GOT-szint: 7,3%-nál, emelkedett GPT-szint: 8,4%-nál, emelkedett összbilirubinszint: 1,2%-nál, emelkedett kreatininszint: 1,6%-nál, hyperglykaemia: 5,8%-nál, hypoglykaemia: 0,9%-nál, emelkedett amilázszint: 8,4%-nál, emelkedett lipázszint: 16,7%-nál, hypocalcaemia: 0,8%-nál, hypernatraemia: 0,2%-nál, hypercalcaemia: 1,0%-nál, hyperkalaemia: 1,9%-nál, hypermagnesaemia: 0,5%-nál, hypokalaemia: 3,4%-nál és hyponatraemia: 9,8%-nál.

A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinációban alkalmazott 1 mg/ttkg nivolumabbal kezelt betegeknél a betegek nagyobb arányánál jelentkezett az emelkedett GPT-szint kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatúra való rosszabbodása (15,3%).

Kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észleltek: 14,5%-ban anaemia, 5,4%-ban thrombocytopenia, 10,7%-ban leukopenia, 14,0%-ban lymphopenia, 25,7%-ban neutropenia, 2,4%-ban emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint, 3,6%-ban emelkedett GOT-szint, 2,7%-ban emelkedett GPT-szint, 1,9%-ban emelkedett összbilirubinszint, 1,2%-ban emelkedett kreatininszint, 4,6%-ban emelkedett amilázszint, 5,6%-ban emelkedett lipázszint, 0,5% hypernatraemia, 7,8% hyponatraemia, 1,6% hyperkalaemia, 6,4% hypokalaemia, 0,9% hypercalcaemia, 1,8% hypocalcaemia, 1,7% hypomagnesaemia, 3,4% hyperglykaemia és 0,6% hypoglykaemia.

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél a kiindulási értékről 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérésekre történő rosszabbodást a betegek következő arányánál észlelték: 3,5% anaemia (mindegyik 3. fokozatú), 0,3% thrombocytopenia, 0,3% leukopenia, 7,5% lymphopenia, 3,5% neutropenia, 3,2% emelkedett alkalikusfoszfátáz-, 8,2% emelkedett GOT-, 10,1% emelkedett GPT-, 1,3% emelkedett összbilirubinszint, 1,3% emelkedett kreatininszint, 11,9% emelkedett amilázszint, 15,6% emelkedett lipázszint, 3,5% hyperglykaemia, 0,8% hypoglykaemia, 2,2% hypocalcaemia, 0,3% hypercalcaemia, 5,4% hyperkalaemia, 4,2% hypermagnesaemia, 1,9% hypomagnesaemia, 3,2% hypokalaemia, 12,3% hyponatraemia és 21,2% hypophosphataemia.

Immunogenitás

A kéthetente 3 mg/ttkg vagy 240 mg nivolumab-monoterápiával kezelt és a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas 3529 beteg közül 328 beteg (9,3%) kezelés

következtében kialakult gyógyszerellenes antitest-teszteredménye volt pozitív, közülük 21 betegnek (0,6%) voltak neutralizáló antitestjei.

A kemoterápiával való együttes alkalmazás nem befolyásolta a nivolumab immunogenitását. Azon betegek közül, akiket kemoterápiával kombinálva, kéthetente 240 mg nivolumabbal vagy háromhetente 360 mg nivolumabbal kezeltek, és akik a gyógyszerellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmasak voltak, 7,5%-nál volt pozitív a kezelés következtében kialakult gyógyszerellenes antitestek tesztje, 0,5%-nál volt pozitív a neutralizáló antitestek tesztje.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt, és a nivolumab-ellenes antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél, a nivolumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága 26,0% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 24,9% volt a hathetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab és 37,8% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. A nivolumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 0,8% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, 1,5% volt a háromhetente alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab és 4,6% volt a háromhetente alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumab esetén. Az ipilimumab elleni antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegek közül az ipilimumab elleni antitestek előfordulási gyakorisága a 6,3–13,7% közötti tartományban, az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága pedig a 0–0,4% tartományban volt.

Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és a nivolumab-ellenes antitestek, illetve a nivolumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél a nivolumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 33,8% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 2,6% volt. Az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésben részesült, és az ipilimumab-ellenes antitestek, illetve az ipilimumab elleni neutralizáló antitestek jelenlétének vizsgálatára alkalmas betegeknél az ipilimumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága 7,5% és a neutralizáló antitestek előfordulási gyakorisága 1,6% volt.

Bár a nivolumab clearance-e nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében 20%-kal emelkedett, a kombinált kezelés és a monoterápia farmakokinetikai és az expozíció – válaszreakció analízisei alapján az antitestek jelenléte miatti csökkent hatásosságra vagy megváltozott toxicitási profilra nincs bizonyíték.

Gyermekek és serdülők

A nivolumab biztonságosságát monoterápiában (3 mg/ttkg kéthetente) és ipilimumabbal kombinálva (1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg nivolumab 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd ezt követően 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiában kéthetente) 97 olyan ≥ 1 év és < 18 év közötti (köztük 53, 12 és < 18 év közötti) gyermek és serdülőkorú betegnél értékelték a CA209070 klinikai vizsgálatban, akik kiújuló vagy refrakter szolid vagy hematológiai daganatban szenvedtek, beleértve az előrehaladott melanomát is. A gyermek és serdülőkorú betegek esetében a biztonságossági profil általában hasonló volt a nivolumab-monoterápiával vagy a nivolumab-ipilimumab kombinációval kezelt felnőttekéhez. Új biztonságossági jelzéseket nem észleltek. A nivolumab használatára vonatkozóan a 12 éves és idősebb serdülők esetében hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

A nivolumab-monoterápiával kezelt gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentkező leggyakoribb mellékhatások (a gyermek és serdülőkorú betegek legalább 20%-ánál jelentették) a fáradtság (35,9%) és az étvágycsökkenés (21,9%) voltak. A nivolumab-monoterápia során jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. fokozatú volt. Huszonegy betegnél (33%) fordult elő egy vagy több 3-4. fokozatú mellékhatás.

A nivolumab és ipilimumab kombinációval kezelt gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentkező leggyakoribb mellékhatások (a gyermekgyógyászati betegek legalább 20%-ánál jelentették) a fáradtság (33,3%) és a makulopapuláris bőrkiütés (21,2%) voltak. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab alkalmazása során jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. fokozatú volt. Tíz betegnél (30%) fordult elő egy vagy több 3-4. fokozatú mellékhatás.

A 151, nagy malignitású, primer központi idegrendszeri rosszindulatú daganatban szenvedő gyermekgyógyászati beteggel végzett CA209908 klinikai vizsgálatban egyik indikációban sem észleltek új biztonságossági jelzéseket (lásd 5.1 pont) a felnőttek körében végzett vizsgálatokban rendelkezésre álló adatokkal összehasonlítva.

Idősek

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vonatkozó általános különbségekről. A fej-nyaki laphámsejtes carcinomában és adjuváns kezelésben részesülő, melanomában, és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő 75 éves vagy idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont). A 65 éves vagy annál idősebb, cHL-ban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont). A dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinomában szenvedő 75 éves vagy annál idősebb betegekkel nyert adatok mennyisége korlátozott (lásd 5.1 pont).

Malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegeknél a súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésleállítási arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (sorrendben 68%, illetve 35%), összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki nivolumab és ipilimumab kombinációt kaptak (sorrendben 54%, illetve 28%).

A kabozantinibbel kombinált nivolumabbal kezelt, 75 éves vagy annál idősebb, RCC-ben szenvedő betegektől származó adat mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 5.1 pont).

Máj- vagy vesekárosodás

A nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett vizsgálatban (CA209057) a vizsgálat megkezdésekor vese- vagy a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a biztonságossági profil hasonló volt a teljes populációban észlelthez. Ezeket az eredményeket az al csoportok kis mintaszáma miatt óvatosan kell értelmezni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban túlادagolásról nem számoltak be. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet gondosan monitorozni kell, és azonnal megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, PD-1/PDL-1- (Programozott sejthalál fehérje 1/ligandum 1) inhibitorok. ATC-kód: L01FF01.

Hatásmechanizmus

A nivolumab egy humán monoklonális immunglobulin G4 (IgG4) antitest (HuMAb), ami kötődik a programozott sejthalál-1- (programmed death-1, PD-1) receptorhoz, és blokkolja annak kölcsönhatását a PD-L1-gyel és PD-L2-vel. A PD-1-receptor a T-sejt-aktivitás egyik negatív regulátora, amelyről kimutatták, hogy részt vesz a T-sejtes immunválaszok irányításában. A PD-1-nek az antigén prezentáló sejteken expresszálandó PD-L1 és PD-L2 ligandokkal történő összekapcsolódása, amelyeket

a tumorok vagy a tumorok mikrokörnyezetében lévő egyéb sejtek expresszálnak, a T-sejtprolifерáció és a cytokin-szekréció gátlását eredményezheti. A nivolumab potenciálja a T-sejtes válaszreakciókat, beleértve a daganatellenes válaszokat is, a PD-L1- és PD-L2-ligandokhoz kötődő PD-1 blokádján keresztül. A szingénikus egérmodellekben a PD-1-aktivitás gátlása csökkent daganatnövekedést eredményezett.

A kombinált nivolumab (anti-PD-1) és ipilimumab (anti-CTLA-4) által mediált gátlás kedvezőbb daganatellenes választ eredményez áttétes melanómában. A szingénikus egérmodellekben a PD-1 és a CTLA-4 kettős gátlása szinergizáló daganatellenes hatást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dózis/expozíció kapcsolatának a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó modellezése alapján, nincsenek klinikailag jelentős különbségek a minden 2. héten 240 mg nivolumab, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg dózisának biztonságossága és a hatásossága között. Ezenkívül, ezeknek az összefüggéseknek az alapján nem volt klinikailag jelentős különbség a nivolumab minden 4. héten 480 mg, vagy a minden 2. héten 3 mg/ttkg adagolása között a melanoma adjuváns kezelésében, az előrehaladott melanómában és az előrehaladott vesesejtes carcinómában.

Melanoma

Előrehaladott melanoma kezelése

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus dakarbazin (CA209066)

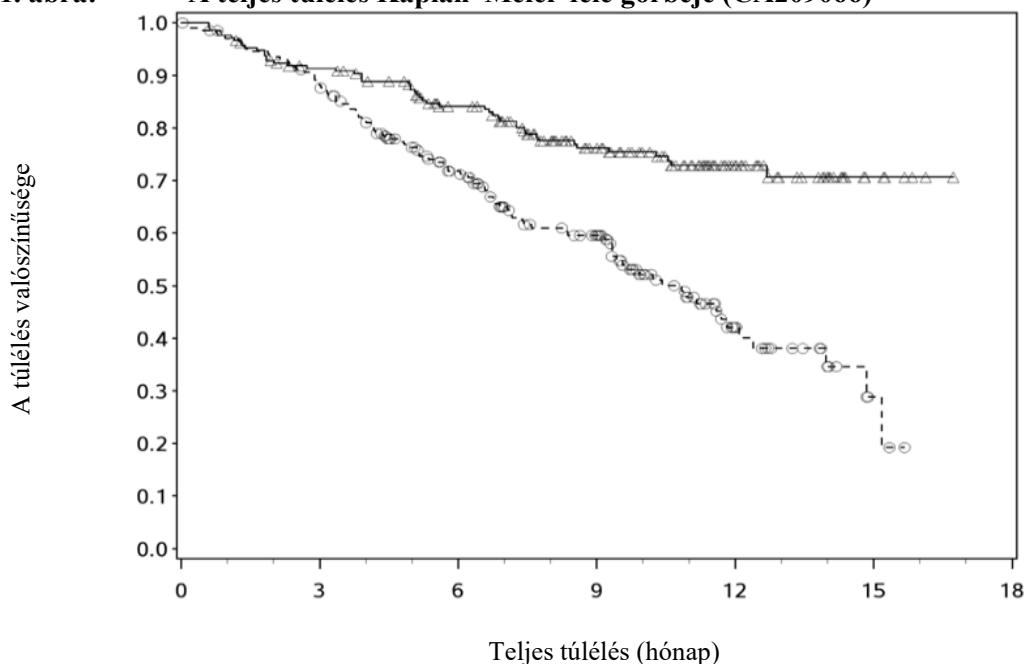
Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209066) értékelték. A vizsgálatban igazolt, korábban még nem kezelt, III. vagy IV. stádiumú, BRAF vad típusú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszű felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. Az aktív autoimmun betegségben, oculáris melanómában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningialis metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

Összesen 418 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 210), vagy dakarbazint 1000 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 208). A randomizációt a tumor PD-L1-státusza és az M stádium szerint stratifikálták (M0/M1a/M1b versus M1c). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A betegség progressziója utáni kezelés megengedett volt azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálatot végző szerint ebből kedvező klinikai hatás származott, és akiknél a vizsgálati készítménytől nem voltak jelentős nemkívánatos események. A válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) 1.1-es verziója szerinti daganatértékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) és az objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) volt.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 18–87), 59%-uk volt férfi, és 99,5%-uk volt fehérbőrű. A legtöbb beteg ECOG teljesítménypontszáma 0 (64%) vagy 1 (34%) volt. A betegek 61%-ának a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 74%-ának cutan melanómája, 11%-ának mucosalis melanómája volt. A betegek 35%-ának PD-L1-pozitív melanómája volt (≥ 5%-os tumorsejt membránexpresszió). A betegek 16%-a kapott korábban adjuváns kezelést. A leggyakoribb adjuváns kezelés az interferon volt (9%). A betegek 4%-ának anamnézisében szerepeltek agyi áttétek, és a betegek 37%-ának volt a vizsgálatba való belépéskor a kiindulási LDH-szintje magasabb, mint a normálérték felső határa.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit az 1. ábra mutatja.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209066)



A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— Nivolumab (események: 50/210), medián és 95%-os CI: N.A. (Nem elérhető)

---○--- Dakarbazin (események: 96/208), medián és 95%-os CI: 10,84 (9,33; 12,09)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítménystátuszt, az M- [metasztázis] stádiumot, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1-pozitívnak vagy -negatívnak nevezett tumora volt (tumor-membránexpressziós határérték 5% vagy 10%).

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab -hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2–3 hónapig is eltarthat.

A hatásossági eredményeket a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Teljes túlélés		
Események	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Relatív házard		0,42
99,79%-os CI		(0,25; 0,73)
95%-os CI		(0,30; 0,60)
p-érték		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	Nem került elérésre	10,8 (9,33; 12,09)
Arány (95%-os CI)		
6. hónapban	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
12. hónapban	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazin (n = 208)
Progressziómentes túlélés		
Események	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Relatív házard		0,43
95%-os CI		(0,34; 0,56)
p-érték		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Arány (95%-os CI)		
6. hónapban	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
12. hónapban	41,8 (34,0; 49,3)	N.A. (Nem elérhető)
Objektív válasz		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(95%-os CI)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Esélyhányados (95%-os CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-érték		< 0,0001
Teljes remisszió (CR)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Részleges remisszió (PR)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került (0 ⁺ -12,5 ⁺) elérésre	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

„+” Cenzorált megfigyelést jelez.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus kemoterápia (CA209037)

Az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209037) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek vettek részt, akiknek a betegsége az ipilimumab alkalmazása alatt vagy után progrediált, és ha BRAF V600 mutáció pozitív volt, akkor a BRAF kináz inhibitor kezelés alatt vagy után is progrediált. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis melanomában szenvedő, aktív agyi vagy leptomeningealis áttétes betegeket, illetve azokat a betegeket, akiknek az anamnézisben ismert, korábbi, ipilimumabbal összefüggő, high-grade (CTCAE 4.0 verzió szerinti 4. fokozatú) mellékhatások szerepeltek, kivéve a megszűnt hányingert, fáradtságot, infúziós reakciókat vagy endokrin betegségeket, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 405 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 272), vagy kemoterápiát (n = 133), ami a vizsgálatot végző választása szerint vagy dakarbazinnal (1000 mg/m² minden 3. héten) vagy karboplatinból (AUC 6 minden 3. héten) és paklitaxelből állt (175 mg/m² minden 3. héten). A randomizációt BRAF- és a tumor PD-L1 státusza, valamint az ipilimumab előtti legjobb válaszreakció szerint stratifikálták.

Az elsődleges hatásossági összetett végpont mértéke a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (independent radiology review committee - IRRC) által a RECIST 1.1 verziójának alkalmazásával mért, igazolt objektív válaszadási arány (az első 120, nivolumabbal kezelt betegnél) és a teljes túlélés összehasonlítása volt a nivolumab és a kemoterápia esetén. A további végpont mértékek közé tartozott a válaszreakció időtartama és időzítése.

A medián életkor 60 év volt (tartomány: 23–88). A betegek 64%-a férfi, és 98%-a fehérbőrű volt. Az ECOG-teljesítménypontszám 0 volt a betegek 61%-ánál, és 1 volt a betegek 39%-ánál. A betegek többségének (75%) a vizsgálatba való belépéskor M1c stádiumú betegsége volt. A betegek 73%-ának cutan melanomája, 10%-ának mucosalis melanomája volt. A korábban kapott szisztémás rezsimiek száma 1 volt a betegek 27%-ánál, 2 a betegek 51%-ánál, és > 2 a betegek 21%-ánál. A betegek 22%-ának volt BRAF-mutáció pozitív, és 50%-ának PD-L1 pozitívnak tekintett daganata. A betegek 64%-ánál a korábbi ipilimumab nem járt kedvező klinikai hatással (CR/PR vagy SD). A csoportok kiindulási jellemzői egyensúlyban voltak, kivéve azoknak a betegeknek az arányát, akiknek az anamnézisében agyi áttétek szerepeltek (19% a nivolumab-csoportban és 13% a kemoterápiás csoportban), és azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor az LDH magasabb volt, mint a normálérték felső határa (sorrendben 51% és 35%).

Ennek a végső objektív válaszadási arány analízisnek az időpontjában 120, nivolumabbal kezelt és 47, kemoterápiával kezelt olyan beteg adatait elemezték, akiket legalább 6 hónapig követtek. A hatásossági eredményeket a 10. táblázat mutatja.

10. táblázat: A legjobb teljes válasz, a válaszadásig eltelt idő és válaszadás időtartama (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	kemoterápia (n = 47)
Megerősített objektív válasz (IRRC) (95%-os CI)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Teljes remisszió (CR)	4 (3,3%)	0
Részleges remisszió (PR)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Állapotstabilizálódás (SD)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre	3,6 (Nem áll rendelkezésre)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,6–7,4)	3,5 (2,1–6,1)

A rendelkezésre álló adatok alapján a nivolumab hatás jelentkezése olyan mértékben késleltetett, hogy a nivolumab terápiás előnyének megjelenése a kemoterápiával szemben 2–3 hónapig is eltarthat.

Aktualizált elemzés (24 hónapos követés)

Az összes randomizált betegnél az objektív válaszadási arány (ORR) 27,2% (95%-os CI: 22,0; 32,9) volt a nivolumab, és 9,8% (95%-os CI: 5,3; 16,1) volt a kemoterápiás csoportban. A válaszreakció medián időtartama sorrendben 31,9 hónap (tartomány: 1,4⁺–31,9) és 12,8 hónap (tartomány: 1,3⁺–13,6⁺) volt. A nivolumab kemoterápiához viszonyított progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív házárd értéke 1,03 (95%-os CI: 0,78; 1,36) volt. Az objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) értékelését független radiológiai bizottság (IRRC) végezte a RECIST 1.1 verziója alapján.

A teljes túlélésre (OS) vonatkozó végleges analízisben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a nivolumab és a kemoterápia között. A teljes túlélésre vonatkozó elsődleges analízist nem korrigálták a későbbi kezelések adataival, miközben a kemoterápiás karon 54 beteg (40,6%) később egy PD-1-ellenes kezelést kapott. A teljes túlélésre zavaró hatással lehetnek a kieső betegek, a későbbi kezelések kiegyensúlyozatlansága, valamint a kiindulási tényezők különbözősége. A nivolumab karon több volt a rossz prognosztikai tényezőkkel (emelkedett LDH-szint és agyi metasztázisok) rendelkező beteg, mint a kemoterápiás karon.

Hatásosság BRAF-státusz alapján: A nivolumabra adott objektív válaszokat (az elsődleges összetett végpont definíciójának megfelelően) a BRAF-mutáció pozitív, illetve a BRAF vad típusú

melanomában szenvedő betegeknél is megfigyelték. Az objektív válaszadási arány (ORR) a BRAF-mutáció pozitív alcsoportban 17% volt (95%-os CI: 8,4; 29,0) a nivolumab mellett, és 11% (95%-os CI: 2,4; 29,2) volt a kemoterápia esetén, és a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegek alcsoportjában sorrendben 30% (95%-os CI: 24,0; 36,7) és 9% (95%-os CI: 4,6; 16,7) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 1,58 (95%-os CI: 0,87; 2,87) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknél, és 0,82 (95%-os CI: 0,60; 1,12) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknél. A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazárd értéke (HR) 1,32 (95%-os CI: 0,75; 2,32) volt a BRAF-mutáció pozitív betegeknél, és 0,83 (95%-os CI: 0,62; 1,11) volt a BRAF vad típusú daganatban szenvedő betegeknél.

Hatásosság a tumor PD-L1-expresszió alapján: a nivolumabra adott objektív válaszreakciót a tumor PD-L1-expressziótól függetlenül is megfigyelték, habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1-expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ volt, az objektív válaszadási arány (ORR) 33,5% (n = 179; 95%-os CI: 26,7; 40,9) volt a nivolumab mellett, és 13,5% (n = 74; 95%-os CI: 6,7; 23,5) volt a kemoterápia esetén. Az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a független radiológiai felülvizsgáló bizottság (IRRC) értékelése alapján az objektív válaszadási arány (ORR) sorrendben 13,0% (n = 69; 95%-os CI: 6,1; 23,3) és 12,0% (n = 25; 95%-os CI: 2,5; 31,2) volt.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 0,76 (95%-os CI: 0,54; 1,07) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,92 (95%-os CI: 1,05; 3,5) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

A nivolumab kemoterápiához viszonyított, teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív hazárd (HR) értéke 0,69 (95%-os CI: 0,49; 0,96) volt a legalább 1% tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél, és 1,52 (95%-os CI: 0,89; 2,57) volt az 1%-nál alacsonyabb tumor PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél.

Ezeknek az alcsoportoknak az analíziseit, tekintettel az alcsoportok kis méretére, valamint az összes randomizált beteg teljes túlélésére vonatkozó, statisztikailag szignifikáns különbségének hiánya miatt, óvatosan kell értelmezni.

Nyílt elrendezésű, I. fázisú, dóziseszkalációs vizsgálat (MDX1106-03)

A nivolumab biztonságosságát és tolerabilitását egy I. fázisú, nyílt elrendezésű, dóziseszkalációs vizsgálatban különböző tumor típusokban, köztük malignus melanomában is vizsgálták. A vizsgálatba 306, korábban már kezelt beteget vontak be, közülük 107-nek volt melanomája, és nivolumabot kaptak 0,1 mg/ttkg-os, 0,3 mg/ttkg-os, 1 mg/ttkg-os, 3 mg/ttkg-os vagy 10 mg/ttkg-os dózisban, maximum 2 évig. Ebben a betegpopulációban objektív választ 33 betegnél jelentettek (31%), a válaszreakció medián időtartama 22,9 hónap volt (95%-os CI: 17,0; nem került elérésre (NR)). A medián progressziómentes túlélés (PFS) 3,7 hónap volt (95%-os CI: 1,9; 9,3). A medián teljes túlélés (OS) 17,3 hónap volt (95%-os CI: 12,5; 37,8), és a becsült teljes túlélési ráta 42% volt (95%-os CI: 32; 51) a 3. évben, 35% (95%-os CI: 26; 44) a 4. évben és 34% (95%-os CI: 25; 43) az 5. évben (legalább 45 hónapos követés).

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209172)

A CA209172 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt a nivolumab monoterápiát kapó, III. stádiumú (nem reszekábilis) vagy IV. stádiumú metasztatikus melanomában szenvedő olyan betegeken, akik előzetesen egy anti-CTLA-4 monoklonális antitestet tartalmazó kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. Az 1008 kezelt beteg közül 103-nak (10%) volt ocularis/uvealis melanomája, 66-nak (7%) volt az ECOG teljesítménypontszáma 2, 165-nek (16%) voltak tünetmentes, kezelt vagy kezeletlen központi idegrendszeri metastasisai, 13-nak (1,3%) kezelt leptomeningialis metastasisai, 25-nek (2%) volt

autoimmun betegsége és 84 (8%) betegnél fordultak elő CTLA-4-kezelést követően 3.-4. fokozatú immunrendszerrel összefüggő mellékhatások. Új biztonságossági szignált nem azonosítottak a kezelt betegeknek, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az alcsoportok között. A 12. héten a vizsgálatot végző által értékelt, válaszadási arányokon alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 11. táblázat mutatja.

11. táblázat: Válaszási arány a 12. héten – minden értékelhető beteg válasza és az alcsoportok szerint (CA209172)

	Összesen	Ocularis/ Uveális melanoma	ECOG PS 2	Központi ideg- rendszeri metastasis	Autoimmun betegség	3.-4. fokozatú immun- rendszerrel összefüggő mellékhatás előzetes anti-CTLA-4 kezeléssel
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 A válaszokat a RECIST 1.1 alapján, az 1008 beteg közül annál az 588 (58,3%) betegnél értékelték, akiknél a 12. héten folytatták a kezelést és a 12. héten volt a követő felülvizsgálat.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, ipilimumabbal kombinált vagy monoterápiában alkalmazott nivolumab versus monoterápiában alkalmazott ipilimumab (CA209067)

A 3 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 1 mg/ttkg nivolumabnak, vagy a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumabnak, valamint a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg ipilimumabbal szembeni biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálat (CA209067) során értékelték előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában. A két, nivolumabot kapó csoport közti különbségekről leíró értékelés készült. A vizsgálatban igazoltan nem reszekábilis, III. vagy IV. stádiumú melanomában szenvedő felnőttek vettek részt. A betegeknek 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszám-pontszámmal kellett rendelkezniük. Olyan betegeket választottak be, akik korábban nem kaptak szisztémás daganatellenes kezelést nem reszekábilis vagy metasztatikus melanomában. Korábbi adjuváns vagy neoadjuvánskezelés megengedett volt, amennyiben a kezelés, a randomizálás előtt legalább 6 héttel befejeződött. Az aktív autoimmun betegségben, ocularis/uveális melanomában szenvedő vagy aktív agyi vagy leptomeningeális metastasisokkal bíró betegeket kizárták a vizsgálatból.

Összesen 945 beteget randomizáltak, akiket ipilimumabbal kombinált nivolumabbal (n = 314), monoterápiában alkalmazott nivolumabbal (n = 316) vagy monoterápiában alkalmazott ipilimumabbal (n = 315) kezelték. A kombinált kezelési karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 1 mg/ttkg nivolumabot kaptak 60 perc alatt és 3 mg/ttkg ipilimumabot 90 perc alatt intravénásan, amelyet kéthetente alkalmazott, monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab követett. A nivolumab monoterápiás karba tartozó betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak. A komparátor karba tartozó betegek az első 4 dózis alkalmával 3 hetente 3 mg/ttkg ipilimumabot, és a nivolumabra hasonlító placebo kaptak intravénásan, amelyet kéthetente beadott placebo követett. A randomizációt a PD-L1-expressziója ($\geq 5\%$ -os versus $< 5\%$ -os tumorsejt-membránexpresszió), a BRAF-státusz, valamint az M stádium szerint stratifikálták az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszere alapján. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganatok értékelését 12 héttel a randomizálás után, majd az első évben 6 hetente, azt követően pedig 12 hetente végezték. Az elsődleges végpontok a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés voltak. Az objektív válaszadási arányt és a válaszreakció időtartamát is értékelték.

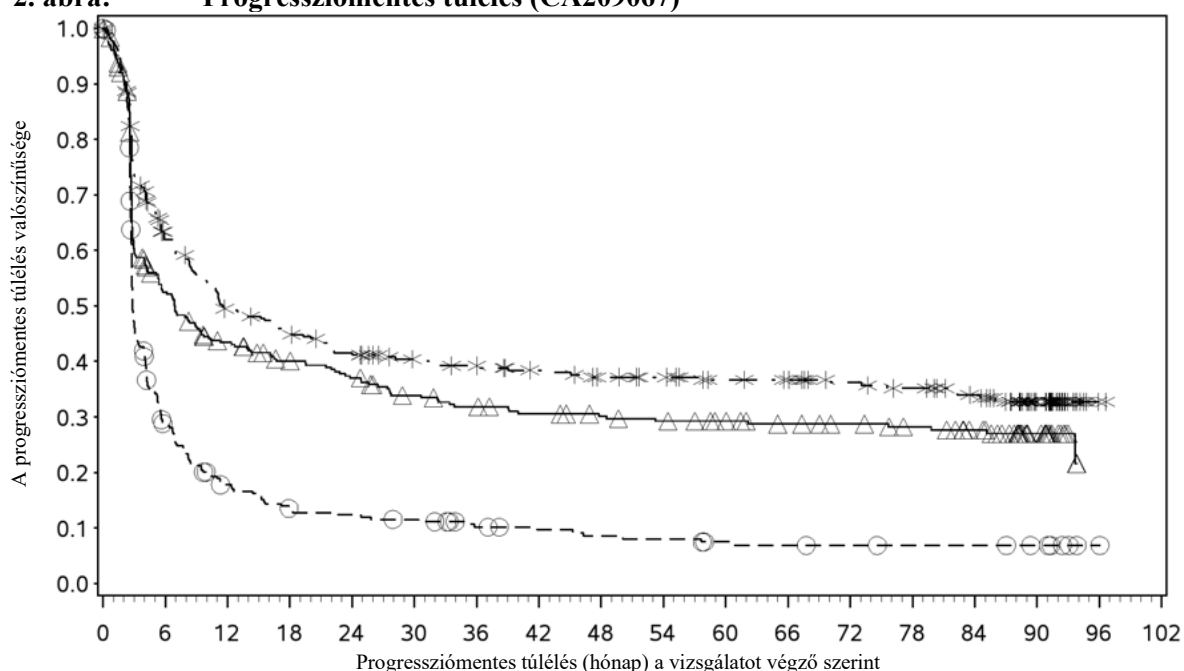
A kiindulási jellemzők mindhárom kezelési csoportban egyensúlyban voltak. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 18–90 év), a betegek 65%-a férfi volt, 97%-a pedig fehérbőrű. Az ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (73%) vagy 1 (27%) volt. A legtöbb beteg (93%) AJCC IV. stádiumú betegségben szenvedett; 58%-uknak M1c stádiumú betegsége volt a vizsgálatba való belépéskor. A betegek 22%-a kapott korábbi adjuváns kezelést. A betegek 32%-ának volt

BRAF-mutáció-positív melanómája; a betegek 26,5%-ának volt a PD-L1 tumorsejt-membránexpressziója $\geq 5\%$ -os. A betegek 4%-ának szerepelt a kórelőzményében agyi metasztázis, valamint a betegek 36%-ának volt a kiindulási LDH-szintje magasabb a normálérték felső határánál a vizsgálatba való belépéskor. A kimutatható PD-L1-expressziót mutató tumorú betegek eloszlása egyensúlyban volt a három kezelési csoportban. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges elemzéskor (legalább 9 hónapos követés) a medián PFS a nivolumab-csoportban 6,9 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,57; 99,5%-os CI: 0,43; 0,76; $p < 0.0001$). A medián PFS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban 11,5 hónap volt az ipilimumab-csoport 2,9 hónapjával összehasonlítva (HR = 0,42; 99,5%-os CI: 0,31; 0,57; $p < 0.0001$).

A leíró elemzésből a progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményeket (90 hónapos minimális követési idővel) a 2. ábra (az összes randomizált beteg), a 3. ábra (a tumor PD-L1 5%-os határértékénél) és a 4. ábra (a tumor PD-L1 1%-os határértékénél) mutatja be.

2. ábra: Progressziómentes túlélés (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

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	-

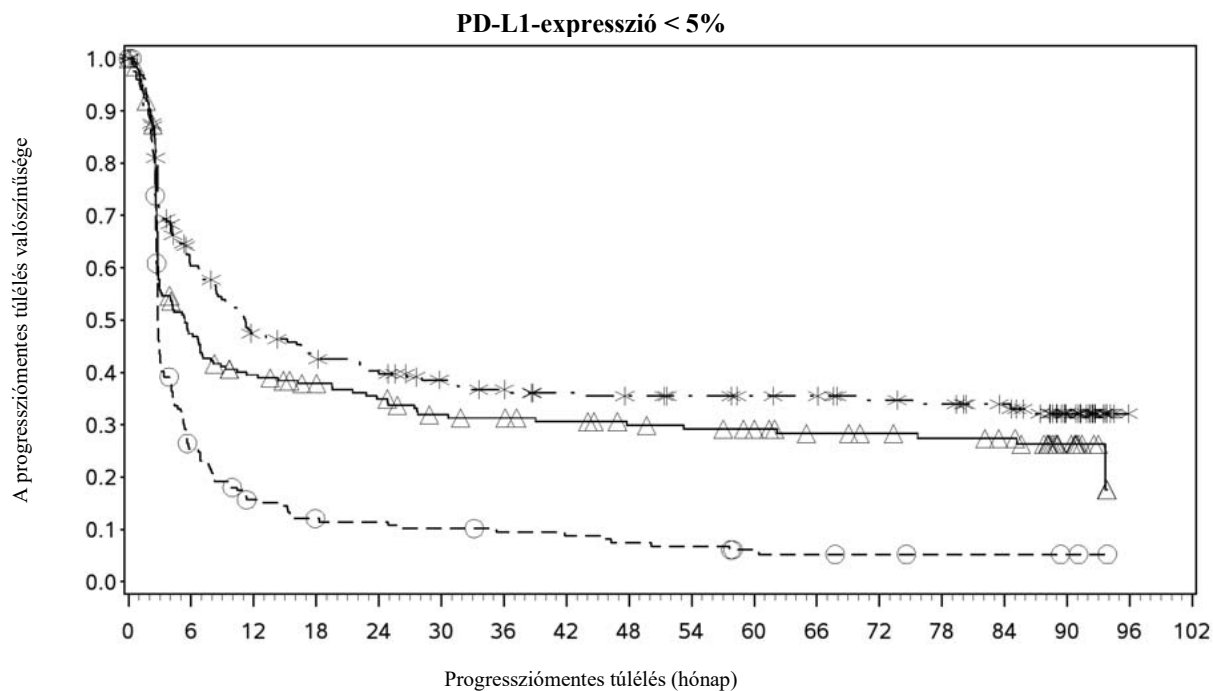
- - - * - - - Nivolumab+ipilimumab (események: 189/314), medián és 95%-os CI: 11,50 (8,90; 20,04)
PFS aránya a 12. hónapban és 95%-os CI: 49% (44; 55), PFS a 60. hónapban (95%-os CI): 36% (32; 42), PFS a 90. hónapban (95%-os CI): 33% (27; 39)
- △— Nivolumab (események: 208/316), medián és 95%-os CI: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

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,79 (0,65; 0,97)

3. ábra: Progressziómentes túlélés 5%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 127/210), medián és 95%-os CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (események: 139/208), medián és 95%-os CI: 5,39 (2,96; 7,13)

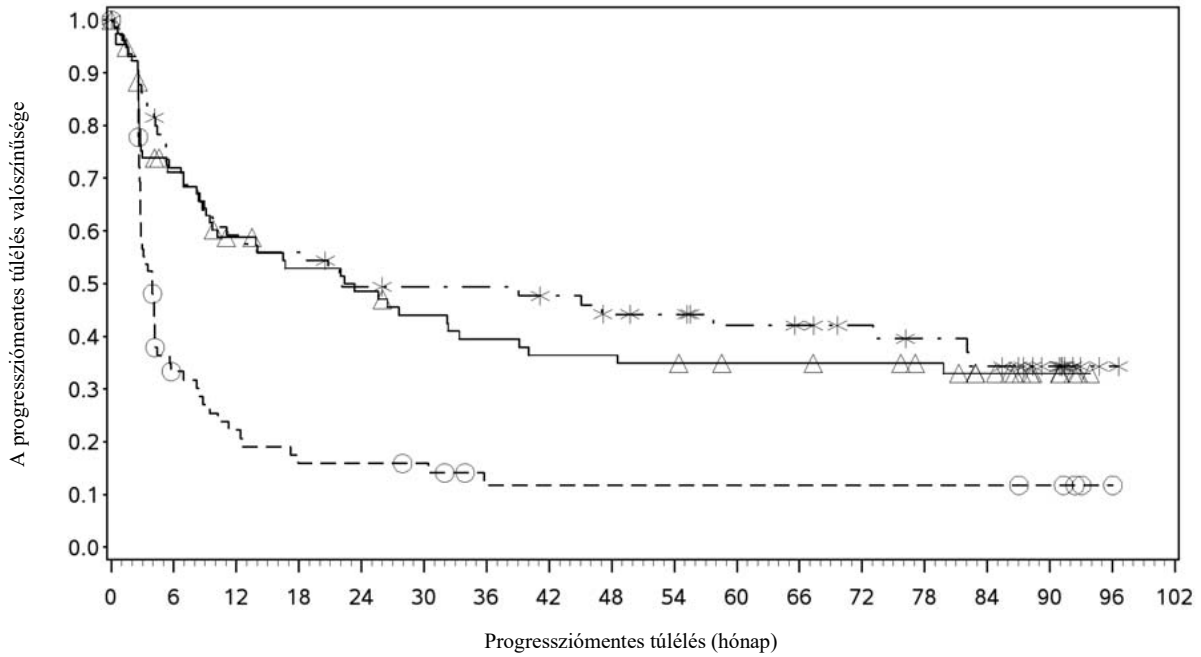
---○--- Ipilimumab (események: 171/202), medián és 95%-os CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,77 (0,61; 0,98)

PD-L1-expresszió \geq 5%



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab	
68	45	37	35	30	29
29	29	27	24	23	20
19	17	15	13	8	1
-	-	-	-	-	-
80	52	41	36	33	29
26	24	24	23	21	21
20	18	14	7	0	-
-	-	-	-	-	-
75	21	14	10	10	9
5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5
5	5	5	5	5	5
4	1	-	-	-	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 36/68), medián és 95%-os CI: 22,11 (9,72; 82,07)

---△--- Nivolumab (események: 48/80), medián és 95%-os CI: 22,34 (9,46; 39,13)

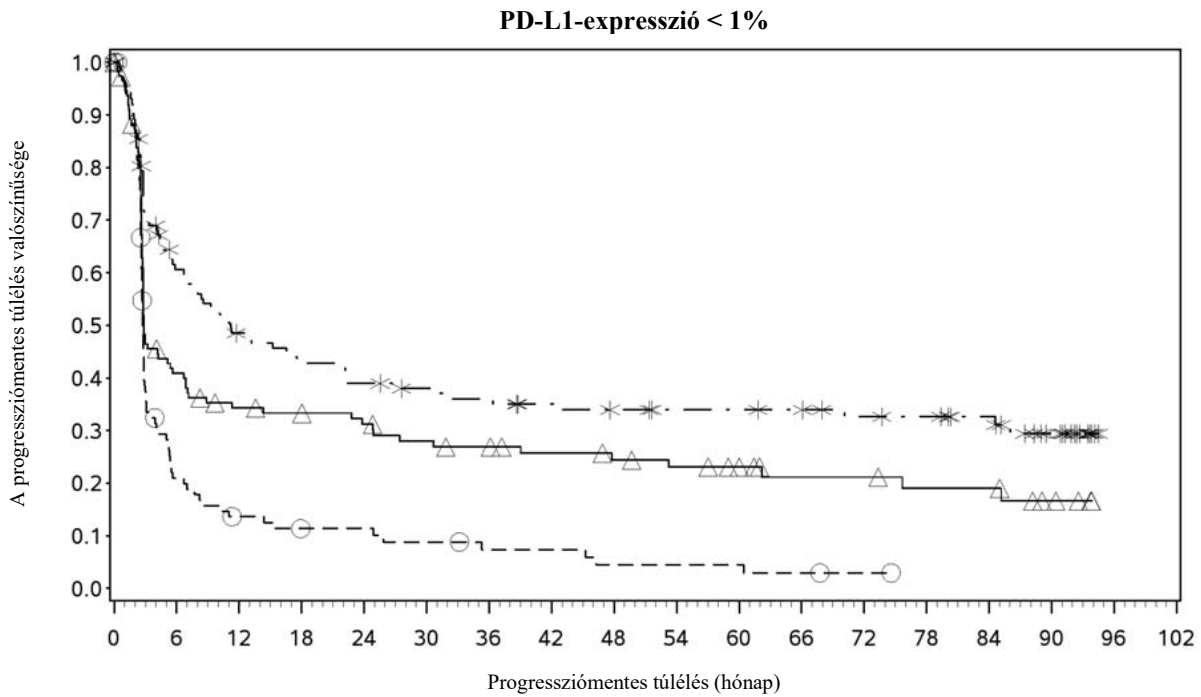
---○--- Ipilimumab (események: 60/75), medián és 95%-os CI: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,89 (0,58; 1,35)

4. ábra: Progressziómentes túlélés 1%-os PD-L1-expressziós határértéknél (CA209067)



A veszélyeztetett betegek száma

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	-

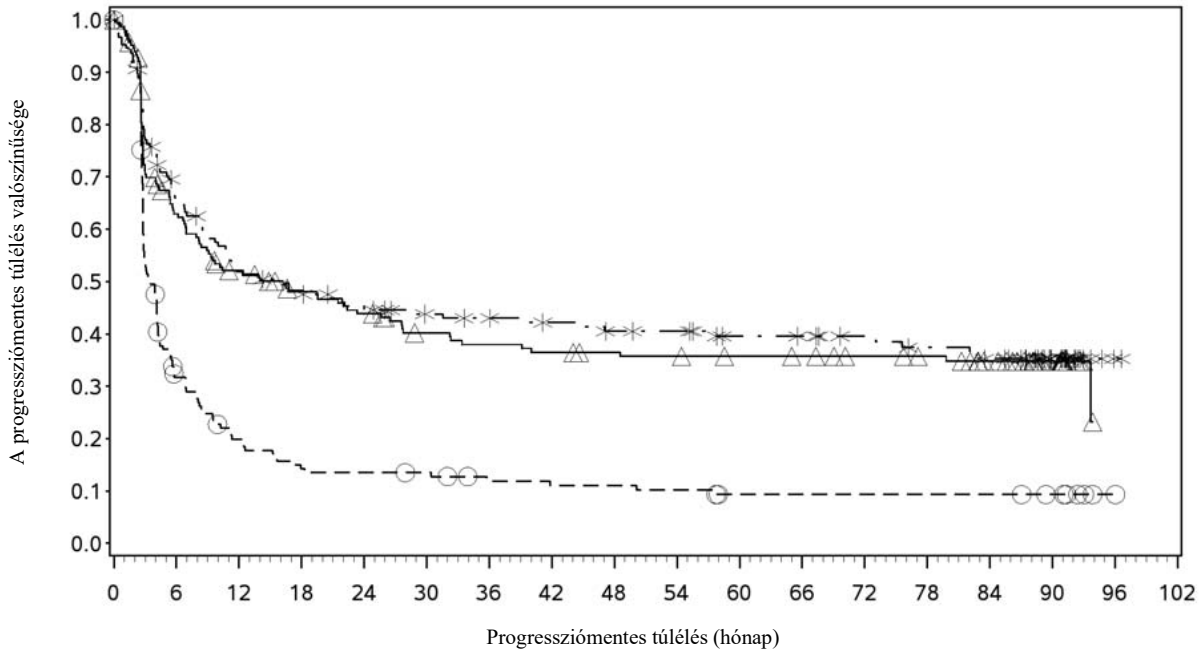
---*--- Nivolumab+ipilimumab (események: 76/123), medián és 95%-os CI: 11,17 (6,93; 22,18)
 —△— Nivolumab (események: 85/117), medián és 95%-os CI: 2,83 (2,76; 5,62)
 ---○--- Ipilimumab (események: 94/113), medián és 95%-os CI: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1-expresszió $\geq 1\%$



A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 90/155), medián és 95%-os CI: 16,13 (8,90; 45,08)
 ---△--- Nivolumab (események: 102/171), medián és 95%-os CI: 16,20 (8,11; 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (események: 137/164), medián és 95%-os CI: 3,48 (2,83; 4,17)

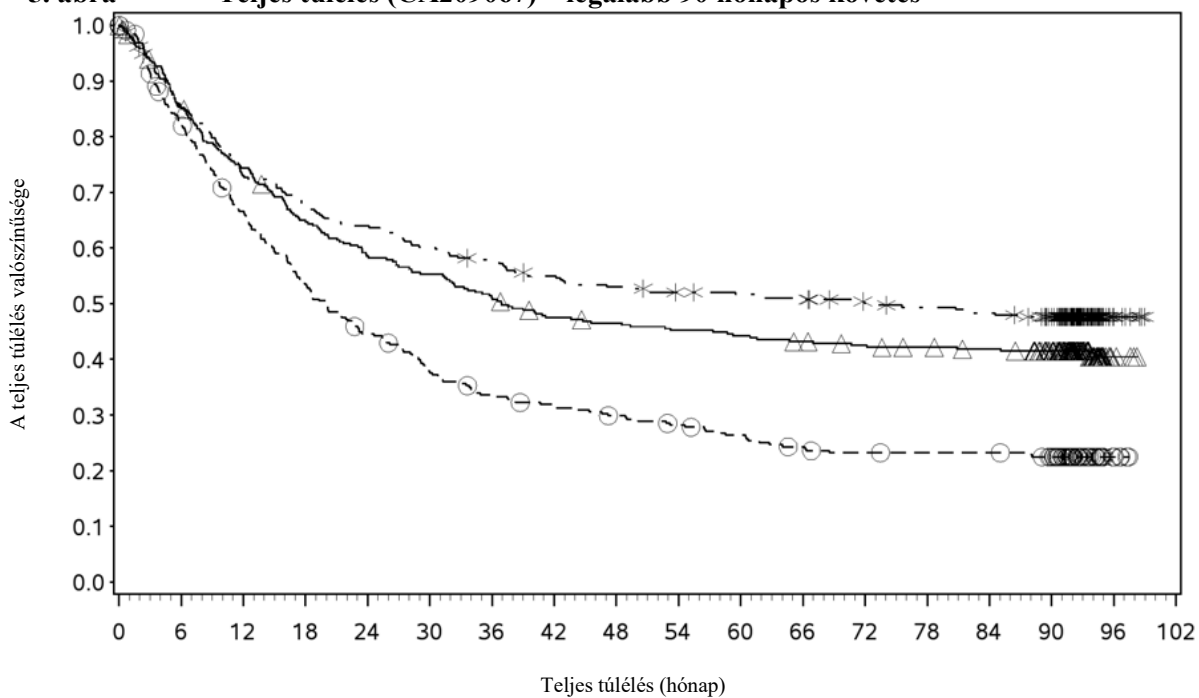
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab – relatív házárd és 95%-os CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Az OS (elsődleges) elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 28 hónapig zajlott a követés. A medián OS-t a nivolumab-csoportban nem érték el a 28. hónapban, szemben az ipilimumab-csoport 19,98 hónapjával (relatív házárd = 0,63, 98%-os CI: 0,48; 0,81; p-érték: < 0,0001). A medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-csoportban nem érték el, az ipilimumab csoporttal összehasonlítva (relatív házárd = 0,55, 98%-os CI: 0,42; 0,72; p-érték: < 0,0001)

A legalább 90 hónapos minimális követési idő elérésekor elvégzett további leíró elemzés során kapott OS-eredmények az eredeti, elsődleges elemzéssel összhangban álló kimeneteket mutatnak. Az ebből a követéses elemzésből származó OS-eredményeket az 5. ábra (összes randomizált beteg), a 6. és 7. ábra (a tumor PD-L1 5%-os és 1%-os határértékénél) ismerteti.

Az OS elemzését nem korigálták a később kapott terápiákra nézve. Későbbi szisztémás kezelést a betegek 36,0%-a, 49,1%-a és 66,3%-a kapott sorrendben a kombinációval, a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, anti-CTLA-4-kezelést, vagy más immunterápiát is) a betegek 19,1%, 34,2% és 48,3%-a kapott sorrendben a kombinációval a nivolumab-monoterápiával, illetve az ipilimumabbal kezelt karon.

5. ábra Teljes túlélés (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A veszélyeztetett betegek száma

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	-

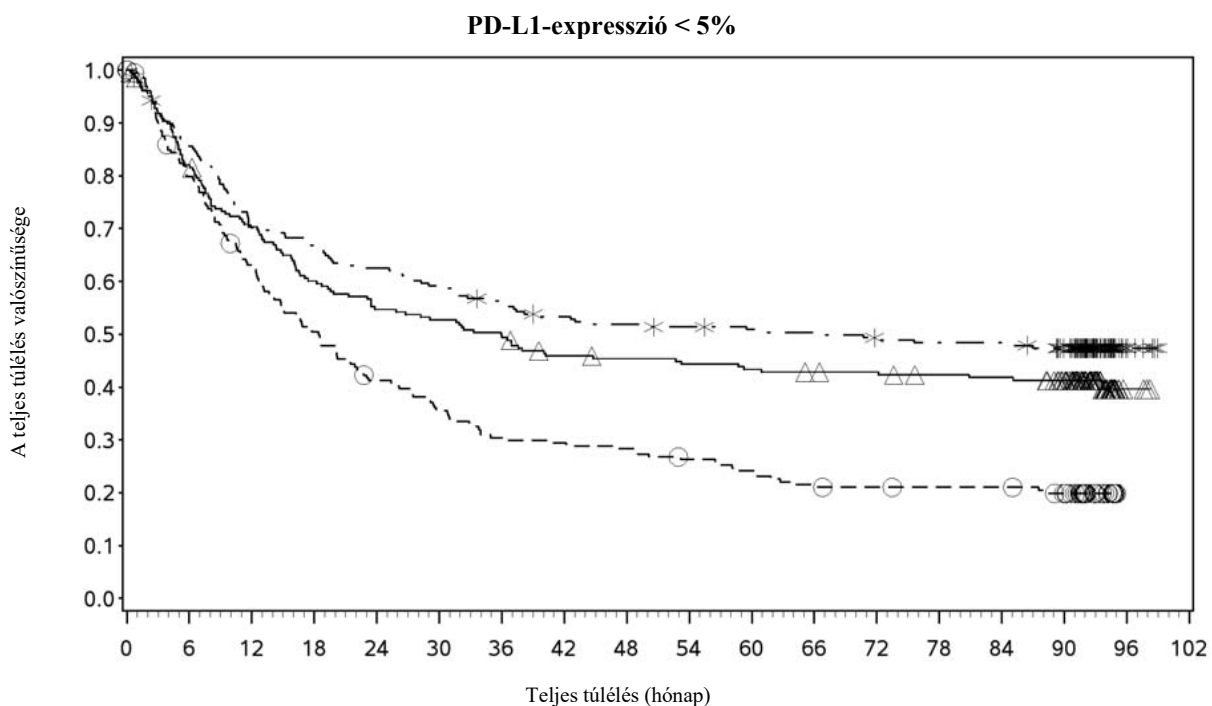
- *--- Nivolumab+ipilimumab (események: 162/314), medián és 95%-os CI: 72,08 (38,18; nem elérhető)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 73% (68; 78), 24. hónapban: 64% (59; 69),
36. hónapban: 58% (52; 63), 60. hónapban: 52% (46; 57) és a 90. hónapban: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (események: 182/316), medián és 95%-os CI: 36,93 hónap (28,25; 58,71)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 74% (69; 79), 24. hónapban: 59% (53; 64),
36. hónapban: 52% (46; 57), 60. hónapban: 44% (39; 50) és a 90. hónapban: 42% (36; 47)
- Ipilimumab (események: 235/315), medián és 95%-os CI: 19,94 hónap (16,85; 24,61)
OS-arány és 95%-os CI a 12. hónapban: 67% (61; 72), 24. hónapban: 45% (39; 50),
36. hónapban: 34% (29; 39), 60. hónapban: 26% (22; 31) és a 90. hónapban: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab – relatív házárd (95%-os CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab – relatív házárd (95%-os CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab – relatív házárd (95%-os CI): 0,84 (0,68; 1,04)

6. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 5%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 109/210), medián és 95%-os CI: 65,94 (32,72; nem elérhető)

—△— Nivolumab (események: 121/208), medián és 95%-os CI: 35,94 hónap (23,06; 60,91)

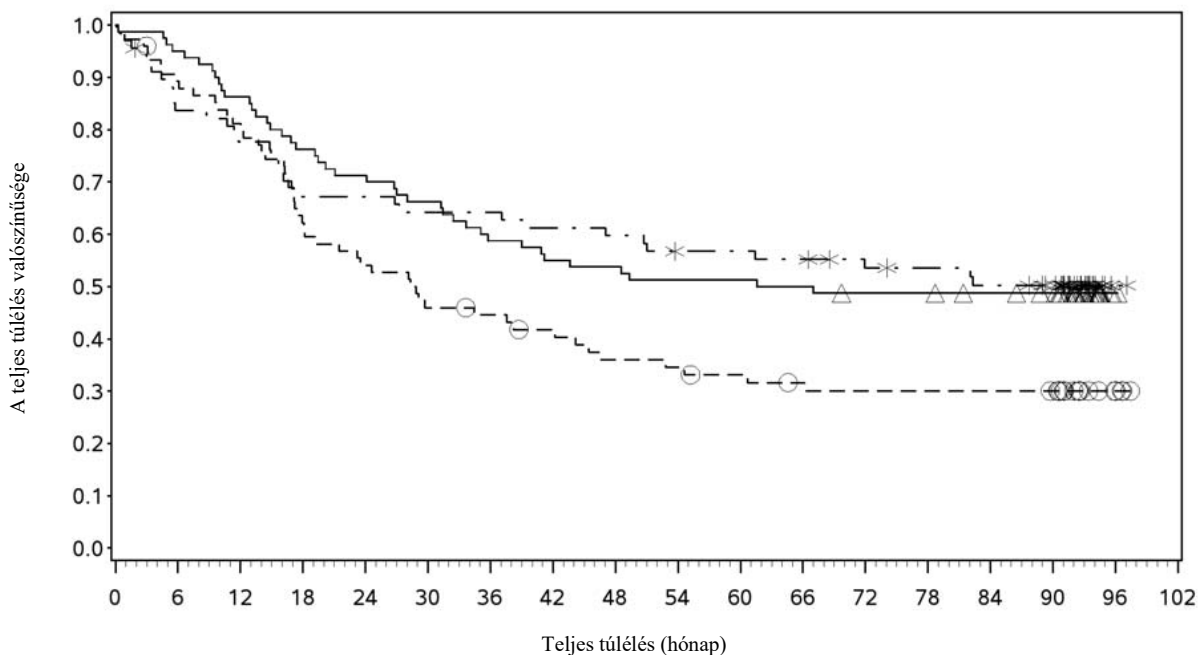
---○--- Ipilimumab (események: 157/202), medián és 95%-os CI: 18,40 hónap (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1-expresszió ≥ 5



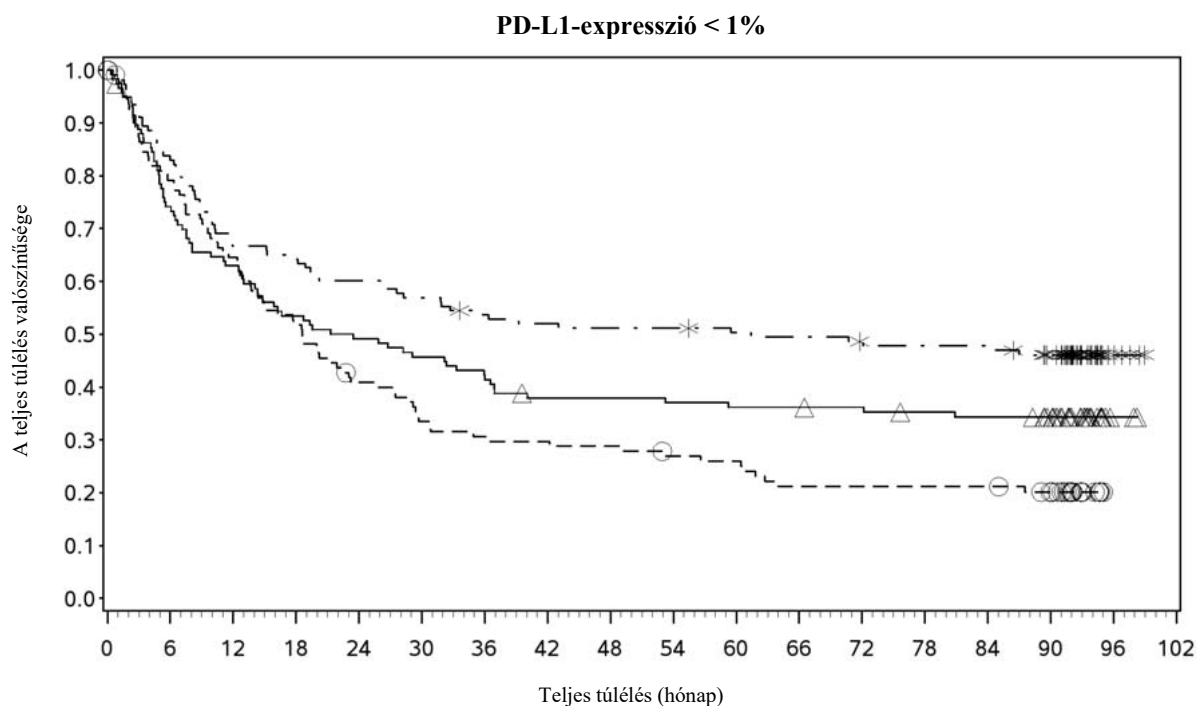
A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 33/68), medián és 95%-os CI: nem elérhető (39,06; nem elérhető)
 ---△--- Nivolumab (események: 41/80), medián és 95%-os CI: 64,28 (33,64; nem elérhető)
 ---○--- Ipilimumab (események: 51/75), medián és 95%-os CI: 28,88 hónap (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,61 (0,39; 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,61 (0,41; 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,99 (0,63; 1,57)

7. ábra: Teljes túlélés a PD-L1-expresszió szerinti 1%-os határértéknél (CA209067) – legalább 90 hónapos követés



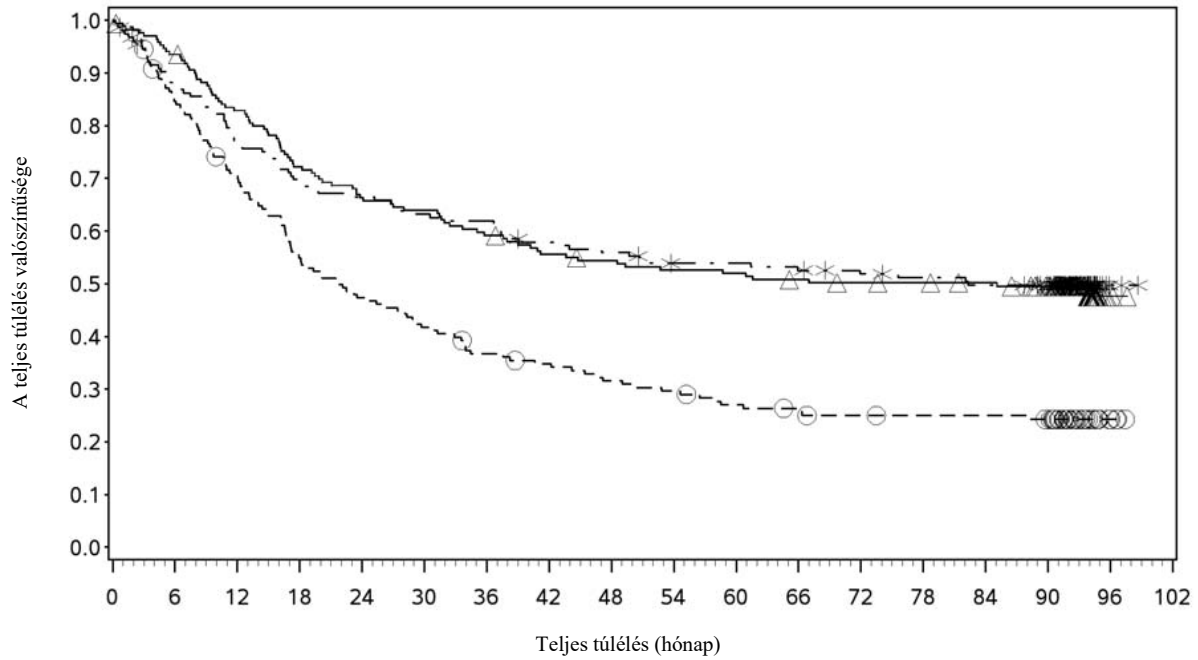
A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 66/123), medián és 95%-os CI: 61,44 (26,45; nem elérhető)
 —△— Nivolumab (események: 76/117), medián és 95%-os CI: 23,46 hónap (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (események: 87/113), medián és 95%-os CI: 18,56 hónap (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1-expresszió $\geq 1\%$



A veszélyeztetett betegek száma

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 (események: 76/155), medián és 95%-os CI: 82,30 (39,06; nem elérhető)
 ---△--- Nivolumab (események: 86/171), medián és 95%-os CI: 85,09 hónap (39,00; nem elérhető)
 ---○--- Ipilimumab (események: 121/164), medián és 95%-os CI: 21,49 hónap (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,70)
 Nivolumab vs. ipilimumab - relatív házárd (95%-os CI): 0,52 (0,39; 0,69)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - relatív házárd (95%-os CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Az ORR elemzése esetén a minimális követési idő 90 hónap volt. A válaszokat a 12. táblázat foglalja össze.

12. táblázat: Objektív válasz (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektív válasz	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95%-os CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Esélyhányados (versus ipilimumab)	6,35	3,5	
(95%-os CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Teljes remisszió (CR)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Részleges remisszió (PR)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Állapotstabilizálódás (SD)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
A válaszreakció időtartama			
Medián (tartomány), hónap	nem elérhető (69,1–nem elérhető)	90,8 (45,7–nem elérhető)	19,3 (8,8–47,4)
Legalább 12 hónapos időtartam aránya	68%	73%	44%
Legalább 24 hónapos időtartam aránya	58%	63%	30%
Objektív válaszadási arány (95%-os CI) a tumor PD-L1-expresszió szerint			
< 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

A progressziómentes túlélésben és a teljes túlélésben jelentős előnyt és nagyobb objektív válaszadási arányt mutattak ki mindkét nivolumabot kapó karon az ipilimumabot önmagában kapókkal összehasonlítva. A 18 hónapos követés során megfigyelt progressziómentes túlélés, valamint a 28 hónapos követéskor észlelt objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit konzisztensen igazolták a betegek al csoportjaiban, beleértve a kiindulási ECOG-teljesítményszintet, a BRAF-státust, az M stádiumot, az életkort, az anamnézisben szereplő agyi metastasisokat és a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintet. Ez a megfigyelés a legalább 90 hónapos követési idővel kapott OS eredményekben is fennmaradt.

A kombináció alkalmazását mellékhatás miatt abbahagyó 131 betegnél az objektív válaszadási arány a 28 hónapos követés után 71% (93/131) volt, a betegek 20%-a (26/131) ért el teljes remissziót, és a medián OS-t nem érték el.

Mindkét nivolumabot alkalmazó kezelési karon nagyobb objektív válaszadási arányt igazoltak, mint az ipilimumab esetén, függetlenül a PD-L1-expressziós szinttől. 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arányok a daganatok összes PD-L1-expressziós szintjén magasabbak voltak az ipilimumab és a nivolumab kombinációjának alkalmazásakor, mint a monoterápiában alkalmazott nivolumab esetén (12. táblázat), a teljes remisszióknak megfelelő legjobb összesített válasz jobb túlélési aránnyal függött össze.

90 hónapos követés után a tumor ≥ 5% PD-L1-expressziós szintet mutató betegeknél a terápiás válasz medián időtartama 78,19 hónap volt a kombinációt kapó karon (tartomány: 18,07–nem elérhető), 77,21 hónap volt a monoterápiában alkalmazott nivolumabot kapó karon (tartomány: 26,25–nem

elérhető), és 31,28 hónap volt az ipilimumabot kapó karon (tartomány: 6,08–nem elérhető). A tumor < 5% PD-L1-expressziós szintjén a terápiás válasz medián időtartamát nem érték el (tartomány: 61,93–nem elérhető) a kombinációt kapó karon, 90,84 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon (tartomány: 50,43–nem elérhető), és 19,25 hónap (tartomány: 5,32–47,44) volt az ipilimumab monoterápiás karon.

A PD-L1-expresszió szintjének egyértelmű határértékét nem lehet megbízhatóan megállapítani a tumorválaszra, a progressziómentes túlélésre és a teljes túlélésre vonatkozó releváns végpontok szempontjából. A feltáró, többváltozós elemzések eredményei egyéb beteg- és tumorjellemzőket azonosítottak (ECOG-teljesítménystátusz, M stádium, kiindulási LDH, BRAF mutációs státusz, PD-L1 státusz és nem), amelyek hozzájárulhatnak a túlélési kimenetelhez.

Hatásosság BRAF-státusz szerint:

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a progressziómentes túlélés mediánja 90 hónapos követés után sorrendben 16,76 hónap (95%-os CI: 8,28; 32,0), illetve 11,7 hónap (95%-os CI: 7,0; 19,32) volt, míg a nivolumab-monoterápiával kezelt karon a medián PFS 5,6 hónap (95%-os CI: 2,79; 9,46), illetve 8,18 hónap (95%-os CI: 5,13; 19,55) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek a PFS mediánja sorrendben 3,09 hónap (95%-os CI: 2,79; 5,19), illetve 2,83 hónap (95%-os CI: 2,76; 3,06) volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabra randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek 90 hónapos követés után az objektív válaszadási arány sorrendben 67,0% (95%-os CI: 57,0; 75,9; n = 103) és 54,0% (95%-os CI: 47,1; 60,9; n = 211) volt, míg a nivolumabot monoterápiában kapó karon az objektív válaszadási arány sorrendben 37,87% (95%-os CI: 28,2; 48,1; n = 98) és 48,2% (95%-os CI: 41,4; 55,0; n = 218) volt. Az ipilimumabot monoterápiában kapó kezelési karba randomizált BRAF V600-mutáció-pozitív és BRAF vad típusú betegeknek az objektív válaszadási arány 23,0% (95%-os CI: 15,2; 32,5 n = 100) és 17,2% (95%-os CI: 12,4; 22,9 n = 215) volt.

90 hónapos követési idő után a medián teljes túlélést a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek a kombinációs karon nem érték el, és 45,5 hónap volt a nivolumab monoterápiás karon. A medián teljes túlélés a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek az ipilimumab monoterápiás karon 24,6 hónap volt. A BRAF vad típusú betegeknek a medián teljes túlélés 39,06 hónap volt a kombinációs karon, 34,37 hónap a nivolumab monoterápiás karon és 18,5 hónap az ipilimumab monoterápiás karon. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a nivolumab-monoterápia összehasonlításában 0,66 (95%-os CI: 0,44; 0,98) volt a BRAF V600-mutáció-pozitív betegeknek és 0,95 (95%-os CI: 0,74; 1,22) volt a BRAF vad típusú betegeknek.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab és az ipilimumab randomizált, II. fázisú vizsgálata (CA209069)

A CA209069 randomizált, II. fázisú, kettős vak vizsgálatban az ipilimumab és nivolumab kombinációját, valamint az önmagában alkalmazott ipilimumabot hasonlították össze 142, előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő betegnek, a CA209067 vizsgálathoz hasonló bevásztási feltételek, és a BRAF vad típusú melanómában szenvedő betegeknek (a betegek 77%-a) végzett elsődleges elemzés figyelembevételével. A vizsgáló értékelése szerinti objektív válaszadási arány 61% (95%-os CI: 48,9; 72,4) volt a kombinációt kapó karon (n = 72) szemben az ipilimumab karon (n = 37) tapasztalt 11%-kal (95%-os CI: 3,0; 25,4). A 2 és 3 éves becsült teljes túlélési ráta a kombinációt kapó karon (n = 73) sorrendben 68% (95%-os CI: 56; 78) és 61% (95%-os CI: 49; 71) volt, és az ipilimumab-karon (n = 37) sorrendben 53% (95%-os CI: 36; 68) és 44% (95%-os CI: 28; 60) volt.

Melanoma adjuváns kezelése

Nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálat (CA20976K)

A teljes melanomareszekción átesett betegek kezelésére monoterápiában adott 480 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA20976K)

értékelték. A vizsgálatban olyan 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítménystátuszú betegek vettek részt, akik szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 8. kiadása alapján IIB vagy IIC stádiumú melanomáját műtéti úton teljesen reszekálták. Beválasztási feltétel volt a primer melanoma teljes reszekciója negatív szélekkel és a randomizáció előtt 12 héten belül végzett, negatív eredményű sentinel nyirokcsomó-biopszia. A betegeket a tumor PD-L1-státuszától függetlenül vonták be. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik ocularis/uveális vagy nyálkahártya-melanomában szenvedtek, akiknek aktív autoimmun-betegségük volt, kortikoszteroiddal (napi ≥ 10 mg prednizon vagy azzal egyenértékű gyógyszer) vagy más immunszuppresszív gyógyszerrel való szisztémás kezelést igénylő bármilyen betegségük volt, illetve akik korábban melanoma-terápiában részesültek, kivéve a műtéti eljárást.

Összesen 790 beteget randomizáltak (2:1 arányban), akik vagy 480 mg, intravénásan 30 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 4. héten ($n = 526$) vagy placebót ($n = 264$), legfeljebb 1 éven keresztül vagy a betegség kiújulásáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A randomizációt az AJCC fokozati rendszer 8. kiadásának T-kategóriája (T3b vs. T4a vs. T4b) alapján stratifikálták. A tumor értékelését az 1–3. évben 26 hetente és a 3–5. évben 52 hetente végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizáció és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új primer melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb. A másodlagos végpontok között volt a teljes túlélés (overall survival, OS) és a távoli metasztázismentes túlélés (distant metastasis-free survival, DMFS).

A kiindulási betegjellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 19–92), a betegek 61%-a férfi és 98%-a fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítménystátusz-pontszám 0 (94%) vagy 1 (6%) volt. Hatvan százaléknál volt IIB stádiumú és 40%-nál IIC stádiumú betegség.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzéskor (legalább 7,8 hónapos utánkövetés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab-kezelés esetén a placebóval összehasonlítva (relatív házard = 0,42; 95%-os CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzésékor (minimum 15,6 hónapos utánkövetési idő) a nivolumab-kezelés mellett továbbra is javult az RFS (relatív házard = 0,53; 95%-os CI: 0,40; 0,71). Az OS még nem volt értékelhető. A 15,6 hónapos minimális utánkövetési idő után végzett elemzések eredményeit a 13. táblázat és a 8. ábra szemlélteti.

13. táblázat: Hatásossági eredmények (CA20976K)

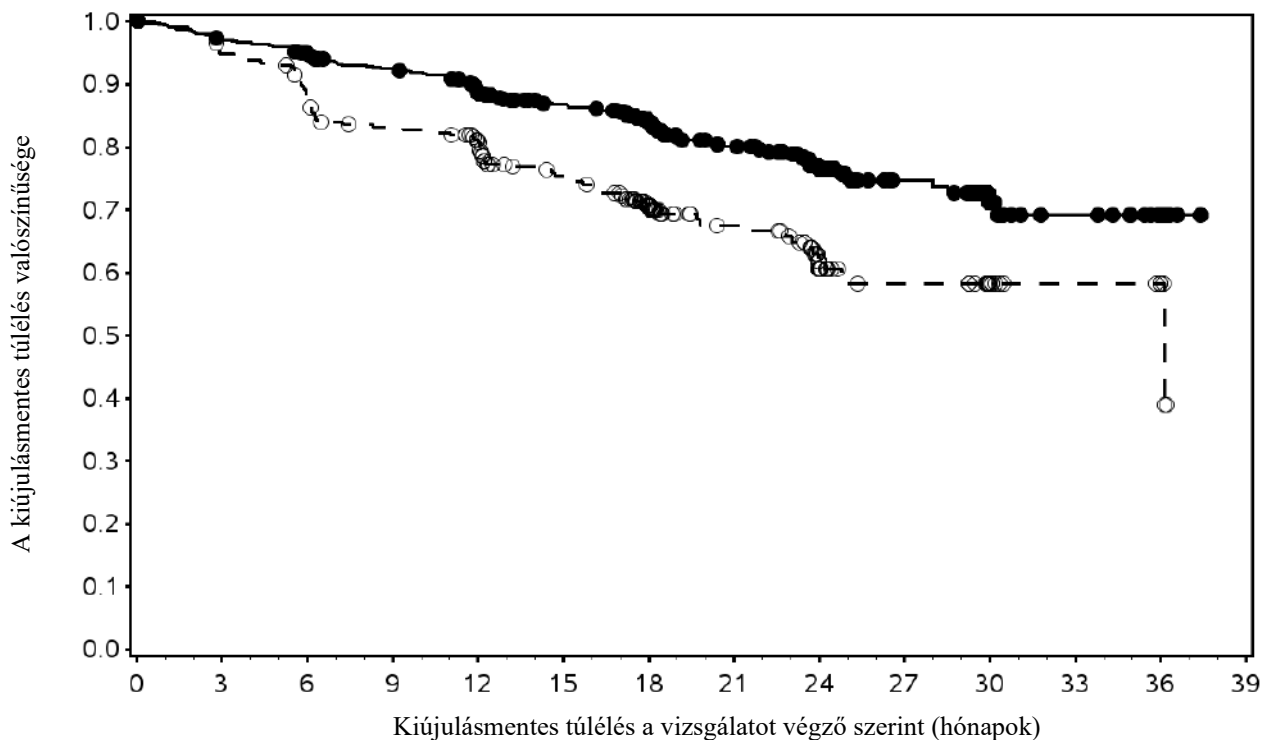
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 15,6 hónapos követés esetén		
Kiújulásmentes túlélés		
Események	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Relatív kockázat ^a 95%-os CI		0,53 (0,40; 0,71)
Medián (95%-os CI), hónap	Nem került elérésre	36,14 (24,77; nem került elérésre)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Stratifikált Cox-féle arányos házard modell alapján.

^b Kaplan–Meier-bebecslések alapján.

Az RFS-re vonatkozó előny mértéke az alcsoportok (beleértve a betegségstádiumokat, T-kategóriákat és a kort) között konzisztens volt.

8. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA20976K) (az y-tengelyen a kiújulásmentes túlélés valószínűsége)



A kockázatnak kitett betegek száma

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 (események: 102/526), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre
 - - -○- - - Placebo (események: 84/264), medián és 95%-os CI: 36,14 (24,77; nem került elérésre)
- Nivolumab vs. Placebo – HR (95%-os CI): 0,53 (0,40; 0,71)

A 2023. február 21-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 15,6 hónap

A PD-L1-tumorexpresszió adatai 302/790 (38,2%) randomizált beteg esetében álltak rendelkezésre (36,3% a nivolumab-karon és 42,0% a placebokaron), mivel a PD-L1-expresszió nem volt stratifikációs faktor a randomizálás során. A kiújulásmentes túlélés (RFS) PD-L1-expresszió alapján végzett feltáró elemzése az alábbi relatív kockázat- (HR) értékeket eredményezte a placebohoz viszonyított nivolumab-terápiára vonatkozóan: 0,43 (95%-os CI: 0,22; 0,84) azoknál a betegeknél (N = 167), akiknél a PD-L1-expresszió $\geq 1\%$ volt; 0,82 (95%-os CI: 0,44; 1,54) azoknál a betegeknél (N = 135), akiknél a PD-L1-expresszió $< 1\%$ volt; és 0,50 (95%-os CI: 0,34; 0,73) azoknál a betegeknél (N = 488), akiknél a PD-L1-expresszió bizonytalan volt/nem jelentették/nem volt értékelhető.

A nivolumab és 10 mg/ttkg ipilimumab III. fázisú, randomizált összehasonlító vizsgálata (CA209238)

A teljesen reszekált melanómában szenvedő betegek kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209238) értékelték. A vizsgálatban műtéti úton teljesen reszekált, szövettani vizsgálattal igazolt, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) fokozati rendszerének 7. kiadása alapján IIIB/C. vagy IV. stádiumú melanómában szenvedő és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszű felnöttek vettek részt. Az AJCC 8. kiadása szerint ez azoknak a betegeknél felel meg, akiknél nyirokcsomó érintettség vagy metastasisok vannak. A betegeket tumoruk PD-L1 státuszától függetlenül vonták be. Azokat a betegeket, akiknek korábban autoimmun betegségük, illetve szisztémás kortikoszteroidokkal (naponta ≥ 10 mg vagy azzal egyenértékű prednizon) vagy más immunszuppresszív szerekekkel való kezelésre szoruló betegségük volt, valamint azokat a betegeket, akik előzőleg melanoma kezelésben részesültek (azok kivételével, akik műtéten estek át, a központi idegrendszeri léziók idegsebészeti reszekcióját követően adjuváns sugárterápiában

részesültek és a korábbi adjuváns interferon-kezelést a randomizálást megelőzően legalább 6 hónappal befejezték), illetve anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti CTLA-4 antitest-terápiát kaptak (beleértve az ipilimumabot és más, a T-sejt kostimulációs és ellenőrzőpont útvonalakat célzó antitestet vagy készítményt), kizárták a vizsgálatból.

Összesen 906 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 453), vagy 10 mg/ttkg ipilimumabot (n = 453), minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd a 24. héttől kezdődően minden 12. héten, legfeljebb 1 éven át. A randomizációt a tumor PD-L1 expressziós státusza ($\geq 5\%$ versus $< 5\%$ /nem meghatározható) és a betegség AJCC fokozati rendszer szerinti stádiuma alapján stratifikálták. A tumor értékelését az első 2 évben 12 hetente, majd azt követően 6 havonta végezték. Az elsődleges végpont a kiújulásmentes túlélés (recurrence-free survival, RFS) volt. A vizsgálóorvos által értékelt RFS-t úgy definiálták, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis), új elsődleges melanoma jelentkezése vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is következik be előbb.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 18–86), 58%-uk férfi és 95%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG teljesítmény-státusz pontszám 0 (90%) vagy 1 (10%) volt. A betegek többségénél a betegség az AJCC szerinti III. (81%) vagy IV. (19%) stádiumú volt. A betegek 48%-ának makroszkópos nyirokcsomó-elváltozásai voltak, 32%-ánál pedig a daganat kifekélyesedett. A betegek 42%-a BRAF V600 mutáció pozitív volt, 45%-a BRAF vad típusú melanomában szenvedett, és 13%-uknál a BRAF-státusz ismeretlen volt. A tumor PD-L1-expressziója $\geq 5\%$ a betegek 34%-ánál és 62%-uknál $< 5\%$ volt a klinikai vizsgálati assay alapján. A mérhető tumor PD-L1-expresszióval rendelkező betegek esetén a betegek eloszlása kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között. A tumor PD-L1-expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Az elsődleges, előre meghatározott, időközi elemzés (legalább 18 hónapos követés) az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolták a nivolumab esetén az ipilimumabbal összehasonlítva (relatív házárd = 0,65; 97,56%-os CI: 0,51; 0,83; stratifikált logrank $p < 0,0001$). Az RFS egy aktualizált leíró elemzésekor, ahol minimum 24 hónapos volt az utánkövetési idő, az RFS javulását igazolták (relatív házárd = 0,66; 95%-os CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) és az OS még nem volt értékelhető. A minimum 36 hónapos utánkövetési idő (RFS előre meghatározott végleges elemzése) és a minimum 48 hónapos utánkövetési idő (OS előre meghatározott végleges elemzése) esetén kapott hatásossági eredményeket a 14. táblázat és a 9. és a 10. ábra mutatja be (minden randomizált populációra vonatkozóan).

14. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209238)

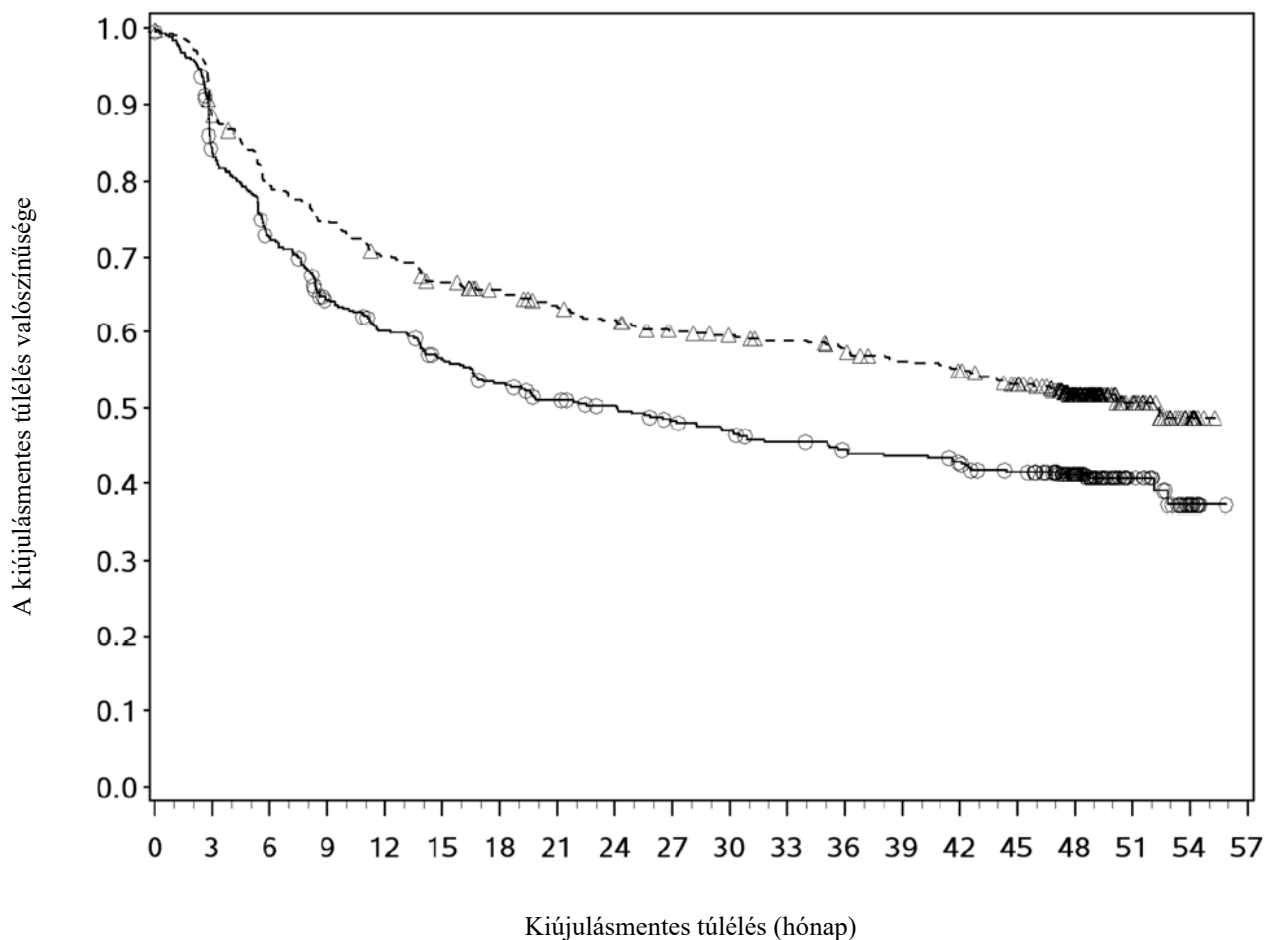
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/ttkg (n = 453)
Végleges előre meghatározott elemzés		
Kiújulásmentes túlélés – legalább 36 hónapos követés esetén		
Események	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Relatív házárd ^a		0,68
95%-os CI		(0,56; 0,82)
p-érték		$p < 0,0001$
Medián (95%-os CI) hónapok	Nem került elérésre (38,67; nem került elérésre)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/ttkg (n = 453)
Kiújulásmentes túlélés – legalább 48 hónapos követés esetén		
Események	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Relatív házárda ^a		0,71
95%-os CI		(0,60; 0,86)
Medián (95%-os CI) hónapok	52,37 (42,51; nem került elézésre)	24,08 (16,56; 35,09)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Végleges előre meghatározott elemzés Teljes túlélés (OS) – legalább 48 hónapos követés		
Események	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Relatív házárda ^a		0,87
95,03%-os CI		(0,66; 1,14)
p-érték		0,3148
Medián (95%-os CI) hónapok	Nem került elézésre	Nem került elézésre
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Arány (95%-os CI) a 36. hónapban	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Arány (95%-os CI) a 48. hónapban	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Stratifikált arányossági házárda modellből származik.

Harminchat hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat az RFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumab-karba randomizált betegek esetén, a 10 mg/ttkg ipilimumabot kapó karral összehasonlítva. Az RFS-re vonatkozó előny minden alsoportban következetesen kimutatható volt, a tumor PD-L1-expressziója, a BRAF-státusz és a betegség stádiuma szerinti csoportokban egyaránt. Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel, a vizsgálat tovább igazolta az RFS javulását a nivolumab-karon az ipilimumab-karral összehasonlítva, amelyet a 9. ábra mutat be. Az RFS-re vonatkozó előny fennmaradt minden alsoportban.

9. ábra: Kiújulásmentes túlélés (CA209238)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab

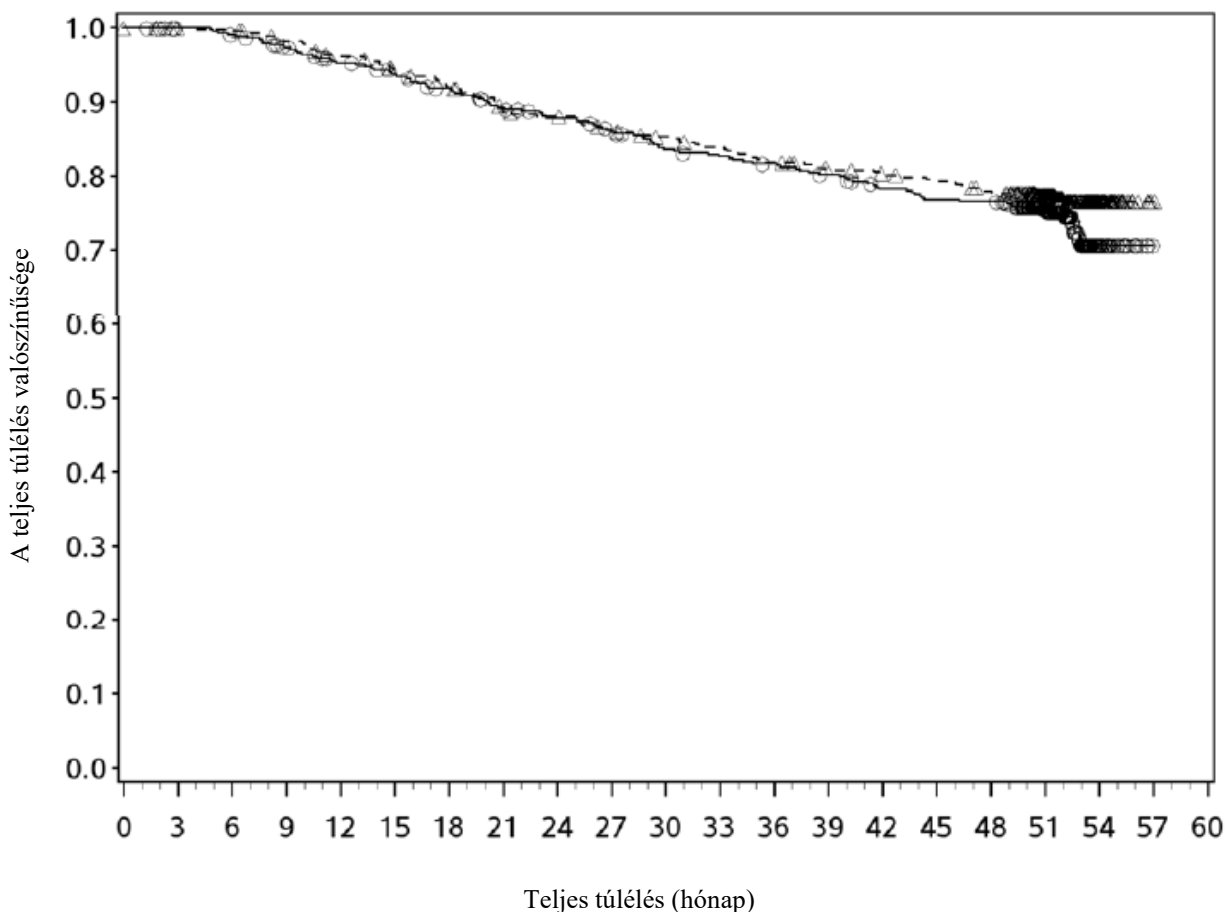
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

10. ábra: Teljes túlélés (CA209238)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab		Ipilimumab	
453	450	447	438
427	416	405	388
383	373	366	359
350	341	337	332
324	237	45	1
0	0	0	0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Negyvennyolc hónapos minimális utánkövetési idővel a medián OS-t egyik csoportban sem érték el (relatív házard = 0,87; 95,03%-os CI: 0,66; 1,14; p-érték: 0,3148); ezt a 10. ábra mutatja be. A teljes túlélésre vonatkozó adatokra zavaró hatással vannak a későbbi, hatásos rákellenes kezelések hatásai. A nivolumab-karon a betegek 33%-a, az ipilimumab-karon pedig 42%-a kapott későbbi szisztémás kezelést. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD1-terápiát, az anti-CTLA-4 kezelést, vagy egyéb immunterápiát is) a betegek 23%-a kapott a nivolumab-karon és 34%-a az ipilimumab-karon.

A nivolumab esetén az életminőség a kezelés során stabil és a kiindulási értékhez közeli maradt, amelyet olyan, érvényes és megbízható skálákkal értékelték, mint például a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 és az EQ-5D hasznosság index és a vizuális analóg skála (VAS).

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Az NSCLC neoadjuváns kezelése

A platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab és a platinaalapú kemoterápia randomizált, nyílt, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA209816)

A platinaalapú kemoterápiával kombinált, 3 ciklusban alkalmazott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209816) értékelték. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknek ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1, betegségük mérhető volt (a

RECIST 1.1. verziója szerint), és akiknek tumora reszekálható, szövettanilag igazolt IB (≥ 4 cm), II. vagy IIIA stádiumú NSCLC volt (az AJCC/Union for International Cancer Control (UICC) 7. kiadása szerinti stádiumbeosztási kritériumai alapján).

Az alábbi kiválasztási kritériumok határozzák meg azokat a terápiás indikációba tartozó betegeket, akiknél a betegség kiújulási kockázata magas, és akik az AJCC/UICC 7. kiadásának stádiumbeosztási kritériumai szerint II – IIIA stádiumú betegségben szenvedő betegpopulációhoz tartoznak: bármely beteg, akinek a daganata ≥ 5 cm méretű; bármely N1 vagy N2 státuszú betegségben szenvedő beteg (függetlenül az elsődleges daganat méretétől); olyan betegek, akiknél több daganatos góc található ugyanabban a lebenyben vagy különböző azonos oldali lebenyekben; olyan betegek, akiknél a daganat a mellkasi struktúrákat invazívan érinti (közvetlenül a pleura viscerális részét, a pleura parietális részét, a mellkasfalat, a rekeszizmot, a nervus phrenicust, a pleura mediastinalis részét, a parietális pericardiumot, a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a tracheát, a nervus laryngeus recurrens, a nyelöcsövet, a csigolyatestet, a carinát); vagy a főhörgőt érintő daganatok vannak jelen; vagy olyan daganatok, amelyek a hilus régióra kiterjedő vagy az egész tüdőt érintő atelectasiával vagy obstruktív tüdőgyulladással járnak.

A vizsgálat nem terjedt ki azokra az N2 státuszú betegekre, akiknél a daganat a mediastinumot, a szívet, a nagyereket, a légcsövet, a nervus laryngeus recurrens ágát, a nyelöcsövet, a csigolyatestet, a carinát is érintette, vagy akiknél különálló daganatos csomó(k) fordult(ak) elő egy másik, azonos oldali lebenyben.

A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél nem operálható vagy metasztatikus NSCLC, ismert EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció (az EGFR-mutáció vagy ALK-transzlokáció vizsgálata nem volt kötelező a vizsgálatba való belépés során), 2. vagy magasabb fokú perifériás neuropátia, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegség volt. A randomizálást a daganat PD-L1-expressziós szintje ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem számszerűsíthető), a betegség stádiuma (IB/II vs. IIIA) és a nem (férfi vs. nő) alapján rétegezték. A betegek bevonásánál a tumor PD-L1 státuszát nem vették figyelembe. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

Összesen 358 beteget randomizáltak, akiket platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabbal ($n = 179$) vagy platinaalapú kemoterápiával ($n = 179$) kezeltek. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek minden 3. héten 360 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt, legfeljebb 3 cikluson keresztül, platinaalapú kemoterápiával kombinálva. A kemoterápiában részesülő betegek legfeljebb 3 cikluson keresztül minden 3. héten platinaalapú kemoterápiát kaptak. A platinaalapú kemoterápia a vizsgáló által választott paklitaxel 175 mg/m² vagy 200 mg/m² és karboplatin AUC 5 vagy AUC 6 (bármilyen szövettani típus); pemetrexed 500 mg/m² és ciszplatin 75 mg/m² (nem laphámsejtes szövettan); vagy gemcitabin 1000 mg/m² vagy 1250 mg/m² és ciszplatin 75 mg/m² (laphámsejtes szövettan) volt. A kemoterápiás csoportban két további kezelési lehetőség volt: vinorelbin 25 mg/m² vagy 30 mg/m² és ciszplatin 75 mg/m²; vagy docetaxel 60 mg/m² vagy 75 mg/m² és ciszplatin 75 mg/m² (bármilyen szövettan).

A daganatértékeléseket a kiinduláskor, a műtétet követő 14 napon belül, a műtétet követő első 2 évben 12 hetente, majd 3 éven át 6 havonta, majd 5 éven át évente végezték a betegség kiújulásáig vagy progressziójáig. Az elsődleges hatásossági mérőszámok az eseménymentes túlélés (event-free survival, EFS) volt a BICR értékelése alapján, valamint a patológiai teljes válaszarány (pathological complete response rate, pCR) a vak-független patológiai felülvizsgálat (blinded-independent pathology review, BIPR) alapján. A teljes túlélés (overall survival, OS) kulcsfontosságú másodlagos hatásossági eredménymutató, és a feltáró végpontok közé tartozott a műtét megvalósíthatósága.

A kiindulási jellemzők az ITT-populációban általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportok között. Az átlagéletkor 65 év volt (tartomány: 34-84) a betegek 51%-a ≥ 65 éves és 7%-a ≥ 75 éves volt; a betegek 50%-a ázsiai, 47%-a fehér és 71%-a férfi. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (67%) vagy 1 (33%) volt; a betegek 50%-ánál a PD-L1 $\geq 1\%$ volt, 43%-uknál pedig a PD-L1 $< 1\%$ volt; 5%-uknál IB stádiumú, 17%-uknál IIA stádiumú, 13%-uknál IIB stádiumú, 64%-uknál pedig IIIA stádiumú volt a betegség; a daganat szövettani típusa 51%-uknál laphámsejtes, 49%-uknál pedig

nem laphámsejtes volt; és 89%-uk korábbi/aktív dohányos volt. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek 83%-a, illetve a kemoterápiával kezelt betegek 75%-a esetében végeztek definitív műtétet. A kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegeknek 14,8%-a, a kemoterápiával kezelt betegeknek pedig 25%-a részesült adjuváns szisztémás kezelésben.

Az összes randomizált beteg adatainak felhasználásával végzett végső pCR-elemzés és az előre meghatározott időközi EFS-elemzés (minimális utánkövetési idő 21 hónap) során a pCR és az EFS tekintetében statisztikailag szignifikáns javulást igazoltak a kemoterápiával kombinált nivolumabkezelésre randomizált betegek esetében az önmagában alkalmazott kemoterápiához képest. A pCR-válasz aránya 24% volt a kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek esetében és 2,2% a kemoterápiával kezelt betegek esetében (a pCR különbsége 21,6, 99% CI: 13,0; 30,3; a pCR esélyhányadosa 13,9, 99% CI: 3,49; 55,75; rétegzett p-érték < 0,0001). Az EFS mediánja 31,6 hónap volt a kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt betegek esetében és 20,8 hónap a kemoterápiával kezelt betegek esetében (HR = 0,63, 97,38% CI: 0,43; 0,91; rétegzett logrank p-érték 0,0052). Az OS HR-értéke 0,57 (99,67%-os CI: 0,30; 1,07) volt a kemoterápiával kombinációban alkalmazott nivolumab esetében a kemoterápiával szemben.

Feltáró alcsoport-elemzés a tumor PD-L1 expressziója és a betegség stádiuma szerint

A legalább 32,9 hónapos követési idővel végzett feltáró elemzésből származó, $\geq 1\%$ -os tumor PD-L1-expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek alcsoportjának legfontosabb hatékonysági eredményeit a 15. táblázat foglalja össze.

15. táblázat: Hatásossági eredmények daganatos PD-L1 $\geq 1\%$ -os és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegeknél* (CA209816)

	nivolumab + kemoterápia (n = 81)	kemoterápia (n = 86)
Eseménymentes túlélés a BICR szerint		
Események	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,49 (0,29, 0,83)
Medián (hónap) ^b (95%-os CI)	Nem került elérésre (44,42, Nem került elérésre)	26,71 (13,40, Nem került elérésre)
Patológiai teljes válasz a BIPR szerint		
Válaszok (95%-os CI) ^c	26 (32,1%) (22,2, 43,4)	2 (2,3%) (0,3, 8,1)
A pCR különbsége (95%-os CI) ^d		29,8% (19,0; 40,7)

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^b Kaplan–Meier-becslés.

^c A Clopper–Pearson-módszer alapján.

^d A súlyozatlan különbség kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumát a Newcombe-módszerrel számították ki.

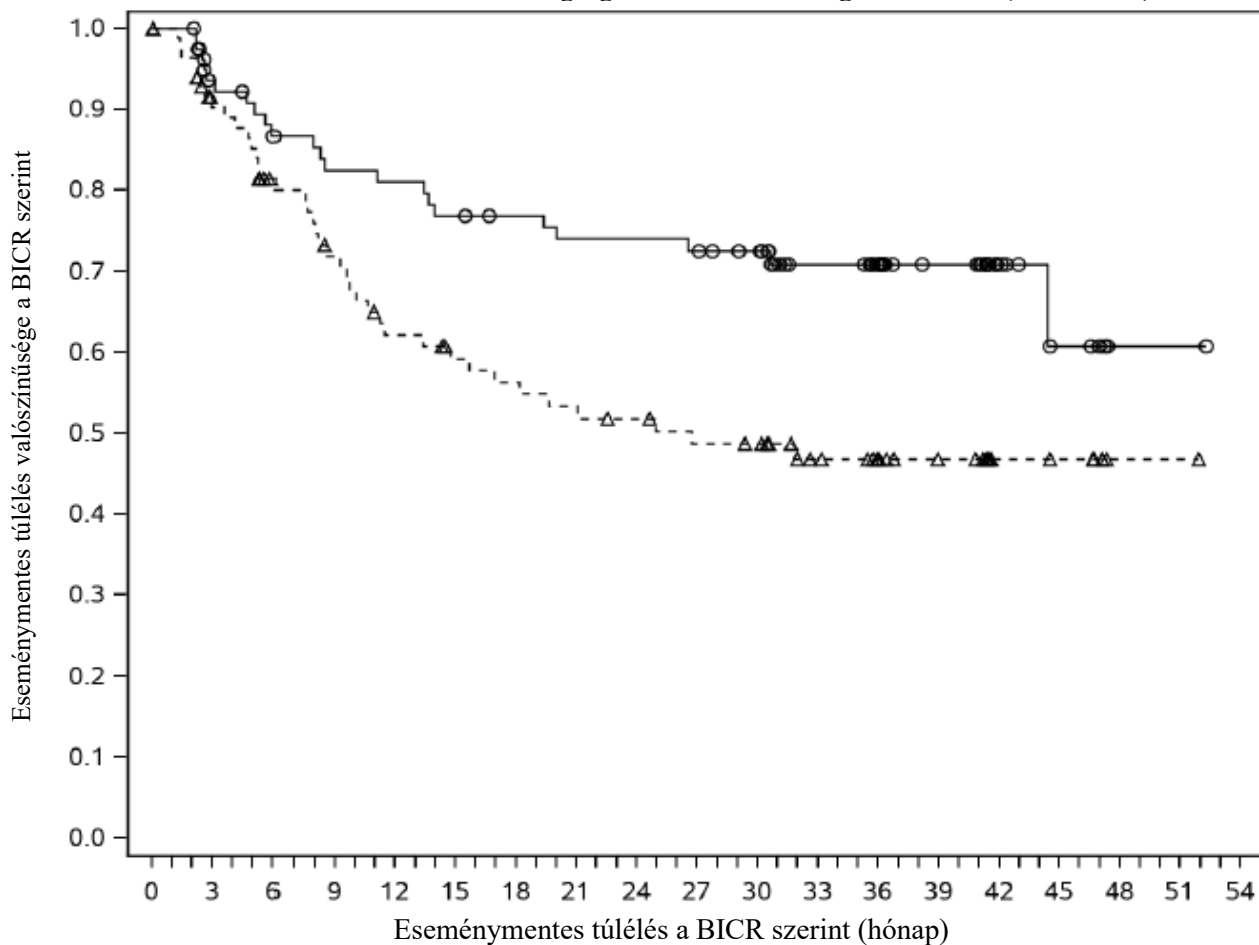
* AJCC/UICC 7. kiadásának stádiumbeosztási kritériumai.

Az EFS minimális követési ideje 32,9 hónap volt, az adatok lezárása: 2022.-szept.-06.

pCR-adatok lezárása: 2020.-júl.-28.

A 11. ábra mutatja az EFS Kaplan–Meier-görbéket a legalább 1%-os tumor-PD-L1-expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő, legalább 32,9 hónapos követési idővel rendelkező betegek alcsoportjára vonatkozóan.

11. ábra: Az eseménymentes túlélés (EFS) Kaplan–Meier-görbéi a tumor PD-L1 $\geq 1\%$ -os és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek esetében (CA209816)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

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

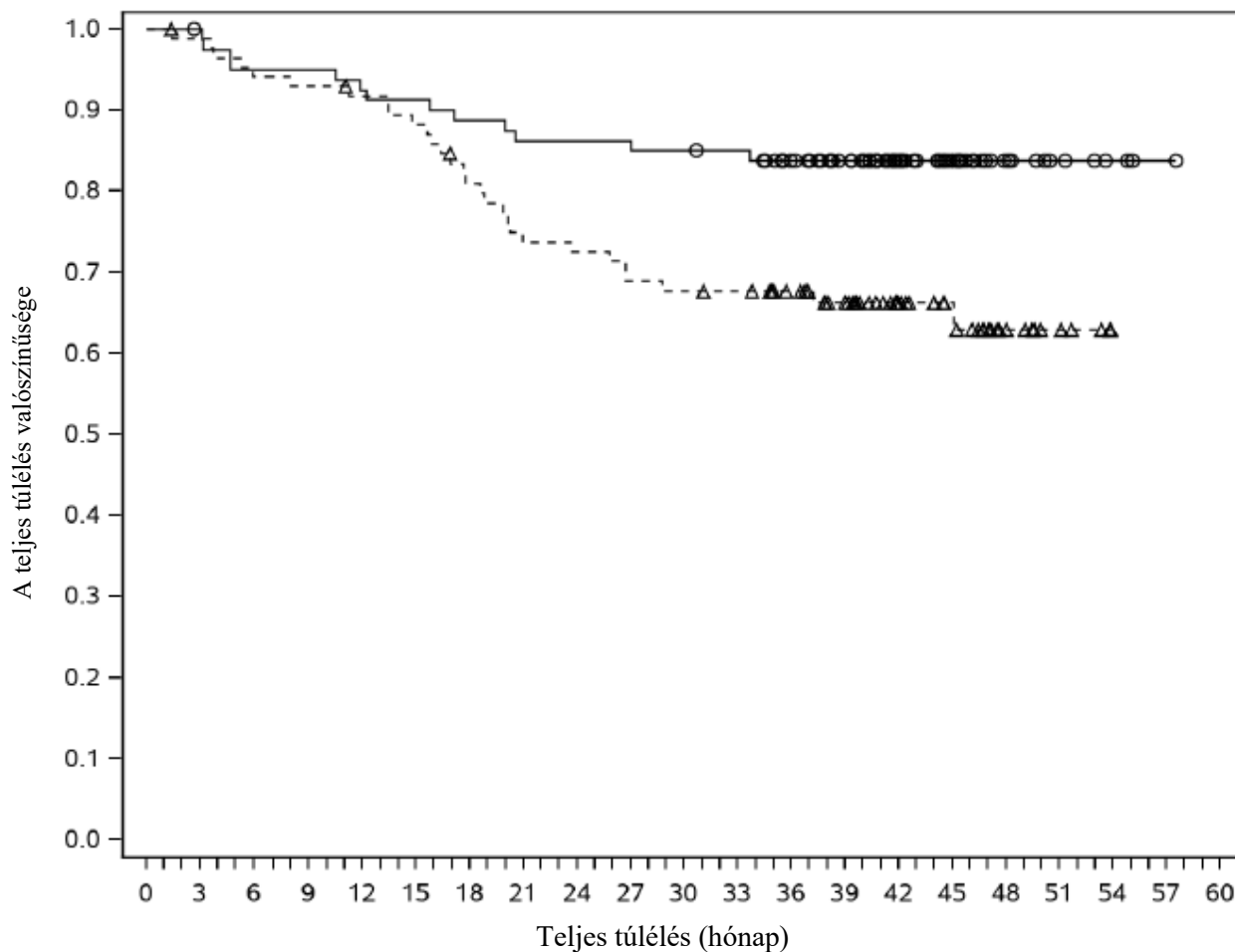
—○— Nivolumab + kemoterápia (események: 22/81), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre (44,42; nem került elérésre)

---△--- Kemoterápia (események: 39/86), medián és 95%-os CI: 26,71 (13,40; nem került elérésre)

Az adatok lezárása alapján: 2022.-szept.-06., minimális utánkövetési idő 32,9 hónap

Az aktualizált EFS-elemzés idején egy előre meghatározott, időközi elemzést végeztek az OS tekintetében (minimális utánkövetési idő 32,9 hónap). A daganat PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ és II-IIIa stádiumú betegség esetén az OS feltáró, leíró HR-értéke 0,43 (95%-os CI: 0,22, 0,83) volt a nivolumab kemoterápiával kombinált kezelésére a kemoterápiával szemben. A 12. ábra mutatja az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket azon betegek alsó csoportjában, akiknél a tumor PD-L1-expressziója $\geq 1\%$ volt, és a betegség II-IIIa stádiumú volt, a minimális utánkövetési idő 32,9 hónap volt.

12. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéi a tumor PD-L1 $\geq 1\%$ -os expressziót mutató és II-IIIa stádiumú betegségben szenvedő betegek esetében (CA209816)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

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

—○— Nivolumab + kemoterápia (események: 13/81), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre

---△--- Kemoterápia (események: 29/86), medián és 95%-os CI: Nem került elérésre

Az adatok lezárása alapján: 2022.-szept.-06., minimális utánkövetési idő 32,9 hónap

A nem kissejtes tüdőcarcinoma első vonalbeli kezelése

Az ipilimumabbal és 2 ciklus platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab versus 4 ciklus platinaalapú kemoterápia randomizált, III. fázisú összehasonlító vizsgálata (CA2099LA)

A III. fázisú randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA2099LA) a minden 6. héten 1 mg/ttkg dózisban beadott ipilimumabbal és 2 ciklus kemoterápiával kombinált, minden 3. héten beadott 360 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát értékelték. A vizsgálatban (a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség – International Association for the Study of Lung Cancer – által kidolgozott, 7. kiadású stádiummeghatározási rendszer szerinti) IV. stádiumú vagy recidiváló, szövettanilag igazolt laphámsejtes vagy nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő, 0 vagy 1-es ECOG-teljesítménystátuszú, korábban daganatellenes (ideértve az EGFR- vagy ALK-gátló) kezelésben nem részesült (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt. A betegek beválasztása független volt a tumoruk PD-L1-státuszától.

A vizsgálatból kizárták az EGFR-mutációkkal vagy ALK-transzlokációkkal, aktív (nem kezelt) agyi metastasisokkal rendelkező, illetve daganatos meningitisben, aktív autoimmun betegségben szenvedő, illetve a rendszeres immunszuppresszáns terápiát igénylő betegeket. Az agyi metastasisokkal kezelt

betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek az alapszintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak. A randomizációt a szövettan (laphámsejtes vs. nem laphámsejtes), a tumor PD-L1 expressziós szintje ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) és a nem (férfi vs. nő) alapján stratifikálták.

Összesen 719 beteget randomizáltak, akiket ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabbal ($n = 361$), vagy platinaalapú kemoterápiával ($n = 358$) kezeltek. Az ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumab-karon a betegek az 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt minden 6. héten beadott ipilimumab és 2 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiával kombinált minden 3. héten intravénásan 30 perc alatt beadott 360 mg nivolumabot kaptak. A kemoterápiás karon a betegek 4 ciklus, minden 3. héten alkalmazott platinaalapú kemoterápiát kaptak. A nem laphámsejtes szövettanú betegek opcionális pemetrexed fenntartó terápiát kaphattak.

A platinaalapú kemoterápia nem laphámsejtes NSCLC esetén karboplatinból (AUC 5 vagy 6) és 500 mg/m² pemetrexedből, vagy 75 mg/m² ciszplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből, illetve laphámsejtes NSCLC-ben karboplatinból (AUC 6) és 200 mg/m² paklitaxelből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint a kezelésből klinikai előnye származott. Azok a betegek, akik az ipilimumabnak tulajdonított mellékhatás miatt abbahagyták a kombinációs terápiát, folytathatták a kezelést nivolumab-monoterápiával. A daganatértékeléseket az első 12 hónapban a vizsgálati kezelés első dóziséig követően 6 hetente, majd 12 hetente végezték a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés leállításáig.

A CA2099LA vizsgálatban a kiindulási jellemzők általában egyenletesen oszlottak meg minden kezelési csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 26–86 év), 51% ≥ 65 éves és 10% ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (89%) és férfi (70%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszint 0 (31%) vagy 1 (68%) volt, a betegek 57%-a PD-L1 $\geq 1\%$ -os, 37%-a PD-L1 $< 1\%$ -os volt, 31%-a laphámsejtes, 69%-a nem laphámsejtes szövettanú, 17%-nak voltak agyi metastasisai, 86%-uk korábbi, illetve a vizsgálat időpontjában is aktív dohányos volt. Egyetlen beteg sem kapott korábban immunterápiát.

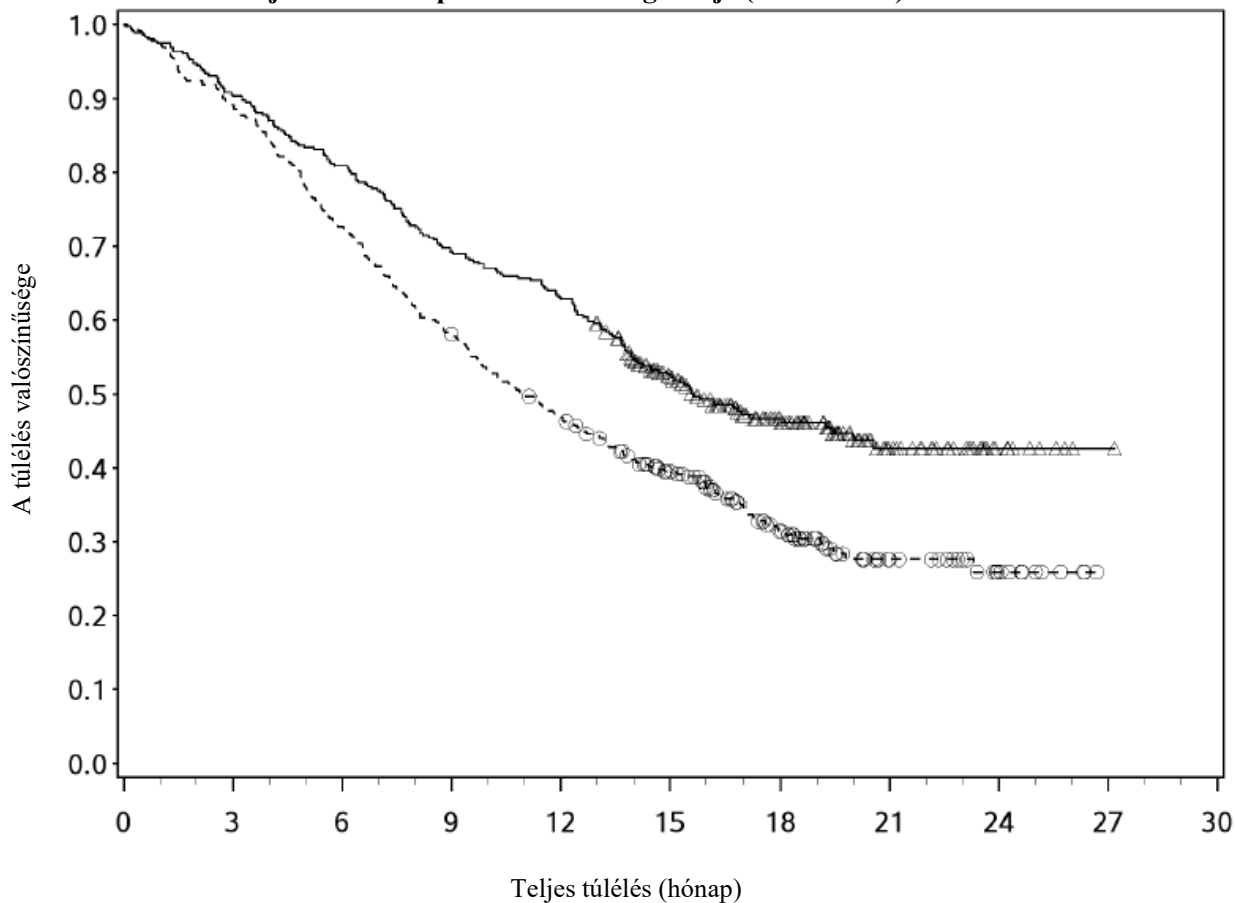
A CA2099LA vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja az OS volt. A további hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak a BICR értékelése alapján.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt az OS, a PFS és az ORR vonatkozásában az ipilimumabbal és platinaalapú kemoterápiával kombinált nivolumabra randomizált betegeknél összehasonlítva a kizárólag platinaalapú kemoterápiával az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 351 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 87%-a). Az OS minimális követése 8,1 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 13. ábra (az OS aktualizált elemzése minimum 12,7 hónapos utánkövetéssel) és a 16. táblázat (elsődleges elemzés minimum 8,1 hónapos utánkövetéssel) mutatja be.

A hatásosság aktualizált elemzését akkor végezték, amikor az utánkövetés minimális időtartama minden betegnél legalább 12,7 hónap volt (lásd 13. ábra). Az elemzés időpontjában az OS relatív házárd értéke 0,66 (95%-os CI: 0,55; 0,80), a PFS relatív házárd értéke 0,68 (95%-os CI: 0,57; 0,82) volt.

13. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099LA)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab + kemoterápia		Kemoterápia	
361	326	292	250
227	153	86	33
10	1	0	0
358	319	260	208
166	116	67	26
11	0	0	0

—△— Nivolumab + ipilimumab + kemoterápia (események: 190/361), medián és 95%-os CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Kemoterápia (események: 242/358), medián és 95%-os CI: 10,91 (9,46; 12,55)

16. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemot erápia (n = 361)	kemoterápia (n = 358)
Teljes túlélés		
Események	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Relatív házard (96,71%-os CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Stratifikált lograng p-érték ^b		0,0006
Medián (hónap) (95%-os CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)

	nivolumab + ipilimumab + kemot erápia (n = 361)	kemoterápia (n = 358)
Progressziómentes túlélés		
Események	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Relatív hazard (97,48%-os CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikált lograng p-érték ^c		0,0001
Medián (hónap) ^d (95%-os CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapnál	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Teljes válaszadási arány^e		
(95%-os CI)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Stratifikált CMH teszt p-értéke ^f		0,0003
Teljes remisszió (CR)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
A válaszreakció időtartama		
Medián (hónap) (95%-os CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% ≥ 6 hónapos időtartammal ^g	74	41

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^b A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0329 alfaszinttel van összehasonlítva.

^c A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,0252 alfaszinttel van összehasonlítva.

^d Kaplan-Meier-becslés.

^e A teljes vagy részleges remisszióhoz viszonyítva; a vonatkozó konfidencia intervallumot a Clopper–Pearson-módszer alkalmazásával számították.

^f A p-érték az ezen időközi analízisre meghatározott 0,025 alfaszinttel van összehasonlítva.

^g A válaszreakció időtartama Kaplan-Meier-becslések alapján.

CMH = Cochran–Mantel–Haenszel

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 28,8%-a és 41,1%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA4-t is) a betegek 3,9%-a és 27,9%-a kapott a kombinációs, illetve a kemoterápiás karon.

A CA2099LA vizsgálat kemoterápiás alcsoportot leíró elemzésében OS-előnyt mutattak ki az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabbal kezelt, laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) és a nem laphámsejtes szövettanú (HR [95%-os CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492) betegeknél.

A 17. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1 expressziója alapján előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

17. táblázat: Hatásossági eredmények a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + kemoterápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemoterápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemo- terápia	kemo- terápia	nivolumab + ipilimumab + kemo- terápia	kemo- terápia
	PD-L1 < 1%, (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1%–49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
OS relatív hazárd (95%- os 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)	
PFS relatív hazárd (95%- os 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 Relatív hazárd a nem stratifikált Cox-féle arányossági hazárd modell alapján.

A CA2099LA vizsgálatba összesen 70, 75 éves vagy idősebb, NSCLC-ben szenvedő beteget vontak be (37 beteget az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab karba és 33 beteget a kemoterápiás karba). Ebben a vizsgálati alcsoportban 1,36 (95%-os CI: 0,74; 2,52) relatív hazárd értéket figyeltek meg az OS-re és 1,12 (95%-os CI: 0,64; 1,96) relatív hazárd értéket a PFS-re az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab kezelési karon a kemoterápiával szemben. Az ORR 27,0% volt az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab-karon és 15,2% a kemoterápiás karon. A ≥ 75 éves betegek 43%-a abbahagyta a kezelést az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabbal. Ebben a betegpopulációban a hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumabra vonatkozóan.

Egy alcsoport-elemzés során az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab alkalmazásakor csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiához viszonyítva a soha nem dohányzó betegeknél. Azonban a kis betegszám miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

A nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelése megelőző kemoterápiát követően
Squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209017)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209017) értékelték. A vizsgálatban olyan betegek vettek részt (18 éves vagy idősebb), akiknél egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után a betegség progresszióját tapasztalták és 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűkületűek voltak. A betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül beválogatásra kerültek. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

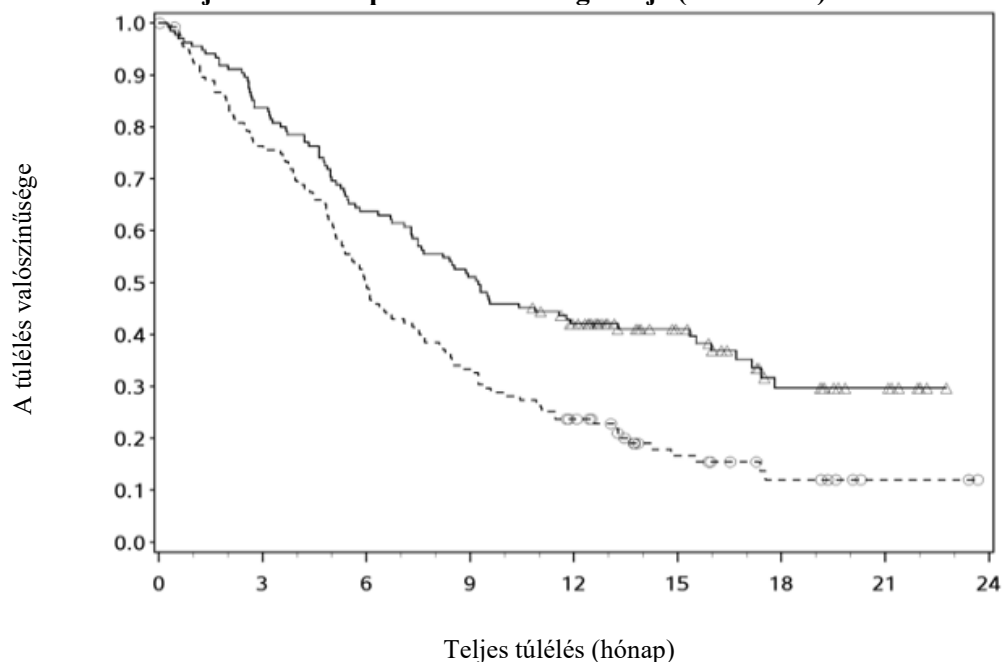
Összesen 272 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 135), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 137). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (overall survival – OS) volt. A legfontosabb másodlagos

hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. Emellett a tünetek javulását és a teljes egészségi állapotot sorrendben a tüdőrák tünetpontszámmal (Lung cancer symptom score – LCSS), az átlagos, tünetek okozta megterhelési indexszel és az EQ-5D vizuális analóg skálával (EQ-VAS) mérték.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 63 év volt (tartomány: 39–85) 44%-uk ≥ 65 éves és 11%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehér (93%) vagy férfi (76%) volt. Harmincegy százalékuknál a legutóbbi korábbi rezsimre adott legjobb válaszreakcióként progresszív betegséget jelentettek, és 45%-uk kapott nivolumabot a legutóbbi korábbi rezsimük befejezését követő 3 hónapon belül. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (24%) vagy 1 volt (76%).

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbét a 14. ábra mutatja be.

14. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209017)



A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 86/135), medián és 95%-os CI: 9,23 (7,33; 13,27)

---○--- Docetaxel (események: 113/137), medián és 95%-os CI: 6,01 (5,13; 7,33)

A teljes túlélésben észlelt kedvező hatást konzisztensen igazolták a betegek alcsoportjaiban. A túlélési előnyt attól függetlenül is megfigyelték, hogy a betegeknek PD-L1 pozitívnak vagy negatívnak minősített tumora volt (tumor membránexpressziós határérték 1%, 5% vagy 10%). Habár ennek a biomarkernek (a tumor PD-L1-expressziója) a szerepét még nem sikerült teljesen tisztázni. Legalább 62,6 hónapos követés során a teljes túlélésben észlelt kedvező hatás továbbra is konzisztensnek bizonyult a betegek alcsoportjaiban.

A CA209017 vizsgálatba csak korlátozott számú ≥ 75 éves beteget vontak be (11-et a nivolumab-csoportba és 18-at a docetaxel-csoportba). A nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre (relatív hazard 1,85; 95%-os CI: 0,76; 4,51), a progressziómentes túlélésre (relatív hazard = 1,76; 95%-os CI: 0,77; 4,05) és az objektív válaszadási arányra (9,1% vs. 16,7%). A minta kis mérete miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

A hatásossági eredményeket a 18. táblázat mutatja be.

18. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Elsődleges elemzés		
Követés: legalább 10,6 hónap		
Teljes túlélés		
Események	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Relatív házárd		0,59
96,85%-os CI		(0,43; 0,81)
p-érték		0,0002
Medián (95%-os CI) hónapok	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Esélyhányados (95%-os CI) p-érték		2,64 (1,27; 5,49) 0,0083
Teljes remisszió (CR)	1 (0,7%)	0
Részleges remisszió (PR)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Állapotstabilizálódás (SD)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	Nem került elérésre (2,9–20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6–11,8)	2,1 (1,8–9,5)
Progressziómentes túlélés		
Események	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Relatív házárd		0,62
95%-os CI		(0,47; 0,81)
p-érték		< 0,0004
Medián (95%-os CI) (hónapok)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Relatív hazard		0,62
95%-os CI		(0,47; 0,80)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ –18,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés	15,6 (9,7; 22,7)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban		
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 62,6 hónap		
Teljes túlélés^a		
Események	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Relatív hazard		0,62
95%-os CI		(0,48; 0,79)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
A válaszreakció median időtartama		
Hónap (tartomány)	25,2 (2,9–70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺)
Progresszió mentes túlélés	9,4 (4,8; 15,8)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban		

^a Hat beteg (4%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak a vizsgálat során (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

„+” Cenzorált megfigyelést jelez.

A betegséggel összefüggő tünetek javulásának LCSS-sel mért aránya a nivolumab-csoport (18,5%) és a docetaxel-csoport (21,2%) között hasonló volt. Az átlagos EQ-VAS az idő múlásával mindkét terápiás csoportban emelkedett, ami jobb általános egészségi állapotot mutat azoknál a betegeknél, akik tovább kapták a kezelést.

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209063)

A CA209063 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat, amelyet 117, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegen végeztek, akik két vagy több korábbi kezelést kaptak. A többi beválasztási kritérium hasonló volt a CA209017 vizsgálatban alkalmazottal. A 3 mg/ttkg nivolumab 14,5% (95%-os CI: 8,7; 22,2%) teljes válaszadási arányt, 8,21 hónapos medián teljes túlélést (95%-os CI: 6,05; 10,9 hónap) és 1,87 hónapos medián progressziómentes túlélést (95%-os CI: 1,77; 3,15 hónap) mutatott. A progressziómentes túlélést a RECIST 1.1-es verziója szerint értékelték. A becsült 1 éves túlélési arány 41% volt.

Egykaros II. fázisú vizsgálat (CA209171)

A CA209171 vizsgálat egy egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, a nivolumab monoterápiát kapó, előrehaladott vagy metasztatikus, squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek bevonásával, akik korábban kezelésben részesültek. Az elsődleges végpont a biztonságosság és a másodlagos végpont a hatásosság volt. A 811 kezelt beteg közül, 103-nak (13%) volt az ECOG-teljesítménypontszáma-2, továbbá 686 (85%) beteg volt 75 évesnél fiatalabb, és 125 (15%) volt 75 éves vagy annál idősebb. Új biztonságossági szignál nem azonosítottak a kezelt betegeknek, és a nivolumab biztonságossági profilja hasonló volt az alcsoportok között. A vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arányokon (ORR) alapuló hatásossági eredményeket az alábbi 19. táblázat mutatja be.

19. táblázat: ORR minden értékelhető beteg válasza alapján – összesen és alcsoportok szerint (CA209171)

Eredmények	Összesen	ECOG PS 2	< 75 éves	≥ 75 éves
N válaszadók/ N értékelhető ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95%-os CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a Beleértve a megerősített és nem megerősített válaszokat is, felülvizsgálat csak a 8/9. és az 52. héten volt kötelező.

^b CR+PR, konfidenciaintervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

Nem squamosus nem kissejtes tüdőcarcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat versus docetaxel (CA209057)

Az előrehaladott vagy metasztatizáló, nem squamosus, nem kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209057) értékelték. A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták egy korábbi platinabázisú-doublet kemoterápia alatt vagy után, amelyhez fenntartó kezelés is tartozhatott, és akiknek az ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt. Egy kiegészítő vonalként tirozin-kináz inhibitorral (TKI) végzett kezelés megengedett volt azoknál a betegeknek, akinél ismert EGFR mutáció vagy ALK-transzlokáció állt fenn. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1 státuszától. Az aktív autoimmun betegségben, tüneteket okozó interstitialis tüdőbetegségben szenvedő vagy aktív agyi áttétes betegeket kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beálogathatóak, ha a beálogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és/vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

Összesen 582 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, 60 perc alatt intravénásan beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 292), vagy docetaxelt 75 mg/m² dózisban, minden 3. héten (n = 290). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat értékelését a RECIST 1.1-es verziója szerint végezték. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos kulcsfontosságú hatásossági végpont mérték a vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS). A hatásosságnak a daganat előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott

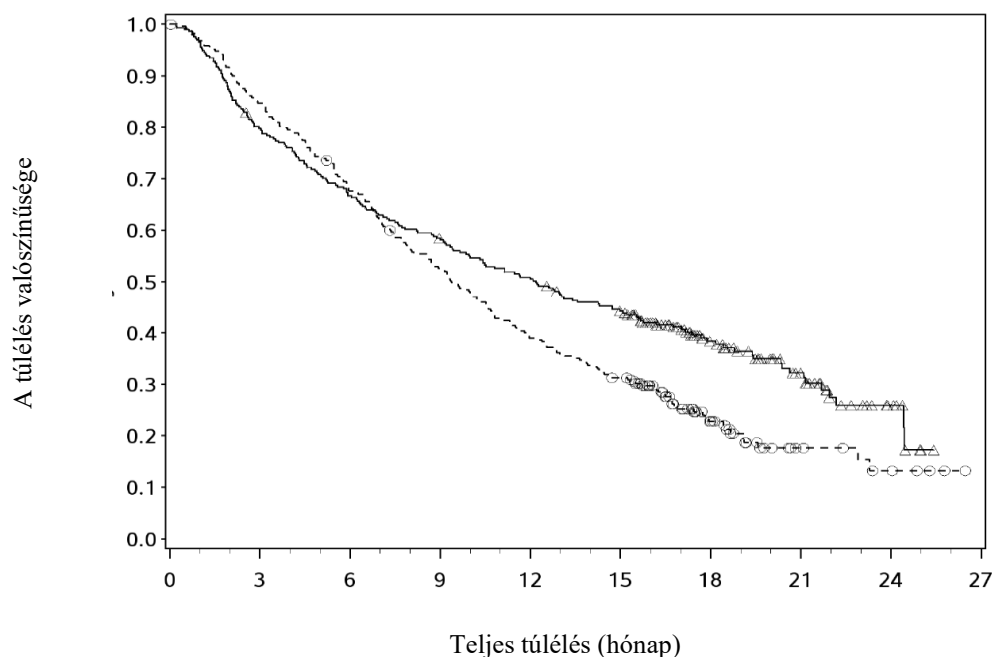
alcsoport-analíziseket végeztek. A különálló PD-L1-expressziós intervallumok szerinti értékelést az intervallumokon belüli kis mintaméretük miatt nem vonták be az előre meghatározott analízisekbe.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1-expressziója szerinti, előre megtervezett analízisét elvégezzék. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A medián életkor 62 év volt (tartomány: 21–85) 34%-uk ≥ 65 éves és 7%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehér (92%) és férfi (55%) volt. A kiindulási ECOG teljesítmény-státusz 0 (31%) vagy 1 (69%) volt. A betegek 79%-a volt korábban vagy aktuálisan dohányos.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 15. ábra mutatja.

15. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209057)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab 3 mg/ttkg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 190/292), medián és 95%-os CI: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (események: 223/290), medián és 95%-os CI: 9,36 (8,05; 10,68)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 413 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 93%-a), a teljes túlélés (OS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél, a docetaxelhez képest. A hatásossági eredményeket a 20. táblázat mutatja be.

20. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Előre meghatározott időközi elemzés Követés: legalább 13,2 hónap		
Teljes túlélés		
Események	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Relatív hazard ^a (95,92%-os CI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-érték ^b		0,0015
Medián (95%-os CI) hónap	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Megerősített objektív válasz		
(95%-os CI)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Esélyhányados (95%-os CI)		1,68 (1,07; 2,64)
p-érték		0,0246
Teljes remisszió (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Részleges remisszió (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Állapotstabilizálódás (SD)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Progressziómentes túlélés		
Események	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Relatív hazard		0,92
95%-os CI		(0,77; 1,11)
p-érték		0,3932
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 24,2 hónap		
Teljes túlélés^c		
Események	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,75 (0,63; 0,91)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	19,2% (14,8; 24,2)	12,4% (8,8; 16,8)
A válaszreakció medián időtartama Hónap (tartomány)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Progressziómentes túlélés Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Felülvizsgált elemzés Követés: legalább 62,7 hónap		
Teljes túlélés^d		
Események	250 (85,6%)	279 (96,2)
Relatív hazard ^a (95%-os CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
A válaszreakció medián időtartama Hónapok (tartomány)	17,2 (1,8–70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ –33,4)
Progressziómentes túlélés Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	7,5 (4,5; 11,4)	A betegek mindegyikénél vagy a betegség progrediált, az adatok cenzorálásra kerültek, vagy a követés nem volt lehetséges.

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

^b A p-érték a korábbi fenntartó kezelés és a kezelési vonal szerint stratifikált lograng-próbából származik. A megfelelő O'Brien-Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szintje 0,0408.

^c Tizenhat beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

^d Tizenhét beteg (6%), akiket a docetaxel-csoportba randomizáltak (crossover keretében) nivolumab-kezelésre tért át.

⁺ Cenzorált megfigyelést jelez.

A tumor mennyiségileg meghatározható PD-L1-expresszióját a nivolumab-csoport betegeinek 79%-ánál és a docetaxel-csoport betegeinek 77%-ánál mérték. A daganatok PD-L1-expressziós szintje a két terápiás csoport között egyensúlyban volt (nivolumab vs. docetaxel) a daganat minden, előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) vagy $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Azok a betegek, akiknél bármely előre meghatározott expressziós szintnél a tumor PD-L1-expresszióját figyelték meg nagyobb valószínűséggel mutattak jobb túlélést a nivolumab-csoportban, mint a docetaxel-csoportban, míg az alacsony PD-L1-expressziójú vagy nem expresszáló tumorú betegeknél a docetaxel melletti túlélés hasonló volt. Az objektív válaszadási

arányt (ORR) illetően, a növekvő PD-L1-expresszió nagyobb objektív válaszadási aránnyal járt. A teljes populációhoz hasonlóan, a válaszreakció medián időtartama nagyobb volt a nivolumab, mint a docetaxel mellett a PD-L1-expressziót nem (18,3 hónap, illetve 5,6 hónap) és a PD-L1-expressziót mutató betegeknél (16,0 hónap, illetve 5,6 hónap).

A 21. táblázat a daganat PD-L1 expressziója alapján foglalja össze az objektív válaszadási arány és a teljes túlélés eredményeit.

21. táblázat: Az objektív válaszadási arány (ORR) és a teljes túlélés (OS) a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA209057)

PD-L1-expresszió	nivolumab	docetaxel	
Az objektív válaszadási arány (ORR) a daganat PD-L1-expressziója alapján			
Követés: legalább 13,2 hónap			
			Esélyhányados (95%-os CI)
< 1%	10/108 (9,3%) 95%-os CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) 95%-os CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95%-os CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) 95%-os CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% – < 10% ^a	6/37 (16,2%) 95%-os CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) 95%-os CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% – < 50% ^a	5/20 (25,0%) 95%-os CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) 95%-os CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) 95%-os CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) 95%-os CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
A teljes túlélés (OS) a daganat PD-L1-expressziója alapján			
Követés: legalább 13,2 hónap			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív házárd (95%- os CI)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% – < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% – < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 24,2 hónap			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Felülvizsgált elemzés			
Követés: legalább 62,7 hónap			
<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* analízis; az eredményeket az als csoportok kis mintamérete miatt, valamint azért is óvatosan kell értelmezni, mert az analízis időpontjában a PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálat a 10%-os vagy az 50%-os expressziós szinteken analitikailag nem volt validálva.

A nivolumab-karon a betegek nagyobb arányánál észlelték halálozást az első 3 hónapon belül (59/292, 20,2%), mint a docetaxel-karon (44/290, 15,2%). Egy *post-hoc*, előzetes, multivariáns analízis eredményei azt mutatták, hogy a rosszabb prognosztikai jellemzőjű és/vagy agresszív betegségben szenvedő, nivolumabbal kezelt betegeknél, ha az egy alacsonyabb (pl. < 50%) PD-L1-expresszióval vagy annak teljes hiányával társul, az első 3 hónapon belül nagyobb lehet a halálozás kockázata.

Az alcsoport-analízisekben a docetaxelhez viszonyítva nem észleltek a túlélésben mutatkozó kedvező hatást a soha nem dohányzó betegeknél, vagy azoknál, akiknek a daganata EGFR-aktiváló mutációkat hordozott. Ugyanakkor a betegek kis száma miatt, ezekből az adatokból nem vonhatók le határozott következtetések.

Malignus pleuralis mesothelioma

A ipilimumabbal kombinált nivolumab randomizált, III. fázisú vizsgálata versus kemoterápia (CA209743)

A 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209743). A vizsgálatba szövettani vizsgálattal igazolt és korábban még nem kezelt, epithelioid vagy nem-epithelioid szövettanú malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő, 0-ás vagy 1-es ECOG-teljesítményszűrésű és az első vizsgálati terápiát megelőző 14 napon belül palliatív sugárterápiában nem részesült felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket választottak be. A betegek bevonásánál a tumor PD-L1 státuszát nem vették figyelembe.

A primitív peritonealis, pericardialis, here- vagy tunica vaginalis mesotheliomában, interstitialis tüdőbetegségben, aktív autoimmun betegségben, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségekben és agyi metasztázisban szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból (kivéve, ha a daganatot műtéti úton eltávolították vagy sztereotaxiás sugárterápiával kezelik, és a vizsgálatba való beválasztás előtti 3 hónapon belül a beteg állapota nem romlott). A randomizálást a szövettan (epithelioid versus sarcomatosus vagy kevert szövettani altípusú) és a nem (férfi versus nő) alapján rétegezték.

Összesen 605 beteget randomizáltak, akik vagy ipilimumabbal kombinált nivolumabot (n=303) vagy kemoterápiát (n=302) kaptak. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab karban részt vevő betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak 30 perces intravénás infúzió formájában és hathetente 1 mg/ttkg ipilimumabot 30 perces intravénás infúzió formájában, legfeljebb 2 éven át. A kemoterápiás csoportban lévő betegek legfeljebb 6 ciklusban kaptak kemoterápiát (minden ciklus 21 napos volt). A kemoterápia 75 mg/m² ciszplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből vagy 5 AUC-nek megfelelő karboplatinból és 500 mg/m² pemetrexedből állt.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatódott. A kezelés a betegség progressziója után is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgálóorvos megítélése szerint a kezeléssel klinikai előnye származott. A kombinációs terápiát az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt abbahagyó betegek számára engedélyezték a nivolumab monoterápiával való folytatást. A daganatértékeléseket vizsgálati kezelés első dózisa után hathetente végezték el az első 12 hétig, majd 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés befejezéséig.

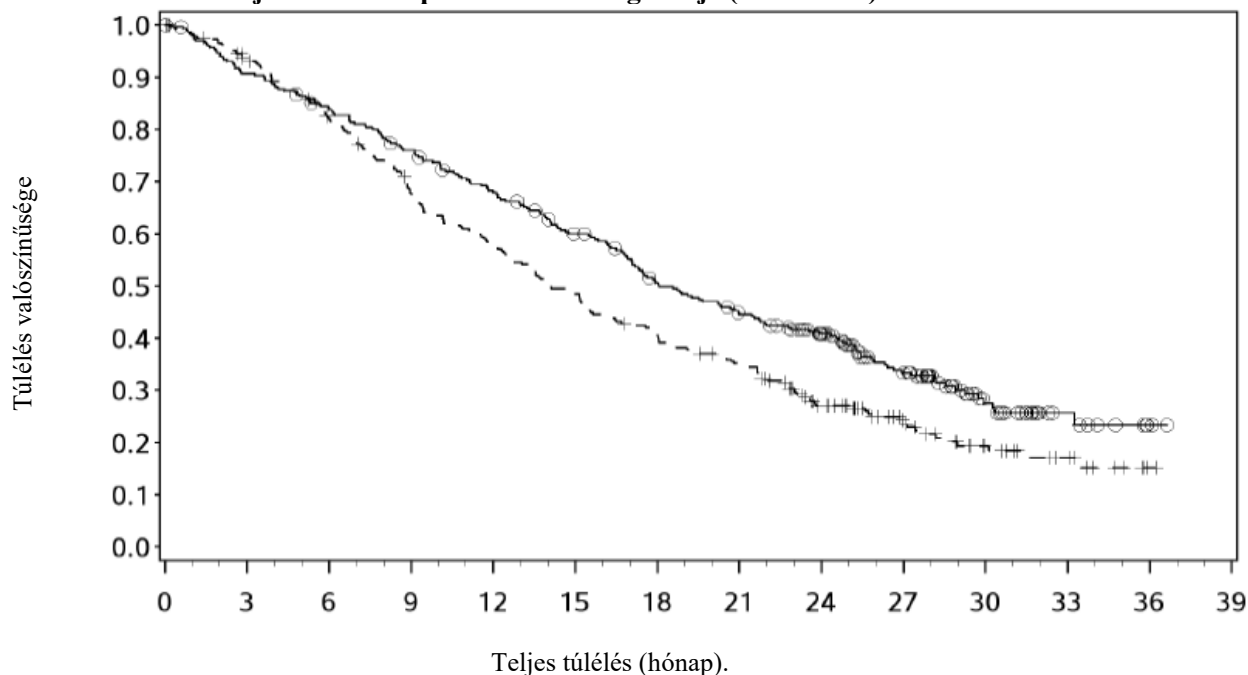
A CA209743 vizsgálat kiindulási jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak az egyes kezelési csoportok között. A medián életkor 69 év volt (tartomány: 25-89); a betegek 72%-a \geq 65 éves, 26% pedig \geq 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (85%) és férfi (77%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrésű 0 (40%) vagy 1 (60%) volt, a betegek 80%-a PD-L1 \geq 1%, 20%-a pedig a PD-L1 <1% státuszú volt, 75%-uk epithelioid és 25%-uk nem epithelioid szövettanú volt.

A CA209743 elsődleges hatásossági mutató (elsődleges végpont) az OS volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontok a PFS, az ORR és a válasz időtartama voltak, a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) értékelése alapján, a pleuralis mesothelioma módosított RECIST kritériumait alkalmazva. Ezen másodlagos végpontok leíró elemzését a 22. táblázat mutatja be.

A vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta az ipilimumabbal kombinált nivolumab karra randomizált betegek esetén, a kemoterápiával összehasonlítva, az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 419 eseményt figyeltek meg (a végleges analízishez tervezett események számának 89%-a). Az OS minimális utánkövetése 22 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 16. ábra és a 22. táblázat mutatja be.

16. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209743)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterápia

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (események: 200/303), medián és 95%-os CI: 18,07 (16,82, 21,45)

---+--- Kemoterápia (események: 219/302), medián és 95%-os CI: 14,09 (12,45, 16,23)

22. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterápia (n = 302)
Teljes túlélés		
Események	200 (66%)	219 (73%)
Relatív házard (96,6%-os CI) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
Stratifikált lograng p-érték ^b		0,002
Medián (hónap) ^c (95%-os CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Progressziómentes túlélés		
Események	218 (72%)	209 (69%)
Relatív házard (95%-os CI) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Medián (hónap) ^c (95%-os CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	kemoterápia (n = 302)
Teljes válaszadási arány	40%	43%
(95%-os CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Teljes válasz (CR)	1,7%	0
Részleges válasz (PR)	38%	43%
A válaszreakció időtartama		
Medián (hónap) ^c	11,0	6,7
(95%-os CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján.

^b A p-érték az ezen időközti analízisre meghatározott 0,0345 alfaszinttel van összehasonlítva

^c Kaplan-Meier-becslés.

Későbbi szisztémás kezelést a betegek 44,2%-a kapott a kombinációs, illetve 40,7%-a kemoterápiás karon. Későbbi immunterápiát (beleértve az anti-PD-1, anti-PD-L1 és anti-CTLA-4-t is) a betegek 3,3%-a kapott a kombinációs, illetve és 20,2%-a a kemoterápiás karon.

A 23. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze az előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

23. táblázat: Hatásossági eredmények a szövettan alapján (CA209743)

	Epithelioid (n = 471)		Nem-epithelioid (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	kemoterápia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	kemoterápia (n = 67)
Teljes túlélés				
Események	157	164	43	55
Relatív kockázati (95%-os CI) ^a	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Medián (hónap) (95%-os 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)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Progressziómentes túlélés				
Relatív kockázati (95%-os CI) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Medián (hónap) (95%-os 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)
Teljes válaszadási arány (95%-os 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)
A válaszreakció időtartama	8,44	6,83	24,02	4,21
Medián (hónap) (95%-os CI) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31, N/A)	(2,79; 7,03)

^a Relatív kockázati a nem stratifikált Cox-féle arányossági kockázati modell alapján.

^b Konfidenciaintervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

^c A medián kiszámítása Kaplan-Meier módszerrel történt

A 24. táblázat az OS, a PFS és az ORR hatásossági eredményeit foglalja össze a daganat PD-L1 kiindulási expressziója alapján az előre meghatározott alcsoport-elemzésekben.

24. táblázat: Hatásossági eredmények a tumor PD-L1-expressziójával (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	kemoterápia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	kemoterápia (n = 219)
Teljes túlélés				
Események	40	58	150	157
Relatív házard (95%-os CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medián (hónap) (95%-os 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)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Progressziómentes túlélés				
Relatív házard (95%-os CI)	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medián (hónapok) (95%-os 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)
Teljes válaszadási arány (95%-os 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 Relatív házard a nem stratifikált Cox-féle arányossági házard modell alapján.

^b A medián kiszámítása a Kaplan-Meier módszerrel történt.

^c Konfidencia intervallum a Clopper és Pearson módszer alapján.

Összesen 157, ≥ 75 éves életkorú MPM beteget választottak be a CA209743 vizsgálatba (78 beteget a ipilimumabbal kombinált nivolumab karba, 79 beteget pedig a kemoterápiás karba. Az OS-re vonatkozóan a megfigyelt HR 1,02 (95%-os CI: 0,70, 1,48) volt a ipilimumabbal kombinált nivolumab karban a kemoterápiával összehasonlítva, ezen a vizsgálati alcsoporton belül. A súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésleállítási arány igazoltan magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél, összehasonlítva az összes olyan beteggel, aki ipilimumabbal kombinált nivolumab kaptak (lásd 4.8 pont). Ezen alcsoportelemzés feltáró jellege miatt azonban határozott következtetések nem vonhatók le.

Vesesejtes carcinoma

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, monoterápiában alkalmazott nivolumab versus everolimusz (CA209025)

A világossejtes komponensű előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209025) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták 1 vagy 2, angiogenezist gátló terápiás rezsim alatt vagy után, de nem kaptak korábban összesen 3-nál több szisztémás terápiás rezsimet. A betegek Karnofsky-féle teljesítmény pontszámának (Karnofsky Performance Score – KPS) ≥ 70% kellett lennie. A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1 státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményükben vagy a vizsgálattal egyidejűleg agyi metastasisok, egy emlős rapamicin-célpont (mammalian target of rapamycin – mTOR) inhibitorral végzett kezelés, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunuszuppressziót igénylő betegségek voltak jelen, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 821 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kaptak minden 2. héten (n = 410), vagy everolimuszt napi 10 mg-os dózisban, szájon át

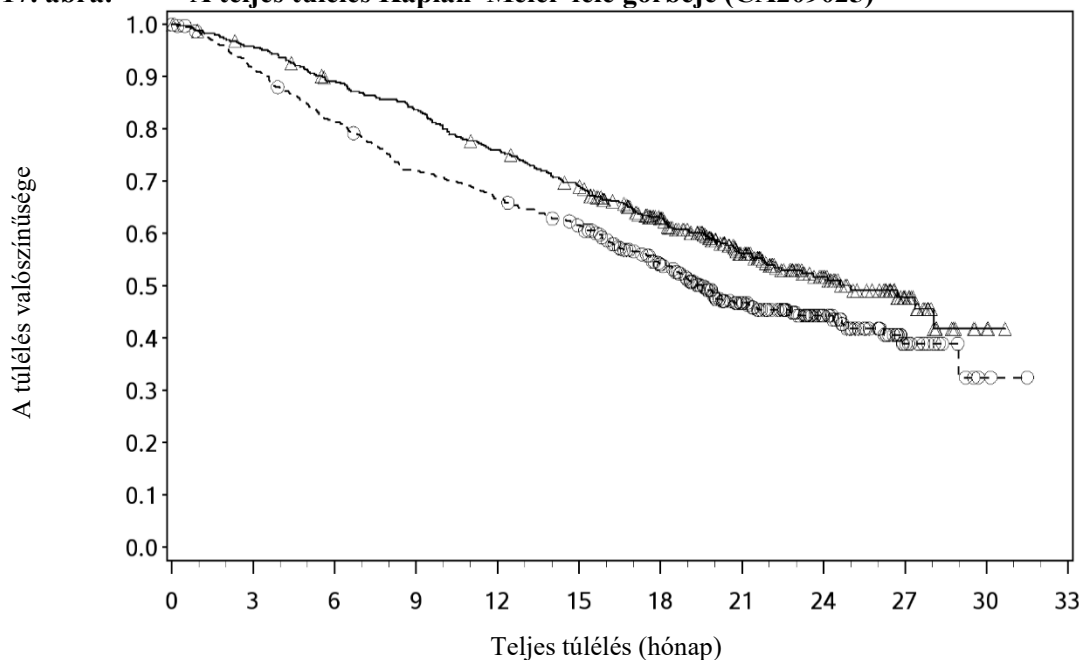
(n = 411). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a randomizáció után végezték, majd az első évben 8 hetente, azt követően pedig 12 hetente folytatták a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után is folytatták azoknál a betegeknél, akik a betegség progressziójától eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba a kezelést. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziójának kritériumai alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás, és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági értékelésbe a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) tartozott.

A betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–88) 40%-uk \geq 65 éves és 9%-uk \geq 75 éves volt. A betegek többsége férfi (75%) és fehérbőrű (88%) volt, az összes, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) féle kockázati csoport képviseltette magát, és a betegek 34%-ánál, illetve 66%-ánál volt a kiindulási Karnofsky-féle teljesítménypontszám (KPS) sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek többségét (72%) egyetlen angiogenesis gátló kezeléssel kezelték korábban. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind a nivolumab-, mind az everolimusz-csoportban 2,6 év volt. A kezelés medián időtartama 5,5 hónap volt (tartomány: 0–29,6+ hónap) a nivolumabbal kezelt betegeknél, és 3,7 hónap volt (tartomány: 6 nap–25,7+ hónap) az everolimusszal kezelt betegeknél.

A nivolumabot a progressziót követően a betegek 44%-ánál folytatták.

A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéit a 17. ábra mutatja be.

17. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209025)



A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 183/410), medián és 95%-os CI: 25,00 (21,75; nem elérhető)

---○--- Everolimusz 10 mg (események: 215/411), medián és 95%-os CI: 19,55 (17,64; 23,06)

A vizsgálat az előre meghatározott időközi analízis időpontjában, amikor 398 eseményt figyeltek meg (a végső analízishez tervezett események számának 70%-a), a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknel, az everolimuszhoz képest (25. táblázat és 17. ábra). A teljes túlélésben mutatkozó előny a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül megfigyelhető volt.

A hatásossági eredményeket a 25. táblázat mutatja be.

25. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimusz (n = 411)
Teljes túlélés		
Események	183 (45%)	215 (52%)
Relatív házard		0,73
98,52%-os CI		(0,57; 0,93)
p-érték		0,0018
Medián (95%-os CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6, 23,1)
Ráta (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A 12. hónapban	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektív válaszadás		
	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(95%-os CI)	(21,0; 29,6)	(3,4, 8,0)
Esélyhányados (95%-os CI)		5,98 (3,68, 9,72)
p-érték		< 0,0001
Teljes remisszió (CR)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Részleges remisszió (PR)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Állapotstabilizálódás (SD)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
A válaszadás medián időtartama		
Hónap (tartomány)	11,99 (0,0–27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ –22,2 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	3,5 (1,4–24,8)	3,7 (1,5–11,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Relatív házard		0,88
95%-os CI		(0,75; 1,03)
p-érték		0,1135
Medián (95%-os CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

⁺⁺ Cenzorált megfigyelést jelez.

NE = nem becsülhető

Az objektív válaszadás megjelenéséig eltelt medián időtartama 3,5 hónap volt (tartomány: 1,4–24,8 hónap) a nivolumab-kezelés elkezdése után. Negyvenkilenc (47,6%) reszpondernek volt folyamatban lévő válaszreakciója, melynek időtartama 0,0–27,6⁺ hónap közé esett.

A teljes túlélést a betegséggel összefüggő tüneteknek és a nem betegség-specifikus életminőségnek az idő múlásával összefüggő javulása kísérhette, amelyet a Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) és az EuroQoL EQ-5D

értvényes és megbízható skáláival értékelték. A tünetek nyilvánvalóan jelentős javulása (MID = 2 pontos változás a FKSI-DRS pontszámában; $p < 0,001$) és a javulásig eltelt idő (relatív hazard = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) szignifikánsan jobbak voltak a nivolumab-karon lévő betegek esetén. Miközben a vizsgálat mindkét karja aktív kezelést kapott, az életminőségi adatokat, a vizsgálat nyílt elrendezésével összefüggésében, óvatosan kell értelmezni.

III.b/IV. fázisú biztonságossági vizsgálat (CA209374)

További biztonságossági és leíró hatásossági adatok állnak rendelkezésre a CA209374-es nyílt, III.b/IV. fázisú biztonságossági vizsgálatból, amelyben előrehaladott vagy metasztatikus vesesejtes carcinomában szenvedő betegek ($n = 142$) nivolumab monoterápiában részesültek (minden 2. héten 240 mg) beleértve 44 nem világossejtes szövettanú beteget is.

A megközelítőleg 16,7 hónapos minimális követési idő mellett az objektív válaszadási arány (ORR) és a válaszadás medián időtartama sorrendben 13,6% és 10,2 hónap volt a nem világossejtes szövettanú betegeknél. Klinikai aktivitás a PD-L1-expressziós szinttől függetlenül megfigyelhető volt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA209214)

Az előrehaladott/metastaticus RCC kezelésére adott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209214) értékelték. A vizsgálatba előzőleg nem kezelt (18 éves vagy annál idősebb), előrehaladott vagy metastaticus, világossejtes komponenssel rendelkező, vesesejtes carcinomában szenvedő betegeket vontak be. Az elsődleges hatásossági populációba azokat az intermedier/rossz prognózisú betegeket vonták be, akiknél a 6 prognosztikus kockázati tényezőtől legalább 1 vagy több tényező állt fenn az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kritériumai alapján (a vesesejtes carcinoma elsődleges diagnózisától számított kevesebb mint egy év telt el a randomizálásig, a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma (Karnofsky Performance Score – KPS) $< 80\%$, a hemoglobinszint a normálérték alsó határa alatt, a korrigált kalciumszint 10 mg/dl-nél magasabb, a thrombocytaszám a normálérték felső határánál magasabb, és az abszolút neutrofilszám a normálérték felső határánál magasabb). A vizsgálatban a betegek a tumor PD-L1-státuszától függetlenül vettek részt. Azokat a betegeket, akiknek a Karnofsky-féle teljesítménypontszáma $< 70\%$ és azokat, akiknél a vizsgálatnál egyidejűleg, vagy a kórelőzményükben agyi metastasis, aktív autoimmun betegség vagy szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségük volt, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 1096 beteget randomizáltak a vizsgálatba, akik közül 847 intermedier/rossz prognózisú RCC-ban szenvedő beteg volt, akik vagy 1 mg/ttkg intravénásan 30 perc alatt beadott ipilimumabbal kombinált, intravénásan 60 perc alatt beadott 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak minden 3. héten, 4 dózisban, majd ezt követően monoterápiában adott, 3 mg/ttkg nivolumab-kezelésben részesültek kéthetente ($n = 425$), vagy szunitinibet kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel ciklusonként ($n = 422$). A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganatértékeléseket 12 héttel a randomizáció után végezték, majd 6 hetente folytatták az első évben, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, attól függően, hogy melyik következett be később. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgálatot végző által meghatározott kedvező klinikai hatás és a vizsgálati készítménnyel szembeni tolerancia mutatkozott. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a BICR által meghatározott teljes túlélés (OS), objektív válaszadási arány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS) volt az intermedier/rossz prognózisú betegeknél.

A kiindulási betegjellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 21–85), 38%-uk ≥ 65 éves, és 8%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73%) és fehérbőrű (87%) volt, és a betegek 31%-ánál, illetve 69%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80% és 90–100% között. A kezdeti diagnózistól a randomizációig eltelt medián időtartam mind az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab, mind a szunitinib csoportban 0,4 év volt. A kezelés medián időtartama 7,9 hónap volt (tartomány: 1 nap–21,4+ hónap) az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél, és 7,8 hónap (tartomány: 1 nap–

20,2+ hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknel. Az ipilimumabbal kombinált nivolumabot a progressziót követően a betegek 29%-ánál folytatták.

Az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket a 26. táblázat (elsődleges elemzés legalább 17,5 hónapos utánkövetési idővel és minimum 60 hónapos utánkövetési idővel) és a 18. ábra (minimum 60 hónapos utánkövetési idő) mutatja be.

A minimum 60 hónapos utánkövetés mellett végzett további leíró elemzés OS-eredményei az eredeti elsődleges elemzéssel összhangban lévő eredményeket mutatnak.

26. táblázat: Hatásossági eredmények az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Elsődleges elemzés minimális utánkövetés: 17,5 hónap		
Teljes túlélés		
Események	140 (33%)	188 (45%)
Relatív házard ^a		0,63
99,8%-os CI		(0,44; 0,89)
p-érték ^{b, c}		< 0,0001
Medián (95%-os CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4 89,1)
A 12. hónapban	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Progressziómentes túlélés		
Események	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Relatív házard ^a		0,82
99,1%-os CI		(0,64; 1,05)
p-érték ^{b,h}		0,0331
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(95%-os CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR különbség (95%-os CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-érték ^{e,f}		< 0,0001
Teljes remisszió (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Részleges remisszió (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Állapotstabilizálódás (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
A válasz medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NE (1,4 ⁺ –25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ –23,6 ⁺)
A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,8 (0,9–11,3)	3,0 (0,6–15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	szunitinib (n = 422)
Aktualizált elemzés* minimális utánkövetés: 60 hónap		
Teljes túlélés		
Események	242 (57%)	282 (67%)
Relatív hazard ^a 95%-os CI		0,68 (0,58; 0,81)
Medián (95%-os CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Arány (95%-os CI)		
24. hónapnál	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
36. hónapnál	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
48. hónapnál	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
60. hónapnál	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Progressziómentes túlélés		
Események	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Relatív hazard ^a 95%-os CI		0,73 (0,61; 0,87)
Medián (95%-os CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
(95%-os CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Objektív válaszadási arány (ORR) különbsége (95%-os CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Teljes remisszió (CR)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Részleges remisszió (PR)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Állapotstabilizálódás (SD)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
A válaszr medián időtartama^g		
Hónapok (tartomány)	NE (50,89–NE)	19,38 (15,38–25,10)
A válasz megjelenéséig eltelt medián időtartam		
Hónapok (tartomány)	2,8 (0,9–35,0)	3,1 (0,6–23,6)

^a Stratifikált arányossági hazard modell alapján.

^b Stratifikált lograng-próba alapján.

^c A p-érték 0,002 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^d Rétegekre korrigált különbség.

^e A rétegzett DerSimonian-Laird teszt alapján.

^f A p-érték 0,001 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^g A számítás Kaplan-Meier-féle módszerrel történt.

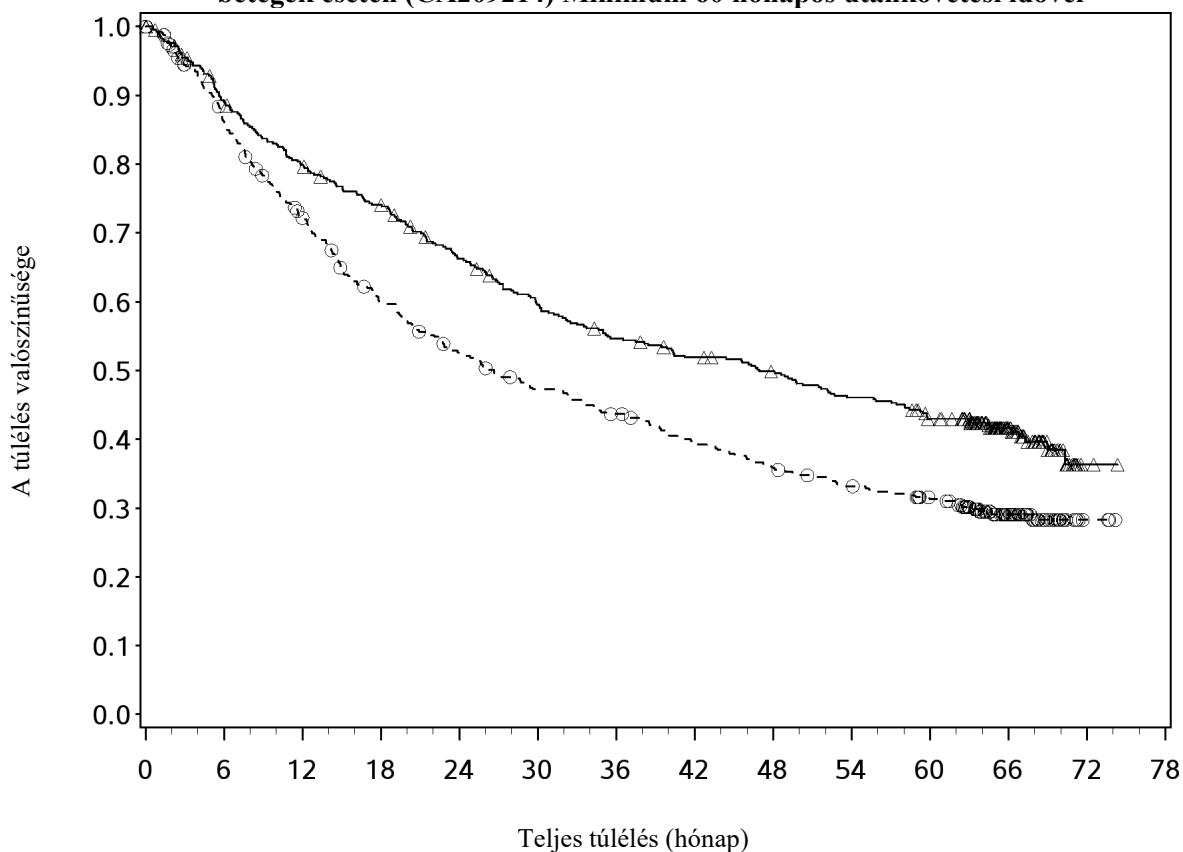
^h A p-érték 0,009 alfaszinttel van összehasonlítva a statisztikai szignifikancia elérése érdekében.

^{+,††} Cenzorált megfigyelést jelez.

NE = nem becsülhető

* Leíró elemzés az adatbázis lezárása alapján: 2021. febr. 26.

18. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéi az intermedier/rossz prognózisú betegek esetén (CA209214) Minimum 60 hónapos utánkövetési idővel



A kockázatnak kitett betegek száma

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (események: 242/425), medián és 95,0%-os CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Szunitinib (események: 282/422), medián és 95,0%-os CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Az OS aktualizált leíró elemzésére akkor került sor, amikor minden betegnél legalább 24 hónapig tartott az utánkövetés. Az elemzés időpontjában a relatív hazard 0,66 (99,8%-os CI: 0,48; 0,91) volt 166/425 eseménnyel a kombinációs és 209/422 eseménnyel a szunitinib-karon. Az intermedier/rossz prognózisú betegeknél az ipilimumabbal kombinációban alkalmazott nivolumab-karon a teljes túlélésben előnyt figyeltek meg a szunitinibhez képest, a PD-L1-expressziós szintre való tekintet nélkül. A tumor-PD-L1-et $\geq 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS-t az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezeléssel nem érték el, a szunitinib-karon pedig 19,61 hónap volt (HR = 0,52; 95%-os CI: 0,34; 0,78). A tumor-PD-L1-et $< 1\%$ -ban expresszálók esetén a medián OS az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon 34,7 hónap, a szunitinib-karon pedig 32,2 hónap volt (HR = 0,70; 95%-os CI: 0,54; 0,92).

A CA209214 vizsgálatba 249 jó prognózisú beteget is randomizáltak az IMDC kritériumoknak megfelelően, az ipilimumabbal kombinált nivolumab- (n = 125) vagy a szunitinib- (n = 124) karba. Ezeket a betegeket az elsődleges hatásossági populáció értékelésébe nem vonták be. A jó prognózisú betegeknél az OS relatív hazard értéke az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karon a szunitinib-karhoz viszonyítva 1,13 volt (95%-os CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Minimum 60 hónapos utánkövetés mellett az OS HR-értéke 0,94 volt (95%-os CI: 0,65; 1,37).

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab első vonalbeli alkalmazásával kapcsolatban a kizárólag nem világossejtes szövettanú RCC esetén nincs adat.

A ≥ 75 éves betegcsoport az intermedier/rossz prognózisú betegek csoportjának 8%-át tette ki a CA209214 vizsgálatban, és ebben az alcsoportban az ipilimumabbal kombinált nivolumab számszerűen kisebb hatással volt a teljes túlélésre minimum 17,5 hónapos utánkövetés mellett (HR = 0,97; 95%-os CI: 0,48; 1,95), mint a teljes populációban. Az alcsoport kis betegszáma miatt nem lehet végleges következtetéseket levonni ezekből az adatokból.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab vs. szunitinib randomizált, III. fázisú vizsgálata (CA2099ER)

Az előrehaladott/metasztatikus RCC elsővonalbeli kezelésére a 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték (CA2099ER). A vizsgálatban előrehaladott vagy metasztatikus, világossejtes komponenssel rendelkező vesecarcinómában szenvedő betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, a Karnofsky-féle teljesítménypontszám (Karnofsky Performance Status, KPS) $\geq 70\%$, és a RECIST v1.1 szerint mérhető betegségük volt, a PD-L1 státuszuktól vagy az IMDC kockázati csoportjuktól függetlenül. Azokat a betegeket, akik autoimmun betegségben vagy egyéb, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek, akik előzőleg anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti-CTLA-4 antitest-terápiában részesültek, akiknél a vérnyomáscsökkentő kezelés ellenére nem megfelelően kontrollált hypertonia állt fenn, aktív agyi metastasisaik voltak, illetve nem megfelelően kontrollált mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedtek, kizárták a vizsgálatból. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám, a tumor PD-L1-expressziója és a régió szerint stratifikálták.

Összesen 651 beteget randomizáltak, akik napi egyszeri per os adott 40 mg kabozantinibbel kombinált 240 mg nivolumabot (n = 323) kaptak intravénásan minden 2. héten vagy szunitinibet (n = 328) kaptak napi 50 mg-os dózisban, szájon át 4 hétig, utána 2 hetes szünettel. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták, a nivolumab legfeljebb 24 hónapig történő alkalmazásával. A vizsgáló által, a kezdeti értékhez viszonyított, a RECIST 1.1 verziója alapján értékelt progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a betegnél a vizsgáló által meghatározott kedvező klinikai hatás jelentkezett és a vizsgáló úgy ítélte meg, hogy a beteg jól tolerálta a vizsgálati készítményt. A kiindulás utáni első tumorértékelést a randomizációt követő 12. héten (± 7 nap) végezték el. Az ezt követő tumorértékeléseket a 60. hétig 6 hetente (± 7 nap), majd a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Review, BICR) által megerősített radiológiai progresszióig 12 hetente (± 14 nap) végezték. Az elsődleges hatásossági végpont a BICR által meghatározott progressziómentes túlélés (PFS) volt. A további hatásossági mutatók közé tartozott az OS és az ORR, mint kulcsfontosságú másodlagos végpontok.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 28–90), 38,4%-uk ≥ 65 éves és 9,5%-uk ≥ 75 éves volt. A betegek többsége férfi (73,9%) és fehérbőrű (81,9%) volt. A betegek nyolc százaléka ázsiai volt, és a betegek 23,2%-ánál, illetve 76,5%-ánál volt a kiindulási KPS sorrendben 70–80%, és 90–100% között. A betegek IMDC kockázati kategóriák szerinti megoszlása: 22,6% jó, 57,6% intermedier és 19,7% rossz prognózisú. A tumor PD-L1 -expressziója szempontjából a betegek 72,5%-ánál a PD-L1-expresszió $< 1\%$ vagy nem meghatározható, valamint 24,9%-uknál a PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ volt. A betegek 11,5%-ánál sarcomatoid jellegű tumorok voltak jelen. A kezelés medián időtartama 14,26 hónap volt (tartomány: 0,2–27,3 hónap) a nivolumabbal és kabozantinibbel kezelt betegeknél, és 9,23 hónap volt (tartomány: 0,8–27,6 hónap) a szunitinibbel kezelt betegeknél.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt igazolt a PFS, az OS és az ORR vonatkozásában a kabozantinibbel kombinált nivolumabra randomizált betegeknél a szunitinibbel összehasonlítva. Az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket (legalább 10,6 hónapos és medián 18,1 hónapos utánkövetés) a 27. táblázat mutatja be.

27. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	szunitinib (n = 328)
Progressziómentes túlélés		
Események	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Relatív hazard ^a		0,51
95%-os CI		(0,41; 0,64)
p-érték ^{b, c}		< 0,0001
Medián (95%-os CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Teljes túlélés		
Események	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Relatív hazard ^a		0,60
98,89%-os CI		(0,40; 0,89)
p-érték ^{b, c, e}		0,0010
Medián (95%-os CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Arány (95%-os CI)		
a 6. hónapban	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Megerősített objektív válasz (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95%-os CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
ORR különbség (95%-os CI) ^g		28,6 (21,7; 35,6)
p-érték ^h		< 0,0001
Teljes válasz (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Részleges válasz (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabil betegség (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
A válaszadás medián időtartama^d		
Hónap (tartomány)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell. A relatív hazard a nivolumab–kabozantinib-kombinációnak a szunitinibhez viszonyított aránya.

^b Az IMDC prognosztikai kockázati pontszám (0, 1–2, 3–6), a PD-L1-tumorexpresszió ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ vagy nem meghatározható) és a régió (USA/Kanada/Nyugat-Európa/Észak-Európa, a világ többi országa) alapján stratifikált logrank-próba, az IRT-ben rögzítettek szerint.

^c A stratifikált rendszeres logrank-próbából származó kétoldalas p-értékek.

^d Kaplan–Meier-becsülés alapján.

^e A statisztikai szignifikancia határértéke: p-érték $< 0,0111$.

^f CI-érték a Clopper–Pearson-módszer alapján.

^g Az objektív válaszarányban megfigyelt, rétegekre korrigált különbség (nivolumab + kabozantinib – szunitinib) a DerSimonian–Laird-módszer alapján.

^h A CMH-próbából származó kétoldalas p-érték.

NE = nem becsülhető

A PFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is (26. táblázat). Az új daganatellenes kezelés cenzorált, illetve nem cenzorált PFS-eredményei konzisztensek voltak.

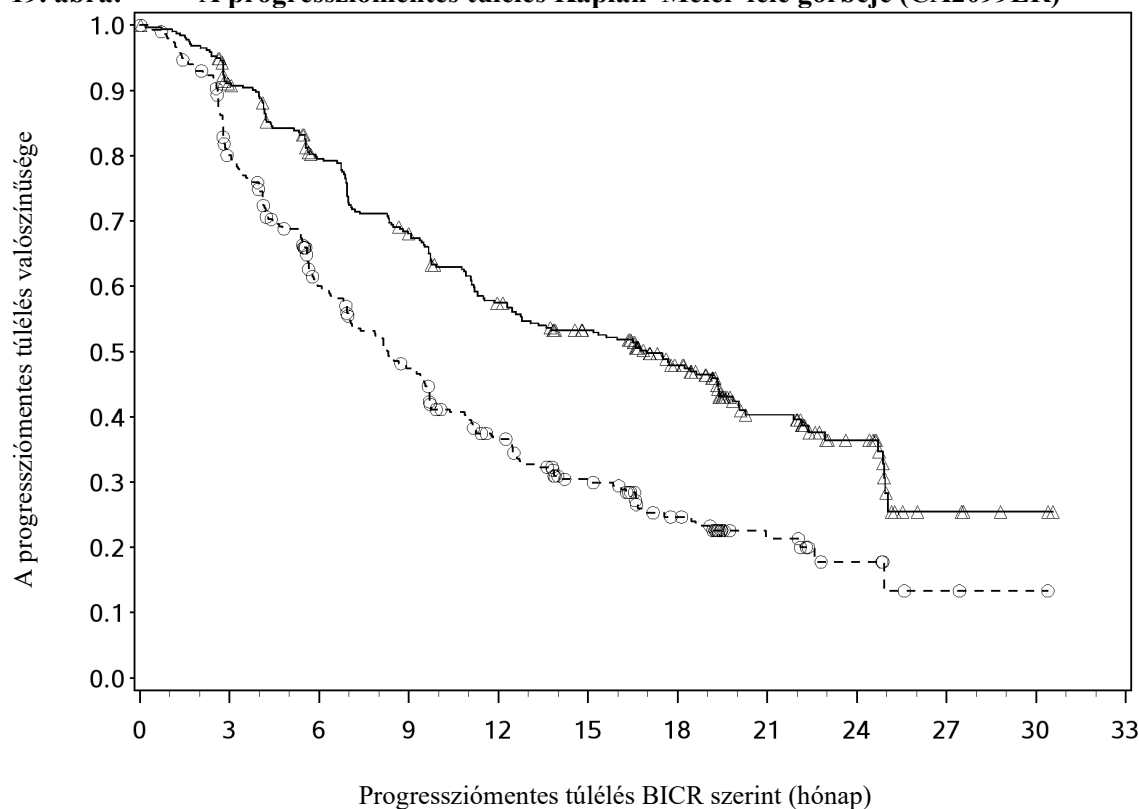
A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, függetlenül az IMDC kockázati kategóriától. A jó prognózisú csoportban a medián PFS-t nem érték el a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon; a medián PFS 12,81 hónap volt a szunitinib-karon (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,37–0,98). Az intermedier prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 17,71 hónap, illetve a szunitinib-karon 8,38 hónap volt (HR = 0,54; 95%-os CI: 0,41–0,73). A rossz prognózisú csoportban a medián PFS a kabozantinibbel

kombinált nivolumab-karon 12,29 hónap, és a szunitinib-karon 4,21 hónap volt (HR = 0,36; 95%-os CI: 0,23–0,58).

A kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon PFS-előnyt figyeltek meg a szunitinibbel szemben, a tumor PD-L1-expressziójától függetlenül. A tumor PD-L1-expresszió $\geq 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 13,08 hónap, illetve a szunitinib-karon 4,67 hónap volt (HR = 0,45; 95%-os CI: 0,29–0,68). A tumor PD-L1-expresszió $< 1\%$ esetén a medián PFS a kabozantinibbel kombinált nivolumab-karon 19,84 hónap, a szunitinib-karon 9,26 hónap volt (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,38–0,65).

A PFS és az OS aktualizált elemzését akkor végezték, amikor az összes betegnél legalább 16,0 hónapig tartott a követés és a medián követés 23,5 hónap volt (lásd 19. és 20. ábra). A PFS-re vonatkozó relatív házárd 0,52 volt (95%-os CI: 0,43–0,64). Az OS-re vonatkozó relatív házárd 0,66 volt (95%-os CI: 0,50–0,87). Az IMDC kockázati kategóriák és a PD-L1-expressziószintek alcsoportjainak aktualizált hatásossági adatai (PFS és OS) megerősítették az eredeti eredményeket. Az aktualizált elemzés szerint a medián PFS-t elérték a jó prognózisú csoportban.

19. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099ER)

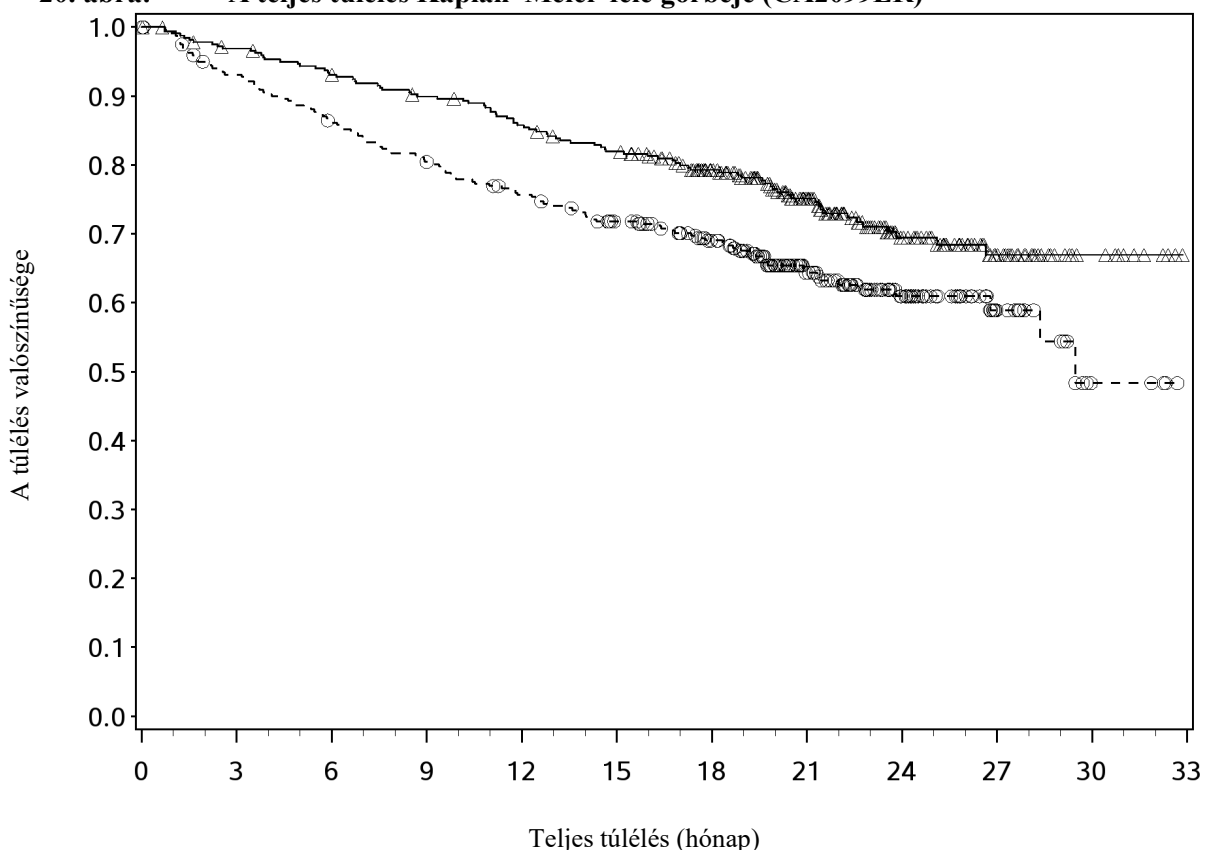


A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (események: 175/323), medián és 95,0%-os CI: 16,95 (12,58; 19,38)
 ---○--- Szunitinib (események: 206/328), medián és 95,0%-os CI: 8,31 (6,93; 9,69)

20. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA2099ER)



A veszélyeztetett betegek száma

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (események: 86/323), medián és 95%-os CI: NE
 ---○--- Szunitinib (események: 116/328), medián és 95%-os CI: 29,47 (28,35; NE)
 NE = nem becsülhető

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

Az autológ őssejt-transzplantációt követően kiújuló, vagy azokra nem reagáló cHL kezelésére a monoterápiában alkalmazott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát két multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálatban (CA209205 és CA209039) értékelték. A CA209205, a cHL-ban alkalmazott nivolumab II. fázisú, nyílt elrendezésű, több kohorszos, egykarú vizsgálata.

Ebbe 243 olyan beteg került beválasztásra, akinek autológ őssejt-transzplantációja volt. Az A kohorszba 63 (26%) olyan beteget vontak be, akik korábban nem kaptak brentuximab-vedotint. A B kohorszba 80 (33%) olyan beteget választottak be, akik az autológ őssejt-transzplantáció sikertelensége után brentuximab-vedotint kaptak, és a C kohorszba 100 (41%) olyan beteg került beválasztásra, aki az autológ őssejt-transzplantáció előtt és/vagy után brentuximab-vedotint kapott, akik közül 33 beteg (14%) csak az autológ őssejt-transzplantáció előtt kapott brentuximab-vedotint. Minden beteg 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiát kapott intravénásan, 60 perc alatt, minden 2. héten. Az első daganat-értékeléseket 9 héttel a kezelés megkezdése után végezték, majd a betegség progressziójáig, illetve a kezelés abbahagyásáig folytatták. Az elsődleges hatásossági eredményt mutató mérőszám a független radiológiai értékelő bizottság szerint meghatározott objektív válaszadási arány (ORR) volt. A további hatásossági mérőszámok közé tartozott a válaszadás időtartama, a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés is.

A CA209039 a nivolumab Ib. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, dóziseszkalációs és több dózisú vizsgálata relapszáló/refrakter hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, amelyben 23 cHL-ás beteget 3 mg/ttkg nivolumabbal kezeltek monoterápiában; közülük 15 beteg – a CA209205 vizsgálat B kohorszához hasonlóan – kapott korábban brentuximab-vedotin-kezelést ASCT-t követő mentő kezelésként. Az első daganat-értékeléseket 4 héttel a kezelés megkezdése után végezték, majd a betegség progressziójáig, illetve a kezelés abbahagyásáig folytatták. A hatásosság értékelése a következőkből állt: a vizsgálóorvos értékelése szerinti ORR, amelyet egy független radiológiai értékelő bizottság retrospektíven értékelt, valamint a válaszadás időtartama.

A CA209205 vizsgálat B kohorszához tartozó 80 beteg, valamint a CA209039 vizsgálatban részt vevő, korábban az ASCT-t követően brentuximab-vedotin-kezelést kapó 15 beteg adatait összesítették. A CA209205 vizsgálat C kohorszában lévő, az autológ őssejt-transzplantáció előtt és/vagy után brentuximabot kapott 100 betegről származó kiegészítő adatok szintén bemutatásra kerülnek. A kiindulási jellemzők a két vizsgálatban és kohorszban hasonlóak voltak (lásd alább a 28. táblázatot).

28. táblázat: A beteg kiindulási jellemzői a CA209205 vizsgálat B kohorszában és C kohorszában, valamint a CA209039 vizsgálatban

	CA209205 vizsgálat B kohorsz és CA209039 vizsgálat (n = 95)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 vizsgálat C kohorsz ^b (n = 100)
Medián életkor, év (tartomány)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Nem	61 (64%) F 34 (36%) N	51 (64%) F 29 (36%) N	10 (67%) F 5 (33%) N	56 (56%) F 44 (44%) N
ECOG státusz				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 korábbi szisztémás kezelés	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Korábbi sugárkezelés	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
Korábbi ASCT				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
A legutóbbi transzplantációtól a vizsgált kezelés első dózisáig eltelt évek mediánja (min. – max.)	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 A CA209205 vizsgálat B kohorszábanak betegei közül 18/80 (22,5%) mutatott B-tüneteket a vizsgálat megkezdésekor.

^b A CA209205 vizsgálat C kohorszábanak betegei közül 25/100 (25%) mutatott B-tüneteket a vizsgálat megkezdésekor.

A hatásosságot mindkét vizsgálatban ugyanaz a független radiológiai értékelő bizottság értékelt. Az eredményeket a 29. táblázat mutatja be.

29. táblázat: Hatásossági eredmények relapszáló/refrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél

Szám (n)/ minimális követés (hó)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a és CA209039 vizsgálat (n = 95/12,0)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Objektív válasz, n (%); (95%-os CI)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Teljes remisszió (CR), n (%); (95%-os CI)	6 (6%); (2; 13)	6 (8%); (3; 16)	0 (0%); (0; 22)
Részleges remisszió (PR), n (%); (95%-os CI)	57 (60%); (49; 70)	48 (60%); (48; 71)	9 (60%); (32; 84)
Állapotstabilizálódás, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)

	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a és CA209039 vizsgálat	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a	CA209039
Szám (n)/ minimális követés (hó)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
A válaszreakció időtartama (hónap)^b			
Medián (95%-os CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Tartomány	0,0 ⁺ –23,1 ⁺	0,0 ⁺ –14,2 ⁺	1,8–23,1 ⁺
A válaszadásig eltelt medián időtartam			
Hónap (tartomány)	2,0 (0,7–11,1)	2,1 (1,6–11,1)	0,8 (0,7–4,1)
A követés medián időtartama			
Hónap (tartomány)	15,8 (1,9–27,6)	15,4 (1,9–18,5)	21,9 (11,2–27,6)
Progressziómentes túlélés			
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

^{+,++} cenzorált megfigyelést jelez.

^a Az adatok benyújtásakor a követés még folyamatban volt.

^b A cenzorálás eredményként a B kohorsz korlátozott válaszadási időtartama miatt az adatok nem megbízhatóak.

NE = nem becsülhető

A CA209205 vizsgálat B kohorszának (minimálisan 68,7 hónap) és C kohorszának (minimálisan 61,9 hónap) hosszabb követési adatainak aktualizált hatásossági eredményei az alábbi, 30. táblázatban kerülnek bemutatásra.

30. táblázat: A hosszabb követési idejű CA209205 vizsgálatból származó aktualizált hatásossági eredmények a relapszáló/refrakter klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél

	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a	CA209205 vizsgálat C kohorsz ^a
Szám (n)/ minimális követés (hó)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9) ^b
Objektív válasz, n (%); (95%-os CI)		
Teljes remisszió (CR), n (%); (95%-os CI)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Részleges remisszió (PR), n (%); (95%-os CI)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
Állapotstabilizálódás, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
A válaszreakció időtartama az összes reszpondernél (hónap)^b		
Medián (95%-os CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Tartomány	0,0 ⁺ –71,0 ⁺	0,0 ⁺ –59,8 ⁺
CR-ban a válaszreakció időtartama (hónap)		
Medián (95%-os CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Tartomány	0,7 ⁺ –50,0 ⁺	0,0 ⁺ –55,7 ⁺
PR-ban a válaszreakció időtartama (hónap)		
Medián (95%-os CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Tartomány	0,0 ⁺ –67,9 ⁺	0,0 ⁺ –55,9 ⁺
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,2 (1,6–11,1)	2,1 (0,8–17,9)
A követés medián időtartama		
Hónap (tartomány)	58,5 (1,9–74,3)	53,5 (1,4–70,4)
Progressziómentes túlélés		
Medián (95%-os CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	16 (6; 29)	15 (6; 28)

Szám (n)/ minimális követés (hó)	CA209205 vizsgálat B kohorsz ^a (n = 80/68,7)	CA209205 vizsgálat C kohorsz ^a (n = 100/61,9) ^b
Teljes túlélés		
Medián	Nem került elérésre	Nem került elérésre
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapban	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Arány (95%-os CI) a 60. hónapban	72 (60; 81)	67 (56; 75)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

^a Azoknál a C kohorszban lévő betegeknél (n = 33), akik csak az autológ őssejt-transzplantáció előtt kaptak brentuximab-vedotint, az ORR 73% (95%-os CI: 55; 87), a CR 21% (95%-os CI: 9; 39), és a PR 52% volt (95%-os CI: 34; 69). A válaszreakció medián időtartama 13,5 hónap volt (95%-os CI: 9,4; 30,9).

^b A CR- vagy PR-betegknél meghatározva.

NE = nem becsülhető

A CA209205 vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 22%-ánál (53/243) jelentkeztek B-tünetek. A nivolumab-kezelés a B-tünetek gyors megszűnését eredményezte a betegek 88,7%-ánál (47/53), a megszűnésig eltelt idő mediánja 1,9 hónap.

A CA209205 vizsgálat B kohorszába tartozó 80 beteg *post hoc* elemzése alapján 37 betegnél nem alakult ki válasz a korábbi brentuximab-vedotin-kezelésre. Ennél a 37 betegnél a nivolumab-kezelés 62,2%-os (23/37) ORR-t eredményezett. A 23, nivolumabra választ adó betegnél, akik a korábbi brentuximab-vedotin-kezelés során nem mutattak válaszreakciót, a válaszadás medián időtartama 25,6 hónap (10,6; 56,5) volt.

Fej–nyaki laphámsejtes carcinoma

A metasztatizáló vagy recidiváló fej–nyaki laphámsejtes carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA209141) értékelték. A vizsgálatban olyan, szövettanilag igazolt, visszatérő vagy metasztatikus SCCHN (szájüreg, garat, gége), III/IV. stádiumú, és helyi kezelésre alkalmatlan (műtét vagy sugárkezelés kemoterápiával vagy anélkül) betegek (18 éves vagy idősebb) vettek részt, akiknél egy platinabázisú terápiás rezsim alatt, vagy azt követően 6 hónapon belül a betegség progresszióját tapasztalták, és a betegek ECOG-teljesítményszám-pontszáma 0 vagy 1 volt. A korábbi platina-alapú kezelést adjuváns vagy neoadjuváns kezelésként, primer, recidív vagy metasztatizáló betegség esetén alkalmazták. A betegeket a daganat PD-L1- vagy humán papilloma vírus (HPV) státuszára való tekintet nélkül vonták be a vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknek aktív autoimmun betegségük, immunszuppressziót igénylő egészségi állapotuk, recidív vagy metasztatizáló nasopharynx carcinomájuk, laphámsejtes carcinoma típusú, ismeretlen eredetű primer tumoruk, nyálmirigy- vagy nem laphámsejtes szövettanú tumoruk (pl. nyálkahártya melanoma) vagy aktív agyi vagy leptomeningealis metasztázisuk volt, kizárták a vizsgálatból. Az agyi metastasisokkal kezelt betegek akkor voltak beválogathatók, ha a beválogatás előtt legalább 2 héttel neurológiai szempontból visszatértek a kiindulási szintre, és vagy leállították őket a kortikoszteroidokról, vagy stabil vagy csökkenő dózisban, napi < 10 mg prednizon ekvivalenst kaptak.

Összesen 361 beteget randomizáltak, akik vagy 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot (n = 240) kaptak minden 2. héten, vagy a vizsgálatot végző választása alapján a következők valamelyikét: cetuximab (n = 15) 400 mg/m² telítő dózist követően hetente 250 mg/m² dózisban, vagy metotrexát (n = 52) 40–60 mg/m² hetente, vagy docetaxel (n = 54) 30–40 mg/m² hetente. A randomizációt a korábbi cetuximab-kezelés alapján stratifikálták. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A RECIST 1.1-es verziója szerinti daganat-értékeléseket 9 héttel a randomizáció után végezték, majd azt követően 6 hetente folytatták. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1-es verziója szerinti kritériumok alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, és tolerálta a kezelést. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a teljes túlélés (OS) volt. A másodlagos hatásossági végpont mértéke a vizsgálatot végző által értékelt

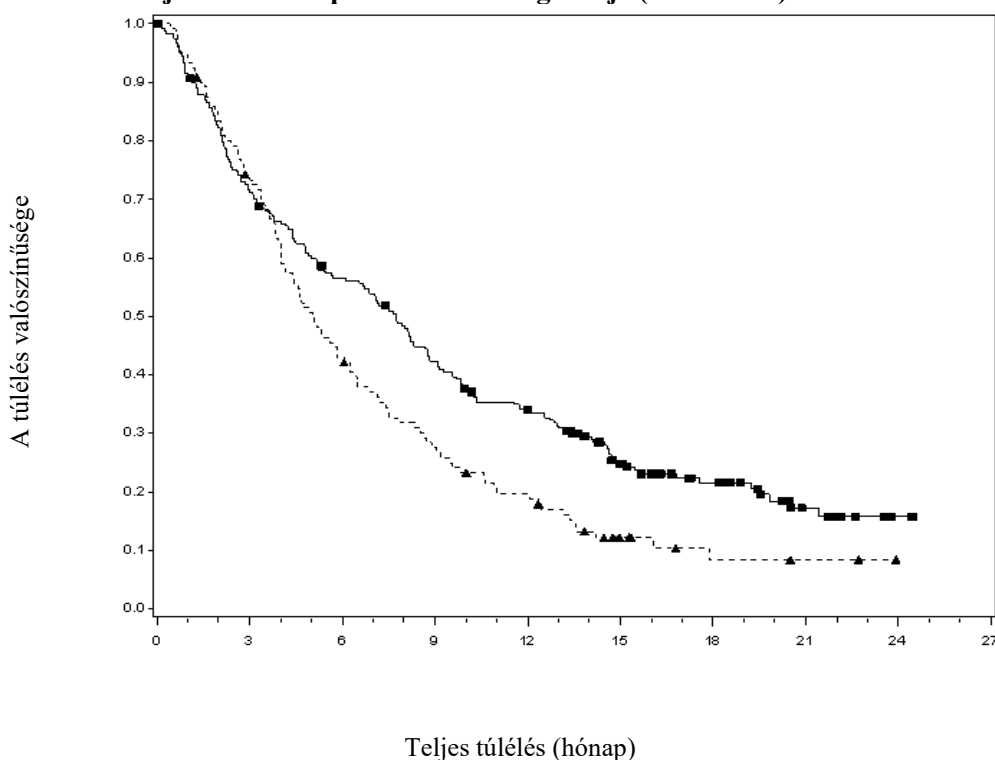
progressziómentes túlélés (PFS) és objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosságnak a daganat előre meghatározott 1%-os, 5%-os és 10%-os PD-L1-expressziós szintje esetén történő értékeléséhez további, előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek.

A vizsgálat előtti, daganatból származó szövetmintákat a randomizáció előtt szisztematikusan összegyűjtötték, hogy a hatásosságnak a tumor PD-L1-expressziója szerinti, előre megtervezett analizisét elvégezzék. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (IHC) 28-8 pharmDx vizsgálattal határozták meg.

A kiindulási jellemzők általánosan egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 60 év volt (tartomány: 28–83), 31%-uk ≥ 65 éves és 5%-uk ≥ 75 éves, 83%-uk férfi, és 83%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszám 0 (20%) vagy 1 (78%) volt, 77% volt korábban/aktuálisan dohányzó, 90%-nak volt IV. stádiumú betegsége, 66%-nak volt két vagy több léziója, sorrendben 45%, 34% és 20% kapott korábban 1, 2 vagy 3 vagy több vonal szisztémás kezelést, és 25%-nál volt pozitív a HPV-16 státusz.

Egy minimum 11,4 hónapos követési idővel a vizsgálat a nivolumabra randomizált betegeknél a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta, a vizsgálatot végző által választott kezeléssel összehasonlítva. A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéit a 21. ábra mutatja be. A hatásossági eredményeket a 31. táblázat mutatja be.

21. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209141)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab		A vizsgálatot végző által választott kezelés							
240	169	132	98	76	45	27	12	3	
121	88	51	32	22	9	4	3	0	

- Nivolumab 3 mg/ttkg (események: 184/240), medián és 95%-os CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- ▲--- A vizsgálatot végző által választott kezelés (események: 105/121), medián és 95%-os CI: 5,06 (4,04; 6,24)

31. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 121)
Teljes túlélés		
Események	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Relatív hazard ^a		0,71
(95%-os CI)		(0,55; 0,90)
p-érték ^b		0,0048
Medián (95%-os CI) (hónap)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Arány (95%-os CI) a 18. hónapban	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Progressziómentes túlélés		
Események	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Relatív hazard		0,87
95%-os CI		(0,69; 1,11)
p-érték		0,2597
Medián (95%-os CI) (hónap)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Megerősített objektív válasz^c		
	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95%-os CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Esélyhányados (95%-os CI)		2,49 (1,07; 5,82)
Teljes remisszió (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Részleges remisszió (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
A válaszadásig eltelt medián időtartam		
Hónap (tartomány)	2,1 (1,8–7,4)	2,0 (1,9–4,6)
A válaszreakció medián időtartama		
Hónap (tartomány)	9,7 (2,8–20,3+)	4,0 (1,5+–8,5+)

^a Stratifikált arányossági hazard modellből származik.

^b A p-érték a korábbi cetuximab-kezelés szerint stratifikált lograng-próbából származik. A megfelelő O'Brien-Fleming-féle hatásossági határérték szignifikancia-szint 0,0227.

^c A nivolumab-csoportban két beteg teljes remissziót, hét beteg pedig részleges remissziót mutatott, akiknél a tumor PD-L1-expressziója < 1% volt.

Mennyiségileg meghatározható tumor PD-L1-expressziót a nivolumab-csoport betegeinek 67%-ánál és a vizsgálatot végző választása szerinti kezelési csoport betegeinek 82%-ánál mértek. A daganatok PD-L1-expressziós szintje kiegyensúlyozott volt a két terápiás csoport között (nivolumab vs. a vizsgálatot végző által választott kezelés) a daganat minden előre meghatározott PD-L1-expressziós szintjén: $\geq 1\%$ (55% vs. 62%), $\geq 5\%$ (34% vs. 43%) vagy $\geq 10\%$ (27% vs. 34%).

A nivolumab-csoport PD-L1-et expresszáló tumorú betegeinél, az összes előre meghatározott expressziós szinten a túlélés javulásának nagyobb valószínűségét igazolták, mint a vizsgálatot végző által választott kezelés esetén. A teljes túlélésben mutatkozó kedvező hatás mértéke a daganat $\geq 1\%$ -os, $\geq 5\%$ -os vagy $\geq 10\%$ -os PD-L1 expressziós szintjein konzisztens volt (lásd 32. táblázat).

32. táblázat: Teljes túlélés a daganat PD-L1-expressziója alapján (CA209141)

PD-L1-expresszió	nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	
A teljes túlélés a daganat PD-L1-expressziója alapján			
	Az események száma (a betegek száma)		Nem stratifikált relatív hazard (95%-os CI)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

Egy feltáró jellegű, nem validált vizsgálatot alkalmazó *post-hoc* analízisben mind a tumorsejt PD-L1-expressziót, mind a daganat-asszociált immunsejt (*tumour-associated immune cell* – TAIC) PD-L1-expressziót elemezték a nivolumab, valamint a vizsgálatot végző által választott kezelés által kiváltott terápiás hatás mértékének összehasonlítására. Ez az elemzés azt mutatta, hogy a nivolumab kedvező hatása nemcsak a tumorsejt PD-L1-expressziója, hanem a daganat asszociált immunsejt PD-L1-expressziója esetén is előnyösnek mutatkozott a vizsgálatot végző által választott kezelés hatásához viszonyítva (lásd 33. táblázat). Az alcsoportok betegeinek kis száma, valamint az analízis feltáró jellege miatt határozott következtetések nem vonhatók le ezekből az adatokból.

33. táblázat: Hatásosság a tumorsejt és a daganat-asszociált immunsejt PD-L1-expressziója alapján (CA209141)

	Teljes túlélés mediánja ^a (hónap)		Progressziómentes túlélés mediánja ^a (hónap)		Objektív válaszadási arány (%)	
	Relatív hazárd ^b (95%-os CI)		Relatív hazárd ^b (95%-os CI)		(95%-os CI) ^c	
	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés	Nivolumab	A vizsgálatot végző által választott kezelés
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC gazdag^d (61 nivolumab, 47 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	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 szegény^d (27 nivolumab, 14 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	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 gazdag^d (43 nivolumab, 25 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	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 szegény^d (27 nivolumab, 10 a vizsgálatot végző által választott kezelés)	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 A teljes túlélést és a progressziómentes túlélést a Kaplan-Meier-féle módszerrel becsülték.

^b A relatív hazárd minden egyes alcsoport esetén a Cox-féle arányos hazárd modellből származott, ahol a kezelés volt az egyetlen kovariáns.

^c Az objektív válaszadási arányra vonatkozó konfidencia intervallumot a Clopper-Pearson módszer alkalmazásával számították.

^d A tumor mikrokörnyezetében a PD-L1+ TAIC-ot kvalitatív módon értékelték, és a patológiai értékelés alapján „számos”, „közepes” és „ritka” csoportokba sorolták. A „számos” és „közepes” csoportokat összevonták, és ez alkotja a „gazdag” csoportot.

Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálatot végző értékelése szerint a primer tumor lokalizációja az oropharynx volt, HPV-re is vizsgálták (p16 immunhisztokémiával [IHC] határozták meg). A teljes túlélésre gyakorolt kedvező hatást a HPV-státuszra való tekintet nélkül megfigyelték (HPV-pozitív: HR = 0,63; 95%-os CI: 0,38; 1,04; HPV-negatív: HR = 0,64; 95%-os CI: 0,40; 1,03; nem ismert HPV: HR = 0,78; 95%-os CI: 0,55; 1,10).

A betegek által jelentett eredményeket az EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, valamint a 3-szintes EQ-5D kérdőívek alkalmazásával értékelték. A 15 hetes követés során a nivolumabbal kezelt betegeknél stabilak voltak a betegek által jelentett eredmények, miközben a vizsgálatot végző

választása alapján kezelteknél jelentősen csökkentek a funkciók (pl. fizikális, szerep és társadalmi), romlott az egészségi állapot, és fokozódtak a tünetek (pl. fáradtság, dyspnoe, étvágytalanság, fájdalom, szenzoros problémák, társadalmi érintkezési problémák). A betegek által jelentett eredményekre vonatkozó adatokat a nyílt elrendezésű vizsgálati tervezet kontextusában kell értelmezni, és ezért óvatosan kell értékelni.

Urothelialis carcinoma

Előrehaladott urothelialis carcinoma kezelése

Nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat (CA209275)

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére monoterápiában adott 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209275) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb) betegek vettek részt, akiknek előrehaladott, vagy metasztatizáló betegsége a platina-tartalmú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akiknek a betegsége a platina-tartalmú kemoterápiával végzett neoadjuváns vagy adjuváns kezelést követő 12 hónapon belül progrediált. A betegek ECOG-teljesítményszűrés-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatuk PD-L1-státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisai vagy leptomeningealis metasztázisai voltak, aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból. Azokat a betegeket, akik korábban több mint 2 vonalnyi kemoterápiát kaptak és májmetasztázisai voltak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 270 olyan beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából, aki 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumabot kapott minden 2. héten, a legalább 8,3 hónapos követési idő alatt. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amikortól a kezelés már nem volt tovább tolerálható. Az első daganat-értékeléseket 8 héttel a kezelés elkezdése után végezték, majd 8 hetente folytatták a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente a betegség progressziójáig vagy a kezelés abbahagyásáig, amelyik később következett be. A daganat-értékeléseket a kezelés abbahagyása után folytatták azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a progressziótól eltérő, egyéb okok miatt hagyták abba. A kezdeti, a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1 verziója alapján definiált progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett, ha a vizsgálatot végző által meghatározva a betegnél kedvező klinikai hatás mutatkozott, nem volt gyors progresszió, és tolerálta a vizsgálati készítményt. Az elsődleges hatásossági végpont mértéke a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (BICR) által meghatározott objektív válaszadási arány (ORR) volt. A hatásosság további mérésére szolgált még a válaszreakció időtartama, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS).

A medián életkor 66 év volt (tartomány: 38–90) 55%-uk \geq 65 éves és 14%-uk \geq 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (86%) és férfi (78%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűrés 0 (54%) vagy 1 (46%) volt.

34. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Megerősített objektív válasz	54 (20,0%)
(95%-os CI)	(15,4; 25,3)
Teljes remisszió (CR)	8 (3,0%)
Részleges remisszió (PR)	46 (17,0%)
Állapotstabilizálódás (SD)	60 (22,2%)
A válaszreakció medián időtartama^b	
Hónap (tartomány)	10,4 (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
A válaszadásig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	1,9 (1,6–7,2)

	nivolumab (n = 270)	
Progressziómentes túlélés		
Események (%)	216 (80)	
Medián (95%-os CI) hónap	2,0 (1,9; 2,6)	
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	26,1 (20,9; 31,5)	
Teljes túlélés^c		
Események (%)	154 (57)	
Medián (95%-os CI) hónap	8,6 (6,05; 11,27)	
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	41,0 (34,8; 47,1)	
A daganat PD-L1-expressziós szintje		
	< 1%	≥ 1%
Megerősített objektív válasz (95%-os CI)		
	16% (10,3; 22,7) n = 146	25% (17,7; 33,6) n = 124
A válaszreakció medián időtartama Hónap (tartomány)		
	10,4 (3,7–12,0 ⁺)	Nem sikerült elérni (1,9 ⁺ –12,0 ⁺)
Progressziómentes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Teljes túlélés		
Medián (95%-os CI) hónap	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

„+” cenzorált megfigyelést jelez.

^a medián követési idő 11,5 hónap.

^b Az adatok a válaszreakció korlátozott időtartama miatt nem megbízhatóak.

^c 4 gyógyszerrel összefüggő haláleset, köztük: 1 pneumonitis, 1 akut légzési elégtelenség, 1 légzési elégtelenség és 1 cardiovascularis elégtelenség.

NE: nem becsülhető

Post-hoc, feltáró jellegű analízisekből származó eredmények azt mutatják, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-expressziója alacsony (pl. < 1%), vagy nincs PD-L1-expresszió, a betegek egyéb jellemző tulajdonságai (pl. májmetasztázisok, visceralis metasztázisok, 10 g/dl-nél alacsonyabb kiindulási haemoglobinszint és ECOG-teljesítménystátusz = 1) hozzájárulhatnak a klinikai kimenetelhez.

Nyílt elrendezésű, I/II. fázisú vizsgálat (CA209032)

A CA209032 vizsgálat egy olyan I/II. fázisú, nyílt elrendezésű, multikohorszos vizsgálat volt, amelynek része volt egy olyan, 78 betegből álló kohorsz is (beleértve 18 olyan beteget is, akik tervezett keresztezett elrendezésben 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab-kezelést kaptak), akiknél a bevonási kritériumok hasonlóak voltak az urothelialis carcinómában 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiát alkalmazó CA209275 vizsgálatéhoz. A legalább 9 hónapos követésnél a vizsgálatot végző által értékelt és megerősített objektív válaszadási arány (ORR) 24,4% volt (95%-os CI: 15,3; 35,4). A válaszreakció medián időtartama nem került elérésre (tartomány: 4,4–16,6⁺ hónap). A medián teljes túlélés (OS) 9,7 hónap (95%-os CI: 7,26; 16,16) és a becsült teljes túlélési (OS) arány 69,2% volt (CI: 57,7; 78,2) a 6. hónapban, és 45,6% volt (CI: 34,2; 56,3) a 12. hónapban.

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelése

Az adjuváns nivolumab vs. placebo randomizált III. fázisú vizsgálata (CA209274)

Az urothelialis carcinoma adjuváns kezelésére alkalmazott nivolumab monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatban (CA209274) értékelték. A vizsgálatba olyan (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik a húgyhólyagból vagy a felső húgyutakból (vesemedence vagy húgyvezeték) kiinduló izominvazív urothelialis carcinoma (MIUC) radikális reszekcióján estek át, és akiknél magas a kiújulás kockázata. A MIUC patológiai stádiumbeosztási kritériuma, amely meghatározza a magas kockázatú betegeket, a következő volt: ypT2-ypT4a vagy ypN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában részesültek, és pT3-pT4a vagy pN⁺ azon felnőtt betegek esetében, akik nem részesültek neoadjuváns ciszplatin kemoterápiában, és nem voltak alkalmasak az adjuváns ciszplatin kemoterápiára vagy elutasították azt. A vizsgálatba PD-L1-státuszuktól függetlenül olyan betegek vettek részt, akiknek az ECOG teljesítménystátusz pontszáma 0 vagy 1 volt (a neoadjuváns ciszplatin kemoterápiára nem alkalmas betegek esetében az ECOG PS 2 megengedett volt). A PD-L1-tumorsejt expresszióját PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A vizsgálatból kizárták az aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségben szenvedő betegeket, valamint azokat a betegeket, akiket a vizsgálati kezelés első alkalmazását megelőző 28 napon belül bármilyen kemoterápiával, sugárterápiával, daganatellenes biológiai készítményekkel, intravesicalis terápiával vagy vizsgálati terápiával kezeltek.

Összesen 709 beteget randomizáltak, akik kéthetente 240 mg nivolumabot (n = 353) vagy kéthetente placebót (n = 356) kaptak a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig, de legfeljebb 1 évig, ami a kezelés maximális időtartama volt. Közülük 282 betegnél a PD-L1-tumorsejt expressziója $\geq 1\%$ volt; 140 betegnél a nivolumab- és 142 betegnél a placebokaron. A randomizálást a patológias nyirokcsomóstátusz (N⁺ vs. N0/x < 10 eltávolított csomóval vs. N0 ≥ 10 eltávolított csomóval), a PD-L1-tumorsejt-expresszió ($\geq 1\%$ vs. < 1%/meghatározatlan) és a ciszplatin neoadjuváns kemoterápia alkalmazása alapján rétegezték. A daganat képalkotó értékelését 12 hetente kellett elvégezni az első dózistól a 96. hétig, majd 16 hetente a 96. héttől a 160. hétig, majd 24 hetente a nem urothelialis traktust érintő kiújulásáig vagy a kezelés abbahagyásáig (amelyik később következett be), de legfeljebb 5 évig. Az elsődleges hatásossági végpont a betegségmentes túlélés (disease-free survival – DFS) volt az összes randomizált betegnél, valamint a DFS azon randomizált betegeknél, akiknél a PD-L1-tumorsejt expressziója $\geq 1\%$ volt. A DFS-t a randomizálás időpontja és a vizsgálat által megállapított első dokumentált kiújulás (helyi urothelialis traktust érintő, helyi nem urothelialis traktust érintő vagy távoli) vagy (bármilyen okból bekövetkező) halálozás időpontja közötti időtartamként határozták meg, attól függően, hogy melyik következett be előbb. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS).

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 66 év volt (tartomány: 34–92 év), 76%-uk férfi és 76%-uk fehérbőrű volt. A betegek 82%-ának izominvazív hólyagrákja (MIBC), 18%-ának felső urothelialis (vesemedence és ureter) carcinómája (upper tract urothelial carcinoma – UTUC) volt, 42%-uk kapott korábban ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában, 45%-uk N⁺ volt a radikális reszekció időpontjában, a betegek ECOG teljesítménystátusza 0 (61%), 1 (37%) vagy 2 (2%) volt, és a betegek 7%-ának hemoglobinszintje < 10 g/dl volt.

Az elsődleges, előre meghatározott időközi elemzéskor a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél (a nivolumab-karban a minimális utánkövetési idő 6,3 hónap, a medián utánkövetési idő 22,1 hónap) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a nivolumab-kezelésre randomizált betegek esetében a placebohoz képest. A vizsgálat által meghatározott medián DFS-t a nivolumab esetében nem érték el (95%-os CI: 21,19; NE), a placebo esetében pedig 8,41 hónap volt (95%-os CI: 5,59; 21,19), HR: 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), p-érték = 0,0005. A DFS elsődleges elemzése magában foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását. A DFS eredményei az új daganatellenes kezelésre vonatkozó cenzorálással és anélkül konzisztensek voltak.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek frissített leíró DFS-elemzése (a nivolumab-karon a minimális utánkövetési idő 11,4 hónap, a medián utánkövetési idő 25,5 hónap) megerősítette a DFS javulását.

Ezen frissített leíró elemzés hatásossági eredményeit a 35. táblázat és a 22. ábra mutatja be.

35. táblázat: Hatásossági eredmények $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)

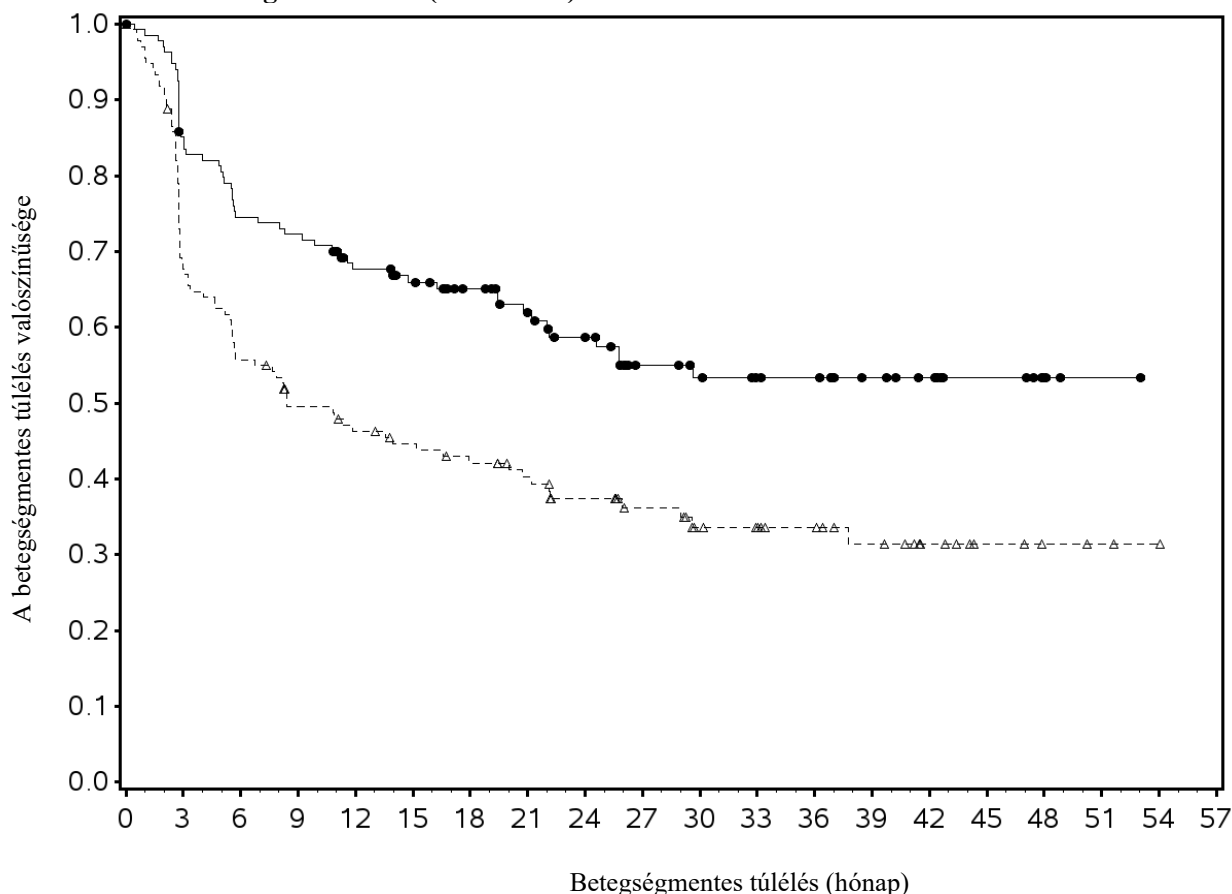
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Betegségmentes túlélés	Minimális utánkövetési idő 11,4 hónap	
Események (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Relatív hazard (95%-os CI) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^b	NE (22,11; NB)	8,41 (5,59; 20,04)
Arány (95%-os CI) 6 hónap alatt	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Arány (95%-os CI) 24 hónap alatt	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NE: nem érték el, NB: nem becsülhető.

^a Rétegzett Cox-féle arányos hazard modell. Relatív hazard a nivolumab esetében a placebohoz képest.

^b Kaplan-Meier becslések alapján.

22. ábra: A DFS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209274)



A kockázatnak kitett betegek száma

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 (események: 85/142), medián és 95%-os CI: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— Nivolumab (események: 56/140), medián és 95%-os CI: nem elérhető (22,11; nem elérhető)

Minimális utánkövetési idő 11,4 hónap

Feltáró jellegű leíró elemzést végeztek előre meghatározott alcsoportokkal a korábbi neoadjuváns kezelésként alkalmazott ciszplatín-kezelés alapján.

A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik neoadjuváns kezelésben korábban ciszplatint kaptak ($n = 118$), a DFS HR 0,37 (95%-os CI: 0,22; 0,64) volt, a medián DFS-t nem érték el a nivolumab-karon, illetve 8,41 hónap volt a placebokaron. A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek alcsoportjában, akik korábban nem kaptak ciszplatint neoadjuváns kezelés formájában ($n = 164$), a DFS HR 0,69 (95%-os CI: 0,44; 1,08) volt, a medián DFS 29,67 hónap volt a nivolumab-karon, illetve 11,37 hónap a placebokaron.

dMMR vagy MSI-H colorectalis carcinoma

A dMMR vagy MSI-H metasztatikus colorectalis carcinoma kezelésére 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban (CA209142) értékelték.

A vizsgálatban olyan (18 éves vagy idősebb), helyi szinten meghatározott dMMR vagy MSI-H státuszú betegek vettek részt, akiknek betegsége a korábbi fluoropirimidin és oxaliplatin vagy irinotekán terápia alatt vagy azt követően progrediált, vagy akik ezt a terápiát nem tolerálták. Azoknál a betegeknél, akiknek a legutóbbi megelőző terápiáját adjuváns kezelés keretében végezték, az

adjuváns kemoterápia befejezésekor vagy az azt követő 6 hónapon belül kellett bekövetkeznie a progresszióknak. A betegek ECOG-teljesítményszűz-pontszáma 0 vagy 1 volt, és a daganatok PD-L1 státuszára való tekintet nélkül kerültek bevonásra. Azokat a betegeket, akiknek aktív agyi metasztázisai, aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatból.

Összesen 119 beteget kezeltek 3 hetente 3 mg/ttkg, intravénásan 60 perc alatt beadott nivolumab és 1 mg/ttkg, intravénásan 90 perc alatt beadott ipilimumab kombinációjával, 4 dózisban, majd ezt követően kéthetente 3 mg/ttkg nivolumab-monoterápiával. A kezelést addig folytatták, amíg kedvező klinikai hatás volt észlelhető, vagy amíg a kezelés már nem volt tovább tolerálható. A daganat RECIST 1.1. verzió szerinti értékelését az első 24 hétben hathetente, majd azt követően 12 hetente végezték el. Az elsődleges végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány volt. A másodlagos végpontok a kezelési módokat nem ismerő, független központi felülvizsgáló (Blinded Independent Central Reviewer, BICR) által értékelt objektív válaszadási arány és a betegségkontroll arány voltak. Az objektív válaszadási arány elemzése magába foglalta a válaszig eltelt idő és a válasz időtartamának az elemzését. A feltárási végpontok a PFS és az OS voltak.

A medián életkor 58 év volt (tartomány: 21–88); a betegek 32%-a ≥ 65 éves, 9% pedig ≥ 75 éves, 59% férfi és 92% fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (45%) vagy 1 (55%) volt, a betegek 25%-a volt BRAF-mutációpozitív, 37%-a KRAS mutációpozitív, 12%-a pedig ismeretlen státuszú. A 119 kezelt beteg közül 109 kapott korábban fluoropirimidin alapú kemoterápiát metasztázáló betegség miatt, 9-en pedig adjuváns kezelésként. A vizsgálatba való beválasztás előtt a 119 kezelt beteg közül 118 (99%) fluorouracilt, 111 (93%) oxaliplatint, 87 (73%) irinotekánt kapott a korábbi terápiák részeként; 82 (69%) pedig előzőleg fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-kezelésben részesült. 23%, 36%, 24% és 16% kapott sorrendben 1, 2, 3, illetve 4 vagy több korábbi terápiát, és a betegek 29%-a kapott EGFR-gátlót.

A hatásossági eredmények (minimum 46,9 hónap utánkövetés, 51,1 hónap medián utánkövetés) a 36. táblázatban kerülnek bemutatásra.

36. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Megerősített objektív válasz, n (%)	77 (64,7)
(95%-os CI)	(55,4; 73,2)
Teljes válasz (CR), n (%)	15 (12,6)
Részleges válasz (PR), n (%)	62 (52,1)
Állapotstabilizálódás (SD), n (%)	25 (21,0)
A válaszreakció időtartama	
Medián (tartomány) hónap	NR (1,4; 58,0+)
A válaszig eltelt medián időtartam	
Hónap (tartomány)	2,8 (1,1; 37,1)

* a vizsgálatot végző értékelése alapján
 „+” cenzorált megfigyelést jelez.
 NE= Nem érték el

A BICR által értékelt objektív válaszadási arány 61,3% (95%-os CI: 52,0; 70,1) volt, beleértve a 20,2%-os CR arányt (95%-os CI: 13,4; 28,5), a 41,2%-os PR-arányt (95%-os CI: 32,2; 50,6) és a 22,7%-ban jelentett stabil betegségállapotot. A BICR általi értékelés általában összhangban volt a vizsgálatot végző értékelésével. A BRAF- vagy KRAS-mutációs státusztól és a tumor PD-L1-expressziós szintjétől függetlenül megerősített válaszokat figyeltek meg.

A 119 közül 11 (9,2%) beteg volt ≥ 75 éves. A vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány a ≥ 75 éves betegek esetében 45,5% (95%-os CI: 16,7; 76,6) volt.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat a nivolumab-monoterápia értékelésére, korábban kezelt betegeknél (ONO-4538-24/ CA209473)

A monoterápiában adott 240 mg nivolumab biztonságosságát és hatásosságát a nem reszekálható, előrehaladott, kiújuló vagy metasztatikus laphámsejtes nyelvőcsőcarcinoma (OSCC) kezelésére egy III. fázisú, randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálatban (ONO-4538-24/CA209473) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőttek (20 éves vagy idősebb) vettek részt, akik nem reagáltak vagy intoleránsak voltak legalább egy fluoropirimidinnel kombinált platinaalapú kezelésre, és a betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1--expresszió szintjétől. Azokat a betegeket, akik refrakterek vagy intoleránsak voltak a taxán-terápiára, tünetekkel járó vagy kezelést igénylő agyi metastasisaik voltak, aktív autoimmun-betegségük volt, egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, illetve azokat, akiknél nyilvánvaló tumorinvázió volt a nyelvőcső környéki szervekben (pl. az aorta és a légutak) kizárták a vizsgálatból.

Összesen 419 beteget randomizáltak 1:1 arányban, akik vagy 240 mg nivolumabot kaptak intravénásan 30 perc alatt minden második héten (n = 210) vagy a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiát: minden harmadik héten 75 mg/m² docetaxel intravénásan (n = 65) vagy 100 mg/m² paklitaxel intravénásan hetente egyszer hat héten át, utána egy hét kihagyással (n = 144). A randomizálást a helyszín (Japán vs. a világ többi része), a metasztázisos szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) és a tumor PD-L1-expresszió ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem meghatározott) szerint stratifikálták. A kezelést a vizsgálatot végző által a RECIST 1.1--es verziója alapján értékelt betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A daganat-értékeléseket 1 éven át 6 hetente, majd ezt követően 12 hetente végezték. A vizsgálatot végző által értékelt kezdeti progresszió utáni kezelés akkor volt megengedett a nivolumabot kapó betegeknél, ha nem volt gyors progresszió, a vizsgáló kedvező hatásként értékelt, a kezeléssel szemben tolerancia mutatkozott, stabil volt a teljesítménystatusz, és akiknél a progresszió utáni kezelés nem késleltette a betegség progressziójával összefüggő súlyos szövődmények (pl. agyi metastasis) megelőzését célzó azonnali beavatkozást. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpont a vizsgálatot végző által értékelt objektív válaszadási arány (objective response rate – ORR) és a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS) volt. További előre meghatározott alcsoport-analíziseket végeztek a tumor PD-L1-expressziója hatásosságának értékelésére előre meghatározott 1%-os expressziós szintnél. A daganat PD-L1-expresszióját PD-L1 immunhisztokémiai (ICH) 28-8 pharmDx vizsgálatlalt határozták meg.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoportban. A medián életkor 65 év volt (tartomány: 33–87), 53%-uk ≥ 65 éves, 10%-uk ≥ 75 éves, 87%-uk férfi, 96%-uk ázsiai és 4%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (50%) vagy 1 (50%) volt.

A minimum 17,6 hónapos követéssel a vizsgálat az OS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél a vizsgáló által választott taxán kemoterápiához viszonyítva. A hatásossági eredményeket a 37. táblázat és a 23. ábra mutatja be.

Az első 2,5 hónapban a betegek nagyobb arányánál észleltek halálozást a nivolumab-karon (32/210, 15,2%), a kemoterápiás karhoz viszonyítva (15/209, 7,2%). A korai halálozással összefüggő konkrét tényező(ke)t nem tudtak azonosítani.

37. táblázat: Hatásossági eredmények (ONO-4538-24/CA209473)

	Nivolumab (n = 210)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 209)
Teljes túlélés^a		
Események	160 (76%)	173 (83%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		0,77 (0,62; 0,96)
p-érték ^c		0,0189
Medián (95%-os CI) (hónap)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)

	Nivolumab (n = 210)	A vizsgálatot végző által választott kezelés (n = 209)
Objektív válaszarány^{d,e}	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95%-os CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Teljes válasz	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Részleges válasz	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Stabil betegség	31 (18,1%)	65 (41,1%)
A válasz medián időtartama (95%-os CI) (hónap)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Progressziómentes túlélés^a		
Események	187 (89%)	176 (84%)
Medián (95%-os CI) (hónap)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b		1,1 (0,9; 1,3)

^a ITT-elemzés alapján.

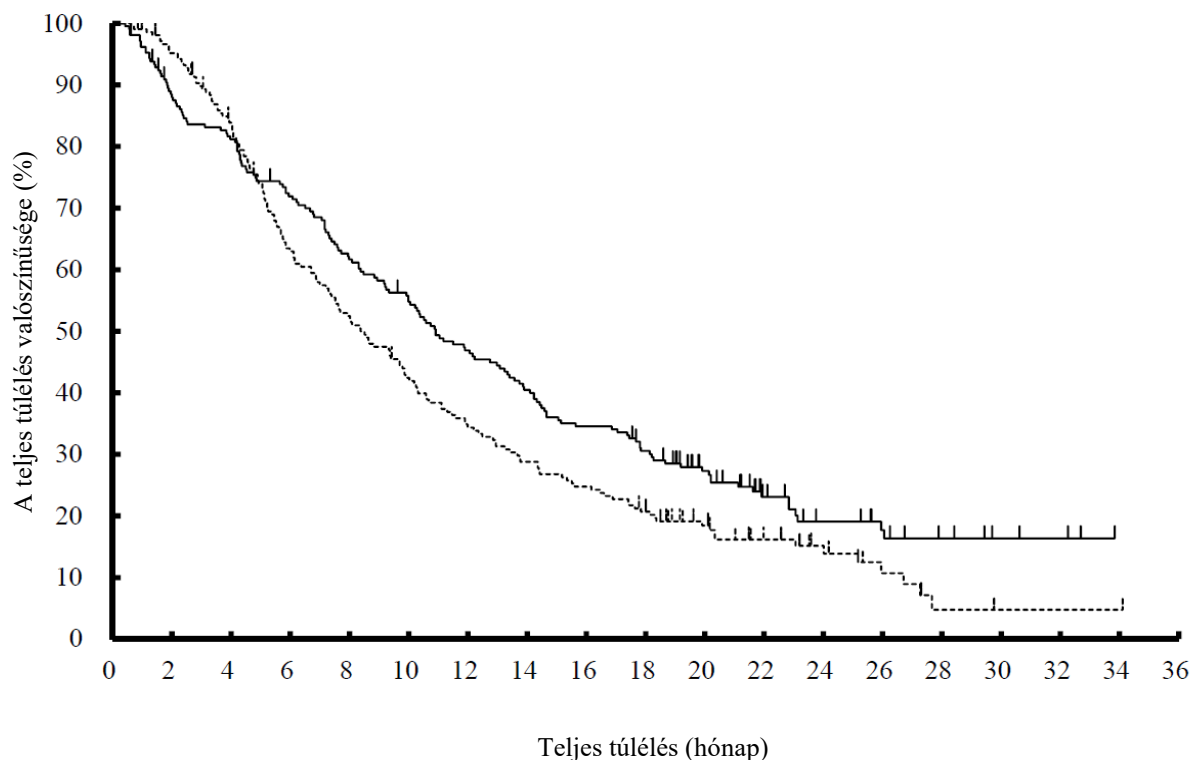
^b Stratifikált arányossági hazárd modell alapján.

^c Stratifikált lograng-próba alapján.

^d A Response Evaluable Set (RES) elemzés alapján, n = 171 a nivolumab-csoportban és n = 158 a vizsgálatot végző által választott csoportban.

^e Nem szignifikáns, p-érték 0,6323.

23. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (ONO-4538-24/CA209473)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab

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

A vizsgáló által választott kezelés

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

———— Nivolumab - - - - - A vizsgáló által választott
kezelés

A 419 beteg közül 48%-nak volt $\geq 1\%$ a tumor PD-L1-expressziója. A betegek fennmaradó 52%-a esetében a tumor PD-L1-expressziója $< 1\%$ volt. A pozitív tumor PD-L1 alcsoportban a teljes túlélés (OS) relatív hazárd értéke (HR) 0,69 (95%-os CI: 0,51; 0,94), a medián túlélés sorrendben 10,9 és

8,1 hónap volt a nivolumab-, illetve a vizsgálatot végző által választott taxán kemoterápiás karon. A negatív tumor PD-L1 OSCC alcsoportban a teljes túlélésre (OS) vonatkozó relatív házárd értéke (HR) 0,84 (95%-os CI: 0,62; 1,14), a medián túlélés sorrendben 10,9 és 9,3 hónap volt a nivolumab-, illetve a kemoterápiás karon.

Randomizált, III. fázisú vizsgálat az ipilimumabbal kombinált nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, valamint a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab és a kemoterápia összehasonlítására, elsővonalbeli kezelésként (CA209648)

Az ipilimumabbal kombinációban adott nivolumab és a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, aktív készítménnyel kontrollált, nyílt vizsgálatban értékelték (CA209648). A vizsgálatba felnőtt (18 éves vagy idősebb), korábban nem kezelt, nem reszekálható, előrehaladott, recidiváló vagy metasztatizáló OSCC-ben szenvedő betegeket vontak be. A betegeket a PD-L1-tumor státuszuktól függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a PD-L1-tumorsejt expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay segítségével határozták meg. A betegeknél feltétel volt a nyelőcső laphámsejtes carcinomájának vagy adenosquamosus carcinomájának jelenléte, amely nem volt alkalmas kemoradiációra és/vagy műtéti eltávolításra. Korábbi adjuváns, neoadjuváns vagy definitív kemoterápia, sugárkezelés vagy kemoradioterápia megengedett volt, ha azt a vizsgálatba való bevásztás előtt kuratív szándékú kezelés részeként adták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, akiknek tüneteket okozó agyi áttétei voltak, akiknek aktív autoimmun betegségük volt, akik szisztémás kortikoszteroidokat vagy immunszuppresszív szereket kaptak, illetve akiknél a nyelőcsőtumorról szomszédos szervekbe való nyilvánvaló tumorinvaszió miatt nagy volt a vérzés vagy sipoly kialakulásának kockázata. A randomizálást a PD-L1-tumorsejt státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Kelet-Ázsia vs. Amerikai Egyesült Államok vs. a világ többi része), az ECOG teljesítménystátusz (0 vs. 1) és a metasztatizáló szervek száma (≤ 1 vs. ≥ 2) szerint rétegezték.

Összesen 970 beteget randomizáltak, akik ipilimumabbal kombinált nivolumab (n=321), nivolumab és kemoterápia kombinációt (n = 321) vagy kemoterápiát (n=324) kaptak. Közülük 473 beteg esetében a PD-L1-tumorsejt expressziója $\geq 1\%$ volt, az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban 158 beteg, a nivolumab és kemoterápia-karban 158 beteg, a kemoterápiás karban pedig 157 beteg esetében. Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karban a betegek kéthetente 3 mg/ttkg nivolumabot kaptak hathetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, a kemoterápiával kombinációban adott nivolumab-karban pedig a betegek kéthetente 240 mg nivolumabot kaptak az 1. és 15. napon, 800 mg/m²/nap fluorouracilt intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kemoterápiás karban a betegek 800 mg/m²/nap fluorouracilt kaptak intravénásan az 1–5. napon (5 napon keresztül), és 80 mg/m² ciszplatint intravénásan az 1. napon (egy 4 hetes ciklusban). A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig tartott. Azoknak az ipilimumabbal kombinált nivolumab-karba beválogatott betegeknél, akik az ipilimumabnak tulajdonítható mellékhatás miatt hagyták abba a kombinációs terápiát, engedélyezték a nivolumab monoterápiaként való folytatását. Azoknál a nivolumab plusz kemoterápia karba beválogatott betegeknél, akiknél a fluorouracil és/vagy ciszplatin alkalmazását abbahagyták, megengedett volt a kezelés folytatása a kezelési séma többi összetevőjével.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél a medián életkor 63 év volt (tartomány: 26–85), 8,5%-uk ≥ 75 éves, 81,8%-uk férfi, 73,1%-uk ázsiai és 23,3%-uk fehérbőrű volt. A betegeknél a nyelőcső szövettanilag igazolt laphámsejtes carcinomája (98,9%) vagy adenosquamosus carcinomája (1,1%) volt jelen. A kiindulási ECOG-teljesítménystátusz 0 (45,2%) vagy 1 (54,8%) volt.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab vs. kemoterápia

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR alapján) és az OS volt, amelyeket a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél értékelték. Az előre meghatározott hierarchikus vizsgálat szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) minden randomizált betegnél. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig, majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 13,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS tekintetében a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 38. táblázat mutatja be.

38. táblázat: Hatásossági eredmények a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	kemoterápia ^a (n = 157)
Teljes túlélés		
Események	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Relatív hazard (98,6%-os CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-érték ^c		0,0010
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt ^d	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Progressziómentes túlélés^e		
Események	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-érték ^c		0,8958
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) 12 hónap alatt ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Összesített válaszarány, n (%)^e		
(95%-os CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Teljes válasz	28 (17,7)	8 (5,1)
Részleges válasz	28 (17,7)	23 (14,6)
A válasz időtartama^e		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil és ciszplatin.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.

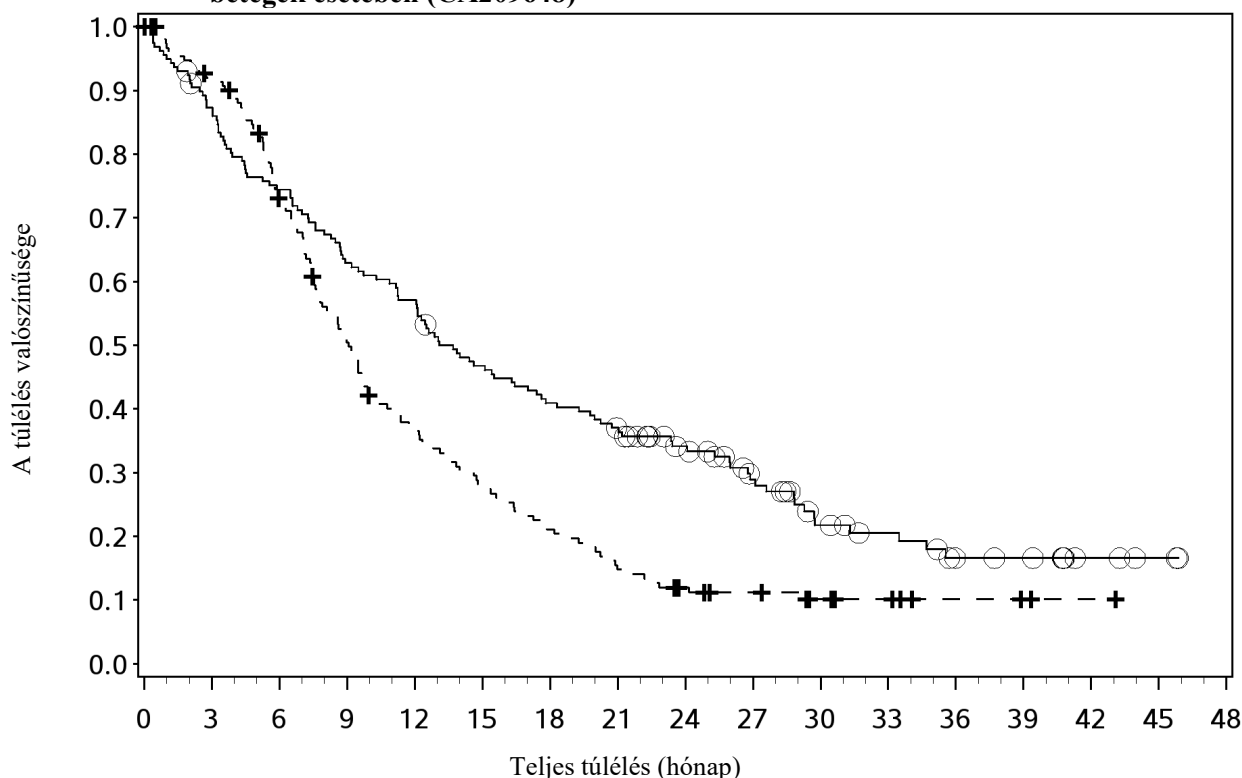
^d Kaplan-Meier-becslések alapján.

^e BICR szerint értékelve.

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 13,70 hónap volt (95%-os CI: 11,24; 17,41) az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,63; 95%-os CI: 0,49; 0,82). A medián PFS 4,04 hónap volt (95%-os CI: 2,40; 4,93) a nivolumab plusz ipilimumab esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 1,02; 95%-os CI: 0,77; 1,34). Az ORR 35,4% volt (95%-os CI: 28,0; 43,4) az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéit a 24. ábra mutatja be.

24. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + ipilimumab

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

Kemoterápia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (események: 119/158), medián és 95%-os CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

Kemoterápiával kombinált nivolumab vs. kemoterápia

Az elsődleges hatásossági mutató a PFS (BICR szerint) és az OS volt a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpontok közé tartozott az OS, a PFS (BICR szerint) és az ORR (BICR szerint) valamennyi randomizált beteg esetében. A RECIST v1.1 szerinti daganatértékelésekre 6 hetente került sor a 48. hétig, majd ezt követően 12 hetente.

Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,9 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és PFS tekintetében a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegeknél. A hatásossági eredményeket a 39. táblázat mutatja be.

39. táblázat: Hatásossági eredmények a $\geq 1\%$ -os PD-L1–tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)

	nivolumab + kemoterápia (n = 158)	kemoterápia^a (n = 157)
Teljes túlélés		
Események	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Relatív hazard (99,5%-os CI) ^b		0,54 (0,37; 0,80)
p-érték ^c		<0,0001
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Progressziómentes túlélés^e		
Események	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Relatív hazard (98,5%-os CI) ^b		0,65 (0,46; 0,92)
p-érték ^c		0,0023
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Összesített válaszarány, n (%)^e		
(95%-os CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Teljes válasz	26 (16,5)	8 (5,1)
Részleges válasz	58 (36,7)	23 (14,6)
A válasz időtartama^e		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Tartomány	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil és ciszplatin.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Stratifikált kétoldalas logrank-próba alapján.

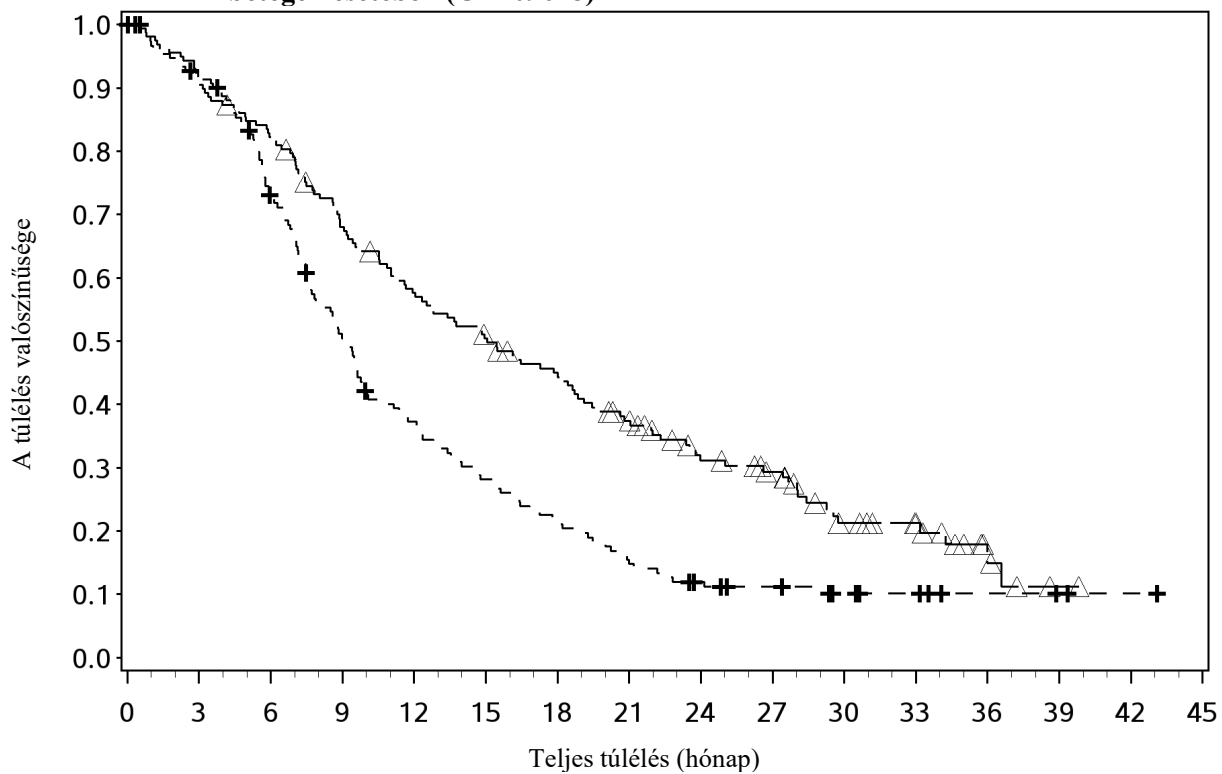
^d Kaplan-Meier becslések alapján.

^e BICR szerint értékelve.

A legalább 20 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A medián OS 15,05 hónap volt (95%-os CI: 11,93; 18,63) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 9,07 hónap (95%-os CI: 7,69; 10,02) a kemoterápia esetében (HR = 0,59; 95%-os CI: 0,46; 0,76). A medián PFS 6,93 hónap volt (95%-os CI: 5,68; 8,35) a nivolumab plusz kemoterápia esetében, illetve 4,44 hónap (95%-os CI: 2,89; 5,82) a kemoterápia esetében (HR = 0,66; 95%-os CI: 0,50; 0,87). Az ORR 53,2% volt (95%-os CI: 45,1; 61,1) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 19,7% (95%-os CI: 13,8; 26,8) a kemoterápia esetében.

A 20 hónapos minimális utánkövetési idővel kapott teljes túlélés és progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéit a 25. és a 26. ábra mutatja be.

25. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

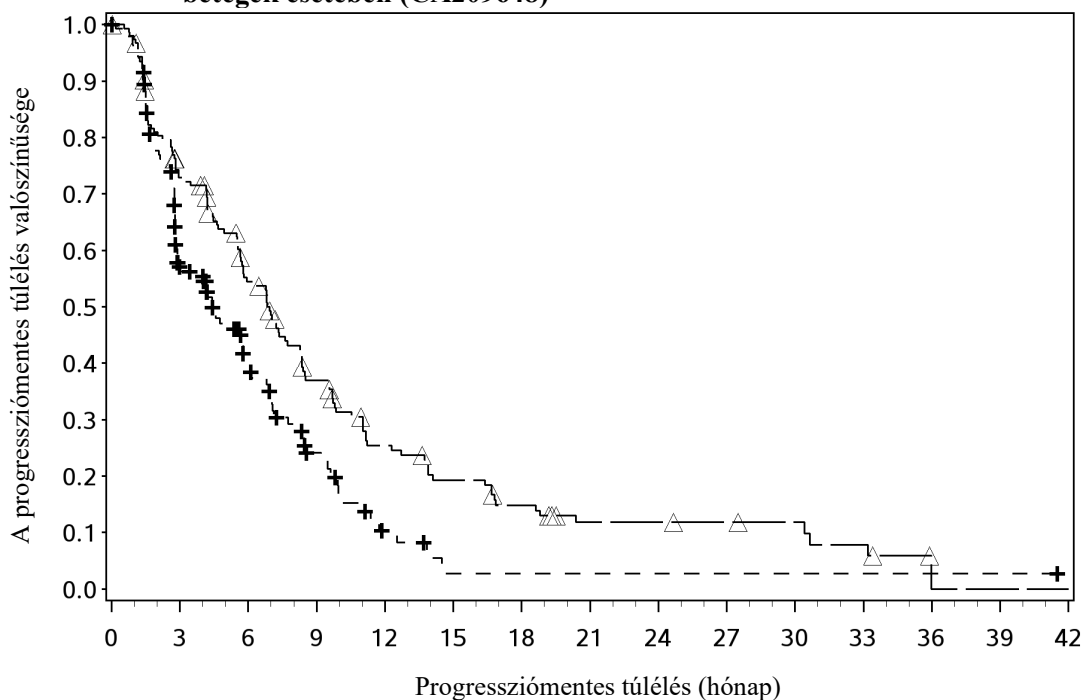
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + kemoterápia (események: 118/158), medián és 95%-os CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Kemoterápia (események: 130/157), medián és 95%-os CI: 9,07 (7,69; 10,02)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

26. ábra: Az PFS Kaplan-Meier-görbéi a $\geq 1\%$ -os PD-L1-tumorsejt-expressziót mutató betegek esetében (CA209648)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

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

---△--- Nivolumab + kemoterápia (események: 123/158), medián és 95%-os CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Kemoterápia (események: 101/157), medián és 95%-os CI: 4,44 (2,89; 5,82)

A 2021. aug. 23-i adatbáziszárás alapján; minimális utánkövetési idő 20 hónap

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatának adjuváns kezelése.

A nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatában szenvedő betegek adjuváns kezelésére adott nivolumab-monoterápia biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban (CA209577) értékelték. A vizsgálatban olyan felnőtt betegek vettek részt, akik CRT-kezelést kaptak, majd ezt követően a karcinómájukat komplett sebészi reszekcióval eltávolították a randomizációt megelőző 16 héten belül, és akiknél patológiai reziduális betegséget igazolt a vizsgálóorvos, legalább ypN1-t vagy ypT1-t. Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási teljesítménypontszáma ≥ 2 volt, nem kaptak egyidejű CRT-kezelést a műtéti beavatkozás előtt, IV. stádiumú reszekálható betegségük vagy aktív autoimmun betegségük volt, vagy egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt, kizárták a klinikai vizsgálatokból. A betegek beválasztása független volt a tumor PD-L1-státuszától.

Összesen 794 beteget randomizáltak, akik 2:1 arányban 240 mg nivolumabot ($n = 532$) vagy placebót ($n = 262$) kaptak. A betegek 16 hétig kéthetente, 30 perc alatt, intravénásan kapták meg a nivolumabot, majd a 17. héttől kezdve négyhetente, 30 perc alatt 480 mg dózist kaptak. A placebo-karba randomizált betegek a placebót a nivolumabbal megegyező adagolási rendszerben kapták 30 percen keresztül. A randomizációt a tumor PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy nem eldönthető vagy nem értékelhető), a patológiai nyirokcsomóstátusz (pozitív \geq ypN1 vs. negatív ypN0), és a szövettan (laphám- vs. adenokarcinóma) szerint stratifikálták. A kezelés a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 1 évig folytatódott. Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálóorvos által értékelt betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS) volt, amit úgy definiáltak, mint a randomizálás és az első kiújulás (lokális, regionális vagy az elsődleges reszekció helyétől távoli) vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás között eltelt idő, bármelyik is

következik be előbb. A kezelés alatt álló betegeknél az első 2 éven át 12 hetente, a 3–5. évben pedig legalább 6–12 havonta egy képalkotó vizsgálatot végeztek el a tumor kiújulásának kimutatására.

A kiindulási jellemzők általában egyensúlyban voltak a két csoport között. A medián életkor 62 év volt (tartomány: 26–86); a betegek 36%-a ≥ 65 éves, 5% pedig ≥ 75 éves volt. A betegek többsége fehérbőrű (82%) és férfi (85%) volt. A kiindulási ECOG-teljesítményszűz 0 (58%) vagy 1 (42%) volt.

Az előre meghatározott elsődleges időközi elemzéskor (legalább 6,2 hónapos utókövetés 24,4 hónapos középértékkel) a vizsgálat a DFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a nivolumabra randomizált betegeknél a placebohoz képest. A vizsgálóorvos által meghatározott DFS középértéke 22,41 hónap (95%-os CI: 16,62; 34,00) volt a nivolumab, illetve 11,04 hónap (95%-os CI: 8,34; 14,32) a placebo esetében, HR: 0,69 (96,4%-os CI: 0,56; 0,86; p-érték: $< 0,0003$). A DFS elsődleges elemzése magába foglalta az új daganatellenes kezelés cenzorálását is. Az új daganatellenes kezelés cenzorált, illetve nem cenzorált DFS-eredményei konzisztensek voltak. A DFS egy aktualizált leíró elemzése során, amelyben az utánkövetési idő minimum 14 hónap volt 32,2 hónapos középértékkel, a DFS javulását igazolták. Ennek a leíró másodlagos elemzésnek a hatásossági eredményeit a 40. táblázat és a 27. ábra mutatja be.

40. táblázat: Hatásossági eredmények (CA209577)

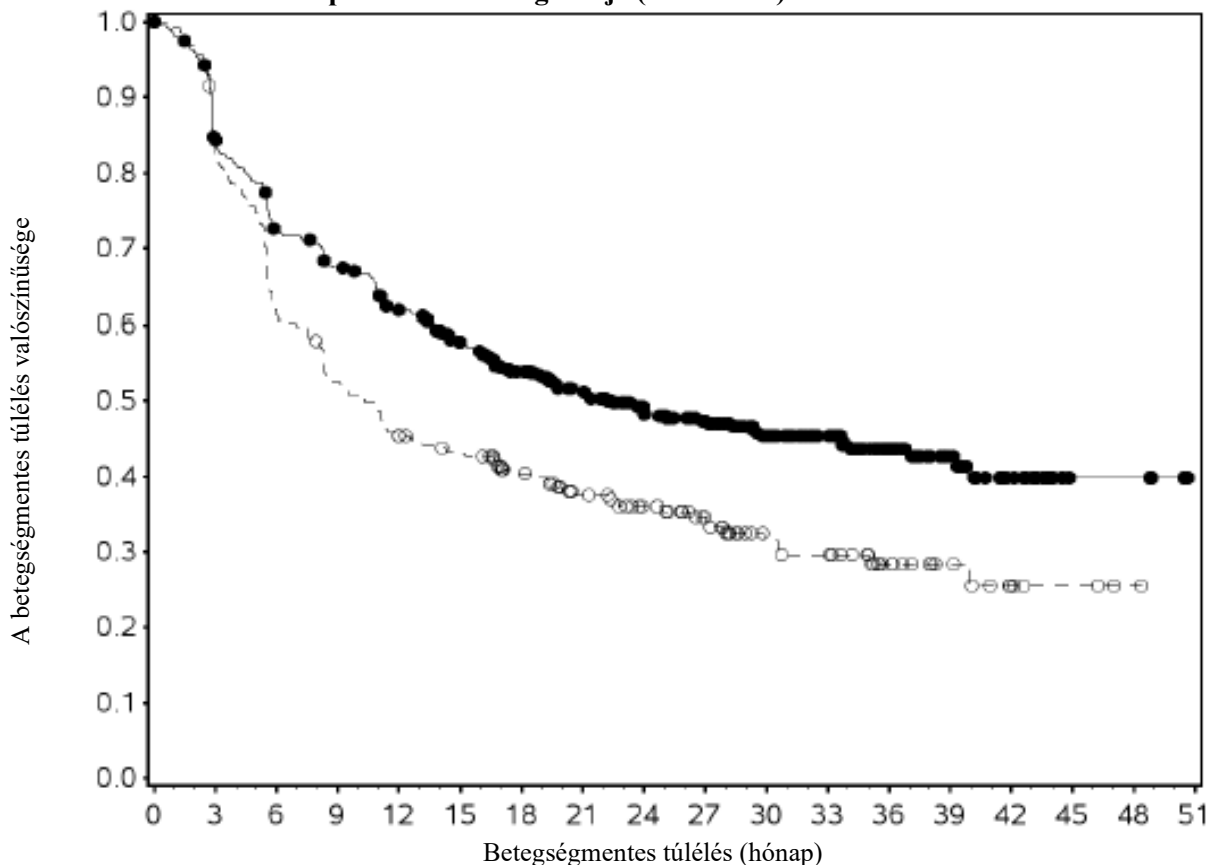
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Betegségmentes túlélés^a legalább 14 hónapos követés esetén^c		
Események (%)	268 (50)	171(65)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95%-os CI) (hónap)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Arány (95%-os CI) a 6. hónapban	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Arány (95%-os CI) a 24. hónapnál	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Minden randomizált beteg alapján.

^b Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Leíró elemzés a 2021. február 18-áig lezárt adatok alapján.

27. ábra: A DFS Kaplan–Meier-féle görbéje (CA209577)



A kockázatnak kitett betegek száma

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 (események: 268/532), medián és 95%-os CI: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (események: 171/262), medián és 95%-os CI: 10,35 (8,31; 13,93)

A 2021. február 18-án lezárt adatok alapján, legalább 14 hónapos utánkövetés

A DFS-előny szövettantól és PD-L1-expressziótól függetlenül megfigyelhető.

A gyomor, a gastroesophagealis junctió vagy a nyelőcső adenocarcinómája

A kemoterápiával kombinált kéthetente 240 mg vagy háromhetente 360 mg nivolumab (a nivolumab dózisát és ütemezését az alkalmazott kemoterápiás sémától függően választották ki, lásd alább) biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálatban (CA209649) értékelték. A vizsgálatba olyan felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeket vontak be, akik korábban nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus gyomor-, gastro-oesophagealis junctio- (GEJ) vagy nyelőcső-adenocarcinómában szenvedtek, előzőleg nem részesültek szisztémás kezelésben (beleértve a HER2-gátlókat is), és az ECOG-teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt. A betegeket a tumorsejt PD-L1-státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba, és a tumorsejt PD-L1-expresszióját a PD-L1 IHC 28-8 pharmDx teszt segítségével határozták meg. A betegek tumor PD-L1-státuszának CPS segítségével történő retrospektív újraértékelését a randomizáláshoz használt PD-L1-festett tumorminták felhasználásával végezték el. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek ismert HER2-positív daganata volt, akiknek ECOG-teljesítménypontszámának kiindulási értéke ≥ 2 volt, akiknél nem kezelt központi idegrendszeri metasztázis vagy aktív, ismert vagy feltételezett autoimmun betegségük volt, illetve egészségi állapotuk szisztémás immunszuppressziót igényelt. Összesen 643 meghatározatlan HER2-státuszú beteget (a vizsgált populáció 40,3%-a) vontak be a vizsgálatba. A randomizálást a tumorsejt PD-L1-státusza ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ vagy meghatározatlan), a régió (Ázsia vs.

Amerikai Egyesült Államok vs. a világ többi része), az ECOG-teljesítménystatusz (0 vs. 1) és a kemoterápiás kezelés szerint rétegezték. A kemoterápia FOLFOX (fluorouracil, leukovorin és oxaliplatin) vagy CapeOX (kapecitabin és oxaliplatin) volt.

Összesen 1581 beteget randomizáltak kemoterápiával kombinált nivolumab-kezelésre vagy kemoterápiás kezelésre. Közülük 955 beteg PD-L1 CPS-értéke ≥ 5 volt; 473 beteg a nivolumab és kemoterápia karban, 482 beteg pedig a kemoterápiás karban vett részt. A nivolumab plusz kemoterápiás karban a betegek 240 mg nivolumabot kaptak intravénás infúzióban 30 perc alatt, kéthetente FOLFOX rezsimmel (85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin és 400 mg/m² fluorouracil intravénásan az 1. napon és 1200 mg/m² fluorouracil intravénásan folyamatos infúzióban napi 24 órán keresztül vagy a helyi standard gyakorlat szerint az 1. és 2. napon) kombinálva, vagy 360 mg nivolumabot intravénás infúzióban 30 perc alatt, CapeOX rezsimmel (130 mg/m² oxaliplatin intravénásan az 1. napon és 1000 mg/m² kapecitabin szájon át alkalmazva naponta kétszer az 1–14. napon) kombinálva 3 hetente. A kezelést a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy csak a nivolumab esetében legfeljebb 24 hónapig folytatták. Azoknál a betegeknél, akik nivolumabot és kemoterápiát kaptak, és akiknél a kemoterápiát abbahagyták, a nivolumab-monoterápiát kéthetente 240 mg, háromhetente 360 mg vagy négyhetente 480 mg dózisban a kezelés megkezdését követő 24 hónapig alkalmazhatták. A tumorértékelésekre hathetente került sor a 48. hétig, majd ezt követően 12 hetente.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési csoportokban. A PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél a medián életkor 62 év volt (tartomány: 18–90), 11%-uk ≥ 75 éves, 71%-uk férfi, 25%-uk ázsiai és 69%-uk fehérbőrű volt. A kiindulási ECOG-teljesítménystatusz 0 (42%) vagy 1 (58%) volt. A tumor lokalizációja a gyomor (70%), a GEJ (18%) és a nyelőcső (12%) volt.

Az elsődleges hatásossági mérőszámok a PFS (BICR alapján) és az OS voltak a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél, a PD-L1 IHC 28-8 pharmDX alapján. Az előre meghatározott hierarchikus tesztelés szerinti másodlagos végpont az OS volt a PD-L1 CPS ≥ 1 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében; a további végpontok közé tartozott az ORR (BICR) a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató és az összes randomizált beteg esetében. Az előre meghatározott elsődleges elemzés során, legalább 12,1 hónapos utánkövetési idővel, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS tekintetében a PD-L1 CPS ≥ 5 -t mutató betegeknél. A medián OS 14,4 hónap volt (95%-os CI: 13,1; 16,2) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 11,1 hónap (95%-os CI: 10,0; 12,1) a kemoterápia esetében (HR = 0,71; 98,4%-os CI: 0,59; 0,86; p-érték <0,0001). A medián PFS 7,69 hónap volt (95% CI: 7,03; 9,17) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 6,05 hónap (95%-os CI: 5,55; 6,90) a kemoterápia esetében (HR = 0,68; 98%-os CI: 0,56; 0,81; p-érték <0,0001). Az ORR 60% volt (95%-os CI: 55; 65) a kemoterápiával kombinált nivolumab esetében, illetve 45% (95%-os CI: 40; 50) a kemoterápia esetében.

A legalább 19,4 hónapos utánkövetési idővel végzett aktualizált leíró elemzés során az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzés eredményeivel. A hatásossági eredményeket a 41. táblázat, valamint a 28. és 29. ábra mutatja be.

41. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap ^a		
Teljes túlélés		
Események	344 (73%)	397 (82%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b		0,69 (0,60; 0,81)
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + kemoterápia (n = 473)	kemoterápia (n = 482)
Progressziómentes túlélés^d		
Események	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Relatív hazard (95%-os CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Arány (95%-os CI) a 12. hónapban	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Objektív válaszadási arány, n^{d,e}		
(95%-os CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Teljes válasz	12,2%	6,7%
Részleges válasz	47,9%	38,5%
A válaszreakció időtartama^{d,e}		
Medián (95%-os CI) (hónap) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Leíró elemzés az adatbáziszárás időpontjában: 2021. jan. 04.

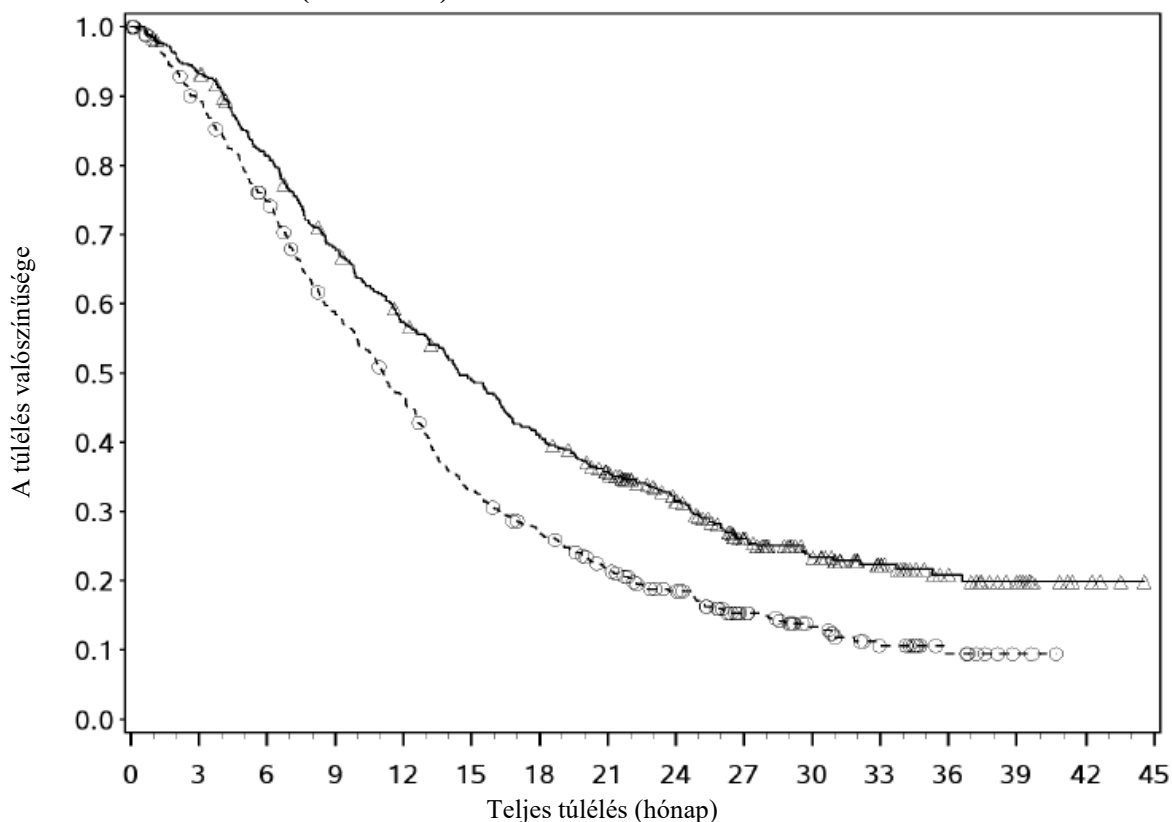
^b Stratifikált hosszú Cox-féle arányos hazard modell alapján.

^c Kaplan–Meier-becslés.

^d BICR által megerősítve.

^e A kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező betegek alapján.

28. ábra: Az OS Kaplan-Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A veszélyeztetett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

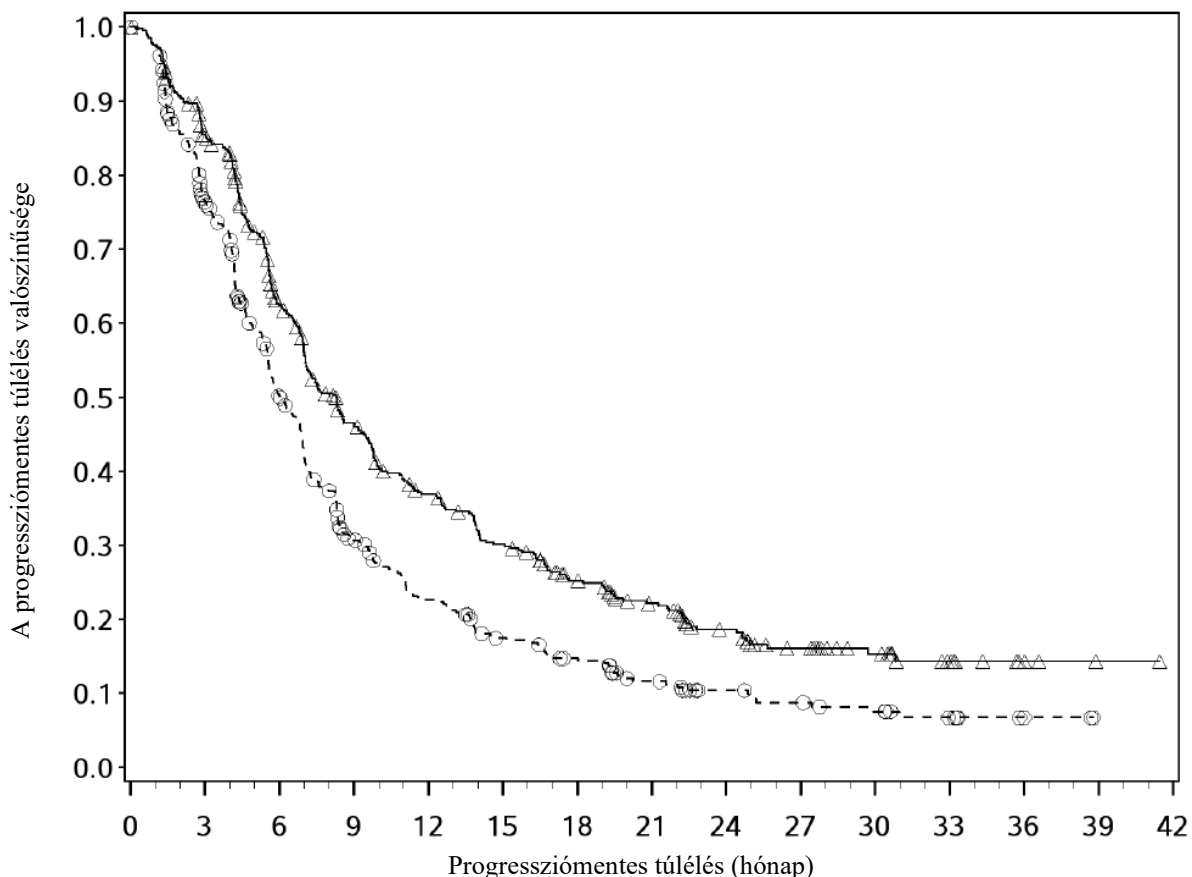
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + kemoterápia (események: 344/473), medián és 95%-os CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

29. ábra: Az PFS Kaplan–Meier-görbéi a PD-L1 CPS ≥ 5 pontszámmal rendelkező betegek esetében (CA209649)



A kockázatnak kitett betegek száma

Nivolumab + kemoterápia

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

Kemoterápia

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

—△— Nivolumab + kemoterápia (események: 342/473), medián és 95%-os CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Kemoterápia (események: 397/482), medián és 95%-os CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimális utánkövetési idő 19,4 hónap

Gyermekek és serdülők

Nyílt, I/II. fázisú vizsgálat (CA209070)

A CA209070 vizsgálat egy nyílt, egykaros, dózismegerősítő és dóziskiterjesztő, I/II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a nivolumabot monoterápiában és ipilimumabbal kombinációban alkalmazták olyan gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt betegeknek, akik kiújult vagy refrakter, szolid vagy hematológiai daganatos betegségben (beleértve a neuroblastomát, osteosarcomát, rhabdomyosarcomát, Ewing-sarcomát, előrehaladott melanomát, cHL-t és non-Hodgkin limfómát (NHL)) szenvedtek. A 126 kezelt beteg közül 97 volt 12 hónapos és < 18 éves kor közötti gyermek és serdülőkorú beteg. A 97 gyermek- és serdülőkorú beteg közül 64 nivolumab-monoterápiában részesült (kéthetente 3 mg/ttkg dózist alkalmaztak intravénásan 60 perc alatt), 33 pedig ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelésben részesült (60 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg nivolumab, 90 perc alatt intravénásan alkalmazott 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinálva, minden 3. héten az első 4 dózis alkalmával, majd 3 mg/ttkg nivolumab monoterápiában kéthetente). A betegek vagy nivolumabot kaptak monoterápiaként, medián 2 dózisban (tartomány: 1, 89), vagy nivolumabot ipilimumabbal kombinálva, medián 2 dózisban (tartomány: 1, 24). A fő elsődleges végpontok a biztonságosság, a tolerálhatóság és a daganatellenes aktivitás voltak, amelyet a leíró ORR és OS alapján értékelték.

A nivolumab-monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg közül 60 beteg volt értékelhető a válasz tekintetében (melanoma n = 1, szolid tumorok n = 47 és hematológiai tumorok n = 12). A 48, a válasz tekintetében értékelhető melanómában vagy szolid tumorban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegnél nem észleltek objektív választ. A 12, a válasz tekintetében értékelhető hematológiai tumorban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegnél az ORR 25,0% (95%-os CI: 5,5; 57,2) volt, beleértve 1 teljes választ cHL esetében és 2 részleges választ, egyet cHL és egyet NHL esetében. A nivolumab-monoterápiával kezelt 64 gyermek és serdülőkorú beteg leíró elemzéseiben a medián OS 6,67 hónap (95%-os CI: 5,98; NA) volt a melanomás, illetve 6,14 hónap (95%-os CI: 5,39; 24,67) volt a szolid tumoros betegek esetében, valamint a medián OS-t nem érték el a hematológiai tumoros betegek esetében.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt 30, a válasz tekintetében értékelhető gyermek és serdülőkorú betegnél (csak melanomától eltérő szolid tumorok) nem észleltek objektív választ. Az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt 33 gyermek és serdülőkorú beteg esetében egy leíró elemzés során az OS mediánja 8,25 hónap (95%-os CI: 5,45; 16,95) volt.

Nyílt, Ib/II. fázisú vizsgálat (CA209908)

A CA209908 vizsgálat egy nyílt, szekvenciális karos, Ib/II. fázisú klinikai vizsgálat volt, amely a nivolumab monoterápiát és az ipilimumabbal kombinált nivolumabot értékelte gyermek- és fiatal felnőttkorú, nagy malignitású primer központi idegrendszeri rosszindulatú daganatos, így diffúz intrinsic, a hídban elhelyezkedő (pontine) gliómában (DIPG), a nagy malignitású gliómában, medulloblastomában, ependymomában és a nagy malignitású központi idegrendszeri rosszindulatú daganatok egyéb visszatérő altípusaiban (pl. pineoblastoma, atípusos teratoid/rhabdoid tumor és embrionális központi idegrendszeri tumorok) szenvedő betegeknél. A vizsgálatba bevont 151 gyermekgyógyászati betegből (≥ 6 hónapos és < 18 éves életkor között) közül 77-et nivolumab-monoterápiával (3 mg/ttkg kéthetente), 74-et pedig ipilimumabbal kombinált nivolumabbal (3 mg/ttkg nivolumab majd 1 mg/ttkg ipilimumab, háromhetente 4 dózisban, majd nivolumab-monoterápia 3 mg/ttkg kéthetente) kezelték. Az elsődleges hatásossági végpontok a DIPG-kohorszban az OS, az összes többi tumortípus esetében pedig a RANO-kritériumok alapján a vizsgáló által értékelt PFS voltak. A DIPG-kohorszban a nivolumab-monoterápiával kezelt betegeknél a medián OS 10,97 hónap (80%-os CI: 9,92; 12,16), az ipilimumabbal kombinált nivolumab terápiával kezelt betegeknél pedig 10,50 hónap (80%-os CI: 9,10; 12,32) volt. Az összes többi vizsgált gyermekkori központi idegrendszeri tumortípus esetében a medián PFS 1,23 és 2,35 hónap között volt a nivolumab monoterápiával kezelt betegeknél, és 1,45 és 3,09 hónap között az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal kezelt betegeknél. A vizsgálatban nem észleltek objektív terápiás válaszarányt, kivéve egy nivolumab-monoterápiával kezelt ependymomás beteget, akinél részleges terápiás választ észleltek. A CA209908 vizsgálatban megfigyelt OS, PFS és ORR eredmények nem utalnak klinikailag jelentős előnyre az ezen betegpopulációkban elvárhatóhoz képest.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetében minden korosztálynál halasztást engedélyez a nivolumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a malignus nyirokszöveti neoplasmák kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Biztonságosság és hatásosság időseknél

Nem számoltak be az idős (≥ 65 éves) és fiatalabb betegek (< 65 éves) között mutatkozó, a biztonságosságra vagy a hatásosságra vonatkozó általános különbségekről. A 75 éves vagy annál idősebb fej-nyaki laphámsejtes carcinómában és adjuváns kezelésben részesülő, melanómában és adjuváns kezelésben részesülő, OC-ben vagy GEJC-ben szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. A 65 éves vagy annál idősebb, cHL-ban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni. Malignus pleuralis mesotheliomában szenvedő betegektől származó adatok alapján a súlyos mellékhatások aránya és a mellékhatások miatti kezelésképtelenségi arány magasabb volt a 75 éves vagy annál idősebb betegeknél (sorrendben 68%, illetve 35%), az összes olyan beteggel összehasonlítva, aki nivolumab és ipilimumab kombinációt kaptak (sorrendben 54%, illetve 28%).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nivolumab-monoterápia

A nivolumab farmakokinetikai tulajdonságai a 0,1–10 mg/ttkg-os dózistartományban lineárisak. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a clearance (CL) geometriai átlaga, a terminális felezési idő és a dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos expozíció a minden 2. héten adott 3 mg/ttkg nivolumab mellett sorrendben 7,9 ml/óra, 25,0 nap és 86,6 µg/ml volt.

A nivolumab clearance-e körülbelül 32%-kal alacsonyabb volt cHL-ben, mint a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél. Az adjuváns kezelésben részesülő, melanómában szenvedő betegeknél a nivolumab kiindulási clearance-e körülbelül 40%-kal, a dinamikus egyensúlyi állapotban mért clearance pedig körülbelül 20%-kal volt alacsonyabb, mint előrehaladott melanoma esetén. A rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján ez a clearance-csökkenés klinikailag nem volt jelentős.

A nivolumab metabolikus útvonalát nem jellemezték. A nivolumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-okkal azonos módon várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab

Amikor a 3 mg/ttkg ipilimumabbal 1 mg/ttkg nivolumabot kombinációban alkalmazták, a nivolumab clearance-e 29%-kal, az ipilimumab clearance-e pedig 9%-kal emelkedett, amely változást nem tekintettek klinikailag relevánsnak. Amikor az 1 mg/ttkg ipilimumabbal kombinált 3 mg/ttkg nivolumabot alkalmazták, a nivolumab clearance-e 1%-kal emelkedett, az ipilimumab clearance-e pedig 1,5%-kal csökkent, amelyeket nem tekintettek klinikailag relevánsnak.

Az ipilimumabbal kombinált alkalmazás esetén a nivolumab clearance-e 20%-kal emelkedett nivolumab-ellenes antitestek jelenlétében, és az ipilimumab clearance-e 5,7%-kal emelkedett az ipilimumab-ellenes antitestek jelenlétében. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A 6 hetente 1 mg/ttkg ipilimumabbal és 2 ciklus kemoterápiával kombinált, minden 3. héten adott 360 mg nivolumab alkalmazásakor a nivolumab clearance-e kb. 10%-kal csökkent, az ipilimumab clearance-e pedig kb. 22%-kal nőtt; ezeket az eredményeket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai analízis arra utalt, hogy az életkor, a nem, a rassz, a szolid tumor típusa, a daganat mérete és a májkárosodás alapján nincs különbség a nivolumab clearance-ében. Bár az ECOG-státusz, a kiindulási glomerulus filtrációs ráta (GFR), az albumin, a testtömeg és az enyhe májkárosodás hatással volt a nivolumab clearance-ére, ez a hatás nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

A nivolumab-monoterápia esetében a nivolumab expozíció az ajánlott dózisban 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél várhatóan hasonló lesz, mint a felnőtt betegeknél. Az 50 kg-nál kisebb testtömegű, 12 éves és annál idősebb serdülőknél testtömegalapú adagolás javasolt.

Az ipilimumabbal kombinált nivolumab esetében a nivolumab és az ipilimumab expozíciója az ajánlott dózisban 12 éves és annál idősebb serdülőknél várhatóan hasonló lesz, mint a felnőtt betegeknél.

Vesekárosodás

A vesekárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe (GFR < 90 és ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), közepes fokú (GFR < 60 és ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) vagy súlyos (GFR < 30 és ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2)

vesekárosodásban szenvedő betegeknel értékelték, és hasonlították össze ép vesefunkcióval rendelkező betegekével (GFR \geq 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban és az ép veseműködésű betegeknel nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott ahhoz, hogy erre a populációra vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásnak a nivolumab clearance-ére gyakorolt hatását egy populációs farmakokinetikai analízisben enyhe (összibilirubin 1,0–1,5-ször a normálérték felső határa vagy a GOT > a normálérték felső határa, a National Cancer Institute hepaticus dysfunctio kritériumai felhasználásával definiálva; n = 92) mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknel értékelték, és hasonlították össze ép májfunkcióval rendelkező betegekével (összibilirubin és GOT \leq a normálérték felső határa; n = 804). Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő és az ép májműködésű betegeknel nem találtak klinikailag jelentős különbséget a nivolumab clearance-ében. A nivolumabot közepesen súlyos fokú (összibilirubin > 1,5–3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (összibilirubin > 3-szor a normálérték felső határa és bármilyen GOT) betegeknel nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vemhesség murin modelljeiben kimutatták, hogy a PD-L1 szignalizáció blokádjá szétrombolja a magzattal szembeni toleranciát, és így növeli a magzati veszteséget. A nivolumab prenatális és posztnatális fejlődésre gyakorolt hatásait majmokban értékelték, a nivolumabot az organogenesisnek az első trimeszterben történő megjelenésétől az ellésig hetente kétszer kapták, (az AUC alapján) a 3 mg/ttkg-os klinikai dózis mellett megfigyeltnél vagy 8-szor vagy 35-ször magasabb expozíciós szinten. A magzati veszteség és a megnövekedett neonatális mortalitás dóziszfüggő emelkedését észlelték a harmadik trimeszter elején.

A nivolumabbal kezelt nőtények megmaradó utódai a vemhesség tervezett befejeződéséig életben maradtak, a kezeléssel összefüggő klinikai tünetek, a normális fejlődéstől való eltérések, a szervtömegekre gyakorolt hatások, valamint szemmel látható és mikroszkopikus patológiai elváltozások nélkül. A növekedési indexek eredményei, valamint a teratogén, viselkedés neurológiai, immunológiai és klinikai patológiai paraméterek a teljes 6 hónapos posztnatális periódus alatt a kontroll-csoportnál észleltekhöz hasonlóak voltak. Ugyanakkor hatásmechanizmusa alapján a magzati nivolumab-expozíció növelheti az immunrendszeri eredetű betegségek kialakulásának kockázatát, vagy megváltoztatja a normális immunválaszt, és a PD-1-kiütött egereknél immunrendszeri eredetű betegségekről számoltak be.

Nivolumabbal fertilitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát-dihidrát
nátrium-klorid
mannit (E421)
pentetasav (dietilénetriamin-pentaecetsav)
poliszorbát 80 (E433)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
sósav (a pH beállításához)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az OPDIVO-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt infundálni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Az infúzió elkészítése után

A kémiai és fizikai stabilitást a következőképpen állapították meg az elkészítés idejétől számítva (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2 °C és 8 °C között, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten (≤ 25 °C), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os), nátrium-klorid-oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os), glükózoldatos injekcióval hígítva	7 nap	8 óra (az összesen 7 napos tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni az alkalmazott oldószertől függetlenül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben nem lehet hosszabb mint 7 nap 2 °C és 8 °C között tárolva vagy 8 óra (az összesen 7 napos tárolásból) szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolva. Az infúzió elkészítése során gondoskodni kell az aseptikus körülmények betartásáról (lásd 6.6 pont).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

Az infúzió elkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy sötétkék, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

10 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy szürke, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 10 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

12 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy szürke, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 25 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

24 ml koncentrátum egy dugóval (bevont butil gumi) és egy matt-piros, lepattintható kupakkal (alumínium) lezárt, 25 ml-es injekciós üvegben (I. típusú üveg). 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

Elkészítés és alkalmazás

A dózis kiszámítása:

Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg OPDIVO koncentrátum kell.

Nivolumab-monoterápia

A javallattól függően a felnőtt beteg számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől (lásd 4.2 pont).

Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés) serdülőknél. A 12 éves vagy annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülők számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg. A 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülők esetében az előírt dózist mg/ttkg-ban adják meg. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani.

- A teljes nivolumab-dózis mg-ban = a beteg ttkg-ban mért testtömege × a rendelt dózis mg/ttkg-ban.
- A dózis elkészítéséhez szükséges OPDIVO-koncentrátum térfogata (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (a OPDIVO-koncentrátum hatáserőssége 10 mg/ml).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis mg/ttkg-ban van megadva. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani (lásd fent).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab malignus pleuralis mesotheliomában

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab OSCC-ben

A beteg számára előírt dózis adható a testtömeg alapján (3 mg/ttkg), de a testtömegtől függetlenül is, ami 360 mg.

Kemoterápiával kombinált nivolumab reszekálható NSCLC-ben

A beteg számára előírt dózis 360 mg, testtömegtől függetlenül.

Kemoterápiával kombinált nivolumab OSCC-ben

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinált nivolumab a gyomor, a GEJ vagy a nyelőcső adenocarcinómája esetén

A beteg számára előírt dózis 360 mg vagy 240 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A beteg számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg nivolumab, függetlenül a testtömegtől.

Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítésekor gondoskodjon a készítmény aszeptikus kezeléséről.

Az OPDIVO-t intravénásan lehet alkalmazni:

- vagy hígítás nélkül, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- hígítás után az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml – 10 mg/ml közé kell esnie.
 - az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 4 ml-t testtömeg kilogrammonként.

Az OPDIVO-koncentrátum a következőkkel hígítható:

- nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) injekciós oldat vagy
- glükóz 50 mg/ml (5%-os) injekciós oldat.

1. LÉPÉS

- Nézze meg az OPDIVO-koncentrátumot, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az OPDIVO-koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző - fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi OPDIVO-koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üveg palackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az OPDIVO-infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO-infúziót intravénásan, 30 vagy 60 perc alatt adja be a dózistól függően.

Az OPDIVO-infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelékkel használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelékkel és egy beépített steril, pirogén-mentes, alacsony protein-kötő infúziós filtert (pórusméret 0,2–1,2 µm).

Az OPDIVO-infúzió kompatibilis: PVC és poliolefin tartályokkal, üveg palackokkal, PVC infúziós szerelékkel, valamint 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab-dózis beadása után mossa át az infúziós szerelékkel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz oldatos injekcióval.

Megsemmisítés:

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. június 19.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol az OPDIVO forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan

felírja és alkalmazza az OPDIVO-t hozzáférjen, illetve megkapja a Betegeknek szóló információs kártyát.

- A **Betegkártya** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell, tartalmazza:
- Az OPDIVO-val történő kezelés fokozhatja az alábbiak kialakulásának kockázatát:
 - immunrendszeri eredetű pneumonitis,
 - immunrendszeri eredetű colitis,
 - immunrendszeri eredetű hepatitis
 - immunrendszeri eredetű nephritis és veseműködési zavar,
 - immunrendszeri eredetű endokrin betegségek,
 - immunrendszeri eredetű bőrreakciók,
 - egyéb immunrendszeri eredetű mellékhatások.
- A biztonságossági aggályok jelei és tünetei és hogy mikor kell az egészségügyi szakember segítségét kérni.
- Az OPDIVO-t felíró orvos elérhetősége.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Határidő
1. Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): Az ipilimumabbal kombinált nivolumab-kezelés során az ipilimumabnak a hatásosságra és toxicitásra gyakorolt hatásának további tisztázása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatot kell végeznie, az ipilimumabbal kombinált nivolumab-terápia hatásosságát és toxicitását összehasonlítva a nivolumab-monoterápiával előzőleg nem kezelt, intermedier/rossz prognózisú előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegeken, a megfelelő PD-L1-expressziós szinteken. Ezt a vizsgálatot egy elfogadott protokoll szerint kell elvégezni.	2024. október 31.
2. Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): A nivolumabnak a nyelőcső vagy a gastroesophagealis junkció daganatában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésében való hatékonyságának további jellemzése érdekében a MAH-nak be kell nyújtania a III. fázisú CA209577 vizsgálat második időközi elemzéséből származó OS-adatokat és a végleges OS-elemzést.	2024. szeptember 30.
3. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (<i>post-authorisation efficacy study</i> , PAES): A nivolumab hatásosságának további jellemzése érdekében a nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőttek neoadjuváns kezelésére a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CA209816 III. fázisú vizsgálat végleges OS-elemzéséből származó OS-adatokat.	2025. június 30-ig

<p>4. Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): A nivolumabnak az izominvazív urothelialis carcinomában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésében való hatásosságának további jellemzése érdekében a MAH-nak be kell nyújtania a III. fázisú CA209274 vizsgálat második IA elemzéséből származó OS-adatokat és a végleges OS-elemzést a $\geq 1\%$-os PD-L1-expressziót mutató betegpopulációban.</p>	<p>2017. december 31.</p>
<p>5. Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): A nivolumabnak a IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő felnőtt és 12 éves vagy annál idősebb serdülő betegek adjuváns kezelésében való hatásosságának további jellemzése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a CA20976K III. fázisú vizsgálat első időközi OS-elemzéséből származó OS-adatokat.</p>	<p>2029. március 31.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.

40 mg nivolumab 4 ml-ben, injekciós üvegenként.

100 mg nivolumab 10 ml-es injekciós üvegenként.

120 mg nivolumab 12 ml-es injekciós üvegenként.

240 mg nivolumab 24 ml-ben, injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

40 mg/4 ml

100 mg/10 ml

120 mg/12 ml

240 mg/24 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/001 40 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/002 100 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/003 240 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/004 120 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

OPDIVO 10 mg/ml steril koncentrátum
nivolumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.
120 mg nivolumab 12 ml-ben, injekciós üvegenként.
240 mg nivolumab 24 ml-ben, injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Steril koncentrátum

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1014/003 240 mg-os injekciós üveg

EU/1/15/1014/004 120 mg-os injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

OPDIVO 10 mg/ml steril koncentrátum
nivolumab
iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

OPDIVO 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz nivolumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a Betegeknak szóló információs kártyát a kezelés alatt mindig magánál tartsa.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az OPDIVO, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az OPDIVO egy olyan gyógyszer, amelyet

- előrehaladott melanóma (a bőrrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél,
- melanoma teljes reszekció után felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél (a műtét utáni kezelést adjuváns terápiának nevezik),
- előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- nem kissejtes tüdőrák (a tüdőrák egyik típusa) reszekció előtti kezelése felnőtteknél (a műtét előtti kezelést neoadjuváns terápiának nevezik)
- rosszindulatú mellhártyadaganat (mezotelióma) (a mellhártyát érintő rák egyik fajtája) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott vesesejtes karcinóma (előrehaladott veserák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- korábbi kezeléseket, köztük autológ őssejtátültetés (az Ön saját vérből származó sejteinek beültetése) után kiújuló vagy azokra nem reagáló klasszikus Hodgkin-limfóma kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a fej és a nyak előrehaladott rákos daganatainak kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott uroteliális karcinóma (a húgyhólyag és a húgyutak rákos daganata) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- uroteliális karcinóma kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, a daganat teljes eltávolítása után,
- előrehaladott kolorektális rák (vastagbélrák, végbélrák) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére alkalmaznak felnőtteknél,
- a nyelőcső- vagy a gyomor–nyelőcső-összeköttetés-daganat patológiai maradványbetegségének kezelésére alkalmaznak a kemoradiológiai kezelést követő műtét után felnőtteknél,
- a gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómája (gyomor- vagy nyelőcsőrák) felnőtteknél.

A benne lévő hatóanyag a nivolumab, amely egy monoklonális ellenanyag, egy olyan fehérje típus, amelynek feladata, hogy felismerje és kapcsolódjon egy, a szervezetben lévő specifikus vegyülethez, mint célponthoz.

A nivolumab kötődik a programozott sejthalál-1-receptor (PD-1) elnevezésű célpont fehérjéhez, ami le tudja állítani a T-sejtek működését (ez a fehérvérsejteknek egy olyan típusa, amely az immunrendszernek, a szervezet természetes védekezőmechanizmusának a részét képezi). A PD-1-hez történő kötődésével a nivolumab blokkolja annak működését, és megakadályozza, hogy az leállítsa az Ön T-sejtjeit. Ez segít fokozni a melanómasejtek, a tüdőráksejtek, a veseráksejtek, a nyirokráksejtek, a fej és a nyak rákos sejtjei, a húgyhólyag, a vastagbél, a végbél, a gyomor, a nyelőcső vagy a gyomor–nyelőcső-összeköttetés rákos sejtjei elleni aktivitásukat.

Az OPDIVO más rákellenes gyógyszerekkel kombinációban is alkalmazható. Fontos, hogy ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját is olvassa el. Ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az OPDIVO alkalmazása előtt

Nem kaphat OPDIVO-t

- ha **allergiás** a nivolumabra vagy a gyógyszer 6. pontban, a „A csomagolás tartalma és egyéb információk” alatt felsorolt egyéb összetevőjére. **Beszéljen kezelőorvosával**, ha nem biztos ebben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az OPDIVO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel az az alábbiakat okozhatja:

- **Szívproblémák**, például a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, szívritmuszavar.
- **Tüdőbetegségek**, mint például légzési nehézség vagy köhögés. Ezek a tüdő gyulladásának tünetei lehetnek (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség).
- **Hasmenés** (vizes, laza vagy puha széklet) vagy a **beleik gyulladásának** (kolitisz) bármilyen tünete, mint például a hasi fájdalom és a nyákos vagy véres széklet.
- **Májgyulladás (hepatitisz)**. A májgyulladás okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros májfunctiók vizsgálati eredmények, a szem vagy a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság), a jobb oldalon jelentkező hasi fájdalom vagy a fáradtság.
- **A vesék gyulladása vagy betegségei**. A jelek és tünetek közé tartozhatnak a kóros vesefunctiók vizsgálati eredmények vagy a csökkent vizeletmennyiség.
- **A hormontermelő mirigyek betegségei** (beleértve az agyalapi mirigyét, a pajzsmirigyét, a mellékpajzsmirigyét és a mellékveséket), amelyek befolyásolhatják ezen mirigyek működését. Ezeknek a mirigyeknek a nem megfelelő működéséből eredő jelek és tünetek közé tartozhat a kimerültség (túlzott fáradtság), testtömegváltozás vagy fejfájás, a vér kalciumszintjének csökkenése és látászavarok.
- **Cukorbetegség**, beleértve egy olyan súlyos, néha életveszélyes állapotot, amit a cukorbetegség (diabétesz) következtében termelődő sav vérben való megjelenése okoz (diabéteszes ketoacidózis). A tünetek közé tartozhat a szokásosnál nagyobb éhség- vagy szomjúságérzet, gyakoribb vizeletürítés, fogyás, fáradtságérzet vagy gondolkodási nehézség, édes vagy gyümölcsös szagú lehelet, édes vagy fémes íz a szájban, illetve a vizelet vagy az izzadság eltérő szaga, hányinger vagy hányás, gyomorfájdalom, valamint mély vagy gyors légzés.
- **A bőr gyulladása**, ami súlyos (toxicus epidermális nekrolízis és Stevens-Johnson-szindróma néven ismert) bőrreakciókhoz vezethet. A súlyos bőrreakciókra utaló jelek és tünetek közé tartozhat a bőrkiütés, a viszketés és a bőrhámlás (amely akár halálos is lehet).
- **Az izmok gyulladása**, mint például szívizomgyulladás (miokarditisz), izomgyulladás (miozitisz) valamint az izmok és ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis). A jelek és tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, izommerevség, izomgyengeség, mellkasi fájdalom vagy túlzott fáradtság.
- **Átültetett szerv kilökődése**.
- **Graft-versus-host betegség (ami akkor jelentkezhet, ha az átültetett szervben lévő bizonyos, az immunreakciókért felelős sejtek a befogadó szervezet saját sejtjeit támadják meg)**.
- **Hemofagocitózis limfocitózis**. Ez egy ritka betegség, amelynél az immunrendszer túl sok, egyébként normális, a fertőzések ellen fellépő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát

termel. A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrképzés, a nyirokcsomó-nagyobbodás, a légzési problémák, véraláfutások kialakulása iránti hajlam, továbbá veseelváltozások és szívproblémák.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha ezek közül a jelek és tünetek közül bármelyik jelentkezik vagy azok súlyosbodnak. **Ne próbálja meg a tüneteit saját maga más gyógyszerekkel kezelni.**

Kezelőorvosa

- a szövődmények megelőzése és a tünetei enyhítése érdekében más gyógyszereket adhat,
- kihagyhatja az OPDIVO következő adagját,
- vagy végleg leállíthatja az Ön OPDIVO-kezelését.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy ezek a jelek és tünetek **néha később jelentkeznek**, és lehet, hogy csak hetekkel vagy hónapokkal az utolsó adag beadása után alakulnak ki. A kezelés előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az általános egészségi állapotát. A kezelése alatt **vérvizsgálatok** is történnek majd Önnél.

Egyeztessen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnel az OPDIVO-t:

- ha egy **autoimmun betegsége** van (egy olyan betegség, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg),
- ha a **szemében van melanóma**,
- ha Önnek korábban ipilimumabot, egy másik, a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszert adtak, és a gyógyszertől **súlyos mellékhatásokat** észlelt,
- ha azt mondták Önnek, hogy **a rákos daganat áttért az agyára**,
- ha a kórelőzményében a **tüdő** bármilyen **gyulladás** szerepel,
- ha olyan **gyógyszereket szedett, amelyek elnyomják az immunrendszere működését.**

Az OPDIVO-kezelést követő, nem saját (allogén) őssejtátültetés szövődményei. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek és halált okozhatnak. Amennyiben allogén őssejtátültetésen esik át, egészségügyi szolgáltatója ellenőrizni fogja Önnél a szövődményekre utaló jeleket.

Gyermekek és serdülők

Az OPDIVO nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, kivéve a 12 éves és annál idősebb, melanómában szenvedő serdülőket.

Egyéb gyógyszerek és az OPDIVO

Mielőtt OPDIVO-t kap, mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amely elnyomja az immunrendszere működését, mint például a kortikoszteroidok, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják az OPDIVO hatását. Ugyanakkor, ha már kezelik az OPDIVO-val, lehet, hogy kezelőorvosa kortikoszteroidokat ad Önnek azoknak a lehetséges mellékhatásoknak a csökkentése érdekében, amelyek a kezelés alatt alakulhatnak ki Önnél, és ez nem fogja befolyásolni a gyógyszer hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. **Ne szedjen semmilyen más gyógyszert** a kezelés alatt úgy, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, ha terhességet tervez, vagy ha szoptat.

Ne alkalmazza az OPDIVO-t, ha terhes, csak akkor, ha kezelőorvosa kifejezetten azt mondja Önnek. Az OPDIVO terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de lehetséges, hogy a hatóanyag, a nivolumab károsíthatja a meg nem született gyermeket.

- Ha Ön fogamzóképes nő, akkor az OPDIVO-kezelés ideje alatt és az utolsó OPDIVO dózist követően legalább 5 hónapig **hatékony fogamzásgátlást** kell alkalmaznia.
- Amennyiben teherbe esik az OPDIVO alkalmazása alatt, **mondja el kezelőorvosának.**

Nem ismeretes, hogy az OPDIVO bejut-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. **Kérdezze meg kezelőorvosát**, hogy szoptathat-e az OPDIVO-kezelés alatt vagy azt követően.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OPDIVO vagy a ipilimumabbal kombinált OPDIVO kismértékben befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor ezen tevékenységek végzése közben mindaddig elővigyázatosság szükséges, amíg nem biztos abban, hogy az OPDIVO nem hat Önre hátrányosan.

Az OPDIVO nátriumot tartalmaz

Mondja el kezelőorvosának, ha alacsony nátriumtartalmú (kevés só-t tartalmazó) étrendet tart, mielőtt OPDIVO-t kap. A gyógyszer koncentrátuma milliliterenként 2,5 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotórésze) tartalmaz. Az OPDIVO 10 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-ben, 25 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-ben, 30 mg nátriumot tartalmaz 12 ml-ben, illetve 60 mg nátriumot tartalmaz 24 ml-ben injekciós üvegenként, amely sorrendben a felnőtteknek ajánlott, étkezéssel bevitt napi maximális nátrium mennyiség 0,5%-ának, 1,25%-ának, 1,5%-ának és 3%-ának felel meg.

A beteg tájékoztató füzeteit megtalálja a Betegeknél szóló információs kártyán is, amit kezelőorvosa átad Önnek. Fontos, hogy a Betegeknél szóló információs kártyát mindig magánál tartsa és mutassa meg partnerének vagy gondozójának.

3. Hogyan kell az OPDIVO-t alkalmazni?

Mennyi OPDIVO-t adnak be?

Amikor az OPDIVO-t önmagában alkalmazzák, a javasolt adag az indikációtól függően vagy 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten.

Amikor az OPDIVO-t önmagában alkalmazzák a bőrrák kezelésére 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél, az ajánlott adag 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten. 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülők esetében az ajánlott adag 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 2. héten, vagy 6 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 4. héten.

A bőrrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb serdülőknél az OPDIVO ajánlott adagja 1 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten, felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülőknél, illetve 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 2. héten, vagy 6 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként minden 4. héten, 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülőknél.

Az előrehaladott veserák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten, vagy 480 mg minden 4. héten.

Az előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja 3 mg nivolumab testtömeg-kilogrammonként az első 4 adag (kombinált fázis) alkalmával. A későbbiekben (egy hatóanyagos kezelési fázis) az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten.

A rosszindulatú mellhártyadaganat kezelésére ipilimumabbal kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja háromhetente 360 mg.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja kéthetente testtömegkilogrammonként 3 mg nivolumab vagy háromhetente 360 mg.

Amikor a kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák a nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 360 mg minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja kéthetente 240 mg vagy négyhetente 480 mg.

A gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére kemoterápiával kombinációban alkalmazva az OPDIVO ajánlott adagja háromhetente 360 mg vagy kéthetente 240 mg.

Amikor az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 360 mg minden 3. héten. 2 ciklus kemoterápiát követően az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban adják, az ajánlott OPDIVO adag 360 mg minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinációban alkalmazzák az előrehaladott veserák kezelésére, az OPDIVO ajánlott adagja 240 mg minden 2. héten vagy 480 mg minden 4. héten.

Az Ön adagjától függően az alkalmazás előtt megfelelő mennyiségű OPDIVO-t hígítanak fel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval vagy 50 mg/ml (5%-os) glükózoldatos injekcióval. A kellő adag eléréséhez egynél több, OPDIVO-t tartalmazó injekciós üvegre is szükség lehet.

Hogyan adják be az OPDIVO-t?

Az OPDIVO-kezelést egy tapasztalt orvos felügyelete alatt kórházban vagy rendelőben fogja megkapni.

Az OPDIVO-t cseppinfúzió formájában egy gyűjtőerébe (intravénásan) fogják beadni attól függően, hogy melyik adagot kapja, minden 2. héten vagy 4. héten, 30 vagy 60 perc alatt. Kezelőorvosa addig fogja folytatni az OPDIVO adását, amíg kedvező hatása van Önre, vagy amíg már nem tolerálja a kezelést.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák a bőr-, előrehaladott vese- vagy előrehaladott vastagbél- vagy végbélrák kezelésére, az első 4 adag (kombinált fázis) során háromhetente kap egy 30 perces infúziót. Ezt követően (egy hatóanyag kezelés fázis) attól függően, hogy melyik adagot kapja, kéthetente vagy négyhetente, 30 vagy 60 perces infúzióban kapja a gyógyszert.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák a rosszindulatú mellhártyadaganat kezelésére, Ön 30 perc alatt kap egy infúziót minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t ipilimumabbal kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, akkor az Önnek adott adagtól függően kettő- vagy háromhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor a kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák a nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns kezelésére, akkor Ön háromhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák az előrehaladott nyelőcsőrák kezelésére, akkor az Önnek adott adagtól függően kettő- vagy négyhetente 30 perces infúziót kap.

Amikor az OPDIVO-t kemoterápiával kombinációban alkalmazzák a gyomor, a gyomor–nyelőcső-összeköttetés vagy a nyelőcső előrehaladott adenokarcinómájának kezelésére, akkor az Ön által kapott dózistól függően háromhetente vagy kéthetente kap egy 30 perces infúziót.

Amikor az ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált OPDIVO-t alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák kezelésére, Ön 30 perc alatt kap egy infúziót minden 3. héten.

Amikor az OPDIVO-t kabozantinibbel kombinációban alkalmazzák, attól függően, hogy melyik adagot kapja, kettő- vagy négyhetente, 30 vagy 60 perces infúzióban kapja a gyógyszert.

Ha kimaradt egy adag OPDIVO

Nagyon fontos, hogy annak érdekében, hogy megkapja az OPDIVO-t, elmenjen a kezelésre minden megbeszélte időpontban. Ha kihagy egy tervezett időpontot, kérdezze meg kezelőorvosát, mikorra ütemezi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja az OPDIVO alkalmazását

Lehet, hogy a kezelés abbahagyása leállítja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba az OPDIVO-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte a kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a kezelésével vagy a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Amikor az OPDIVO-t más rákellenes gyógyszerrel kombinációban alkalmazzák, először az OPDIVO-t, és utána a másik gyógyszert adják be Önnek.

Kérjük, olvassa el a többi alkalmazott gyógyszer betegtájékoztatóját is, hogy megértse ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását. Ha kérdése van ezekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni ezeket Önnel, és elmagyarázza a kezelése kockázatait és előnyeit.

Ismerje meg a gyulladás fontos tüneteit. Az OPDIVO az Ön immunrendszerére hat, és a szervezete egyes részein gyulladást okozhat. A gyulladás súlyosan károsíthatja a szervezetét, és néhány gyulladással járó betegség életveszélyes lehet, és kezelést vagy az OPDIVO abbahagyását igényelheti.

Az alábbi mellékhatásokról számoltak be **az önmagában alkalmazott OPDIVO mellett:**

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések;
- A vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése.
- csökkent étvágy, magas vércukorszint (hiperglikémia)
- fejfájás
- légszomj (diszpnoé), köhögés
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, bőrviszketés;
- izom- és csontfájdalom (csont- és izomrendszeri fájdalom) és ízületi fájdalom (artralgia)
- fáradtság vagy gyengeség, láz

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a tüdő súlyos fertőzése (tüdőgyulladás), hörghurut;
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók, allergiás reakció (beleértve az életveszélyes allergiás reakciókat)
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg-növekedést képes okozni), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást képes okozni), pajzsmirigyduzzanat;

- kiszáradás, testtömegcsökkenés, alacsony vércukorszint (hipoglikémia)
- a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozó ideggyulladás, szédülés;
- homályos látás, száraz szem
- szapora pulzus, rendellenes szívritmus
- magas vérnyomás (hipertónia);
- a tüdők gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül;
- bélgyulladás (kolitisz), szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya-gyulladás (sztomatitisz), szájszárazság;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (vitiligo), száraz bőr, a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása
- ízületi gyulladás (arthritisz);
- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, ödéma (dagadás);

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizonyos fehérvérsejtek számának növekedése;
- krónikus betegségek, amelyek gyulladással járó sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofízitisz), cukorbetegség;
- emelkedett savszint a vérben (metabolikus acidózis);
- az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia), ideggyulladás, amit az idéz elő, hogy a szervezet saját magát támadja meg, és ez zsibbadást, gyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia);
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívizom gyulladása; a szívburok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek); a szívritmusnak vagy a szívverés ütemének megváltozása
- folyadék a tüdőben;
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), a gyomornyalkahártya gyulladása (gasztritisz);
- májgyulladás (hepatitisz), az epeutak elzáródása (kolesztázis)
- megvastagodott vörös foltok megjelenésével járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), az arc bőrbetegsége, ahol az orr és az orcák rendszerint vörösek (rozácea), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéséhez hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme), csalánkiütés (viszkető, dudoros bőrkiütés);
- izmok gyulladása, amely fájdalmat vagy merevséget okoz (reumás sokizom fájdalom, (polymyalgia rheumatica));

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő védőhártyák átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- nyirokcsomók gyulladását vagy megnagyobbodását okozó betegség (Kikuchi-féle limfadenitisz);
- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis), a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma), az idegrostokat védő ideghüvely mennyiségének csökkenése (demielinizáció), egy olyan betegség, amelyben az izmok gyengévé válnak és könnyen elfáradnak (miaszténiás szindróma), agyvelőgyulladás;
- az erek gyulladással járó betegsége;
- vékonybélfekély;
- a bőr súlyos és esetenként halálos kimenetelű hámlása (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson-szindróma);

- olyan betegség, amelynek során az immunrendszer a szervezetben folyadékokat, például könnyet és nyálat előállító mirigyeket támadja meg (Sjögren-szindróma), izomfájdalom, nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomgörcsök (rabdomiolízis);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás, a jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság nem határozható meg a rendelkezésre álló adatok alapján):

- egy olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitászindróma);
- beültetett, nem üreges szerv kilökődése;
- a daganatellenes kezelés után fellépő metabolikus szövődmények egy csoportja, amit a vér magas kálium- és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlíziszindróma);
- gyulladással járó rendellenesség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű), ami a szemet, a bőrt a dobhártyát, az agyat és a gerincvelőt érinti (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz)
- bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén megfigyelhető elváltozás, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus vagy egyéb lichen-betegség);

A következő mellékhatásokat a **más rákellenes gyógyszerekkel kombinált OPDIVO** alkalmazása során jelentették (a mellékhatások gyakorisága és súlyossága az alkalmazott rákellenes gyógyszerek kombinációjától függően változhat):

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- felső légúti fertőzések
- a vörösvértestek (amik az oxigént szállítják), a fehérvérsejtek (amik a fertőzések elleni küzdelemben játszanak fontos szerepet) vagy a vérlemezkék (a véralvadást segítő sejtek) számának csökkenése.
- alulműködő pajzsmirigy (ami fáradtságot és testtömeg növekedést okozhat), fokozottan működő pajzsmirigy (ami gyors szívverést, verejtékezést és fogyást okozhat)
- csökkent étvágy, testtömegcsökkenés, csökkent albumin vérszint, magas (hiperglikémia) vagy alacsony (hipoglikémia) vércukorszint;
- idegyulladás (ami a karok és az alsó végtagok zsibbadását, gyengeségét, bizsergését vagy égő fájdalmát okozza), fejfájás, szédülés, megváltozott ízérzékelés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- légszomj (diszpnoé), köhögés, hangképzés zavara (diszfónia);
- hasmenés (híg, laza vagy puha széklet), székrekedés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, szájüregi fekélyek és szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz), emésztési zavar (diszpepszia);
- bőrkiütés, olykor hólyagokkal, viszketéssel, a kéz vagy a talp fájdalmával jár együtt: kiütés vagy a bőr kivörösödése, bizsergés és nyomásérzékenység, amely szimmetrikus bőrpírrá, duzzanattá és fájdalommal alakul, elsősorban a tenyéren és a talpon (palmaris-plantaris erythroderma szindróma);
- ízületi fájdalom (artralgia), csont- és izomfájdalom (izom- csontrendszeri fájdalom), izomgörcs, túl sok fehérje a vizeletben;
- fáradtság vagy gyengeség, láz, vizenyő (duzzanat).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), hörghurut, szemgyulladás (kötőhártya gyulladás);
- bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése, neutrofil sejtek számának csökkenése láz kíséretében;
- allergiás reakció, a gyógyszer infúziójával összefüggő reakciók;
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása (ezek a mirigyek a vesék felett helyezkednek el), az agy alapján elhelyezkedő agyalapi mirigy alulműködése (hipopituitarizmus) vagy gyulladása (hipofízitisz), a pajzsmirigy duzzanata, cukorbetegség;
- kiszáradás, a vér foszfátszintjének csökkenése;
- zsibbadáshoz és bizsergéshez hasonló érzések (paresztézia);
- folyamatos, nem létező hang hallása (tinnitusz);
- homályos látás, száraz szem;
- gyors szívverés, szívritmuszavar; az erek gyulladással megbetegedése
- vérrög képződése az erekben (trombózis);
- a tüdő gyulladása (pneumonitisz, amit köhögés és nehézlégzés jellemez), folyadék a tüdők körül, vérrögök, orrvérzés;
- a belek gyulladása (kolitisz), a hasnyálmirigy gyulladása (pankreatitisz), szájszárazság, a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz) szájüregi fájdalom, aranyér;
- májgyulladás;
- a bőr színének foltokban történő megváltozása (így vitiligo), a bőr vörössége, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, a hajszín megváltozása, csalánkiütés (viszkető bőrkiütés), a bőr elszíneződése vagy kóros mértékű sötétedése (a bőr hiperpigmentációja), száraz bőr;
- ízületi gyulladás (arthritisz), izomgyengeség, izomfájdalom;
- veseelégtelenség (a veseműködés hirtelen leállítását is beleértve);
- fájdalom, mellkasi fájdalom, hidegrázás.
- általános rossz közérzet (rosszullét);

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- cukorbetegség miatt termelődött sav a vérben (diabéteszes ketoacidózis);
- emelkedett savszint a vérben;
- az idegek átmeneti gyulladása, ami fájdalmat, izomgyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma); az idegek zsibbadást és gyengeséget okozó károsodása (polineuropátia); a lábfej lógása (a peroneális ideg bénulása); ideggyulladás, amit az okoz, hogy a szervezet saját magát támadja meg, ami zsibbadást, izomgyengeséget, bizsergést vagy égő fájdalmat okoz (autoimmun neuropátia), izomgyengeség és izomfáradtság, izomsorvadás nélkül (miaszténia grávisz vagy szindróma);
- agyvelőgyulladás;
- szemgyulladás (ami fájdalmat és vörösséget okoz);
- a szívverés ritmusában vagy sebességében bekövetkező változás, lassú szívverés, a szívizom gyulladása;
- bélátfűródás, a patkóbél gyulladása, a nyelvben jelentkező égő érzés vagy fájdalom (glosszodinia);
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámlása (Stevens–Johnson-szindróma), a bőr megvastagodott, vörös foltjaival járó bőrbetegség, gyakran ezüstös színű hámlással (pikkelysömör), a bőr súlyos betegsége, ami vörös, gyakran viszkető, a kanyaró bőrkiütéseivel hasonló foltokat okoz, ami a végtagokon kezdődik, és néha az arcon és a test többi részén folytatódik (eritéma multiforme);
- nyomásérzékenység az izmokban vagy izomgyengeség, amit nem testmozgás idéz elő (miopátia), az izmok gyulladása (miozitisz), az izmok és az ízületek merevsége, izomfájdalmat vagy izommerevséget okozó izomgyulladás (polimialgia reumatika), az állkapocs csont károsodása, rendellenes nyílás két testrészt, például egy szerv vagy vérér és egy másik struktúra között (fisztula);
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás. A jelek és tünetek közé tartozhat a gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, a sürgető vizelési inger, a véres vizelet, valamint az alhasi fájdalom vagy nyomásérzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az agyat és a gerincvelőt körülvevő és védő hártóanyag átmeneti és visszafordítható, nem fertőzőes eredetű gyulladása (aszéptikus meningitisz);
- krónikus betegségek, amelyek gyulladós sejtek különböző szervekben és szövetekben történő felhalmozódásával járnak, leggyakrabban a tüdőben (szarkoidózis);
- a mellékpajzsmirigy csökkent működése;
- a daganatellenes kezelés után fellépő, az anyagcserét érintő szövödmények egy csoportja, amit a vér magas kálium és foszfátszintje, valamint a vér alacsony kalciumszintje jellemez (tumorlízis-szindróma);
- a szemet, a bőrt, a dobhártóanyagot, az agyat és a gerincvelőt érintő gyulladós betegség (nagy valószínűséggel autoimmun eredetű) (Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma);
- ideggyulladás;
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karban vagy lábban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, vizeletinkontinenciát, vizelési nehézségeket és székrekedést (mielitisz/transzverzális mielitisz)
- a bőr súlyos és esetleg halálos kimenetelű hámhámlása (toxikus epidermális nekrolízis), elváltozások bármely bőrterületen és/vagy a nemi szervek területén, amely kiszáradással, elvékonyodással, viszketéssel és fájdalommal jár együtt (lichen sclerosus vagy egyéb lichen-betegség);
- krónikus ízületi betegség (spondiloartropátia), amelyben az immunrendszer megtámadja a mirigyeket, amelyek nedvességet, pl. könnyeket és nyálat termelnek a szervezet számára (Sjögren-szindróma), izomgörcs (rabdomiolízis).

Egyéb, nem ismert gyakorisággal jelentett mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- egy olyan állapot, amikor az immunrendszer túl sok fertőzés elleni sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitózis limfocitózis).
- transzplantált szerv kilökődése;
- a szívburok gyulladása és folyadék felhalmozódása a szív körül (perikardiumbetegségek);

Azonnal szöljön kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyike kialakul Önnél. Ne próbálja meg a tüneteit saját maga, más gyógyszerekkel kezelni.

A vizsgálati eredmények megváltozása

Az OPDIVO önmagában vagy kombinációban alkalmazva megváltoztathatja a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok eredményeit. Ezek közé tartoznak:

- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a glutamát-oxálacetát transzamináz, a glutamát-piruvát transzamináz, a gamma-glutamil-transzferáz vagy az alkalikus foszfatáz nevű májenzimek emelkedett mennyisége a vérben, az anyagcseretermék bilirubin magasabb vérszintje),
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a kreatinin emelkedett mennyisége a vérben),
- a zsírokat lebontó enzimek és a keményítőt lebontó enzimek emelkedett szintje,
- emelkedett vagy csökkent kalcium- vagy káliumszint,
- a magnézium vagy a nátrium emelkedett szintje a vérben,
- a pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett mennyisége,
- a trigliceridszint emelkedése a vérben,
- a koleszterinszint emelkedése a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát**. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az OPDIVO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az OPDIVO?

- A készítmény hatóanyaga a nivolumab.

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként.

40 mg (4 ml-ben), 100 mg (10 ml-ben), 120 mg (12 ml-ben) vagy 240 mg (24 ml-ben) nivolumab injekciós üvegenként.

- Egyéb összetevők a nátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid (lásd 2. pont, „Az OPDIVO nátriumot tartalmaz”), mannit (E421), pentetasav, poliszorbát 80 (E433), nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

Milyen az OPDIVO külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az OPDIVO-koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) egy tiszta vagy opaleszkáló, színtelen vagy halványsárga színű folyadék, amely kevés világos szemcsét tartalmazhat.

1 db 4 ml, 1 db 10 ml, 1 db 12 ml vagy 1 db 24 ml steril koncentrátumot tartalmazó injekciós üveges kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Írország

Gyártó

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az OPDIVO elkészítése és alkalmazása

Az elkészítést képzett személyzetnek kell végeznie, a helyes gyakorlat, különösképpen az aszepszis szabályainak betartásával.

A dózis kiszámítása:

Lehet, hogy a beteg számára szükséges teljes dózishoz egynél több injekciós üveg OPDIVO-koncentrátum kell.

Nivolumab-monoterápia

A javallattól függően a felnőttek számára rendelt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Melanoma (előrehaladott vagy adjuváns kezelés) serdülőknél. A 12 éves vagy annál idősebb, legalább 50 kg testtömegű serdülők számára előírt adag 240 mg vagy 480 mg. A 12 éves és annál idősebb, 50 kg-nál kisebb testtömegű serdülők esetében az előírt dózist mg/ttkg-ban adják meg. Ezen előírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani.

- A **teljes nivolumab-dózis** mg-ban = a beteg kg-ban mért testtömege × a rendelt dózis mg/ttkg-ban.
- Az adag elkészítéséhez szükséges **OPDIVO-koncentrátum térfogata** (ml) = a mg-ban mért teljes dózis, osztva 10-zel (az OPDIVO koncentrátum hatáserőssége 10 mg/ml).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab

A beteg számára **rendelt dózis** mg/ttkg-ban van megadva. Ezenelőírt dózis alapján a teljes beadandó dózist ki kell számítani (lásd fent).

Ipilimumabbal kombinált nivolumab malignus pleurális mesotheliomában

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal kombinált nivolumab előrehaladott nyelőcsőrák esetén

A beteg számára előírt dózis adható a testtömeg alapján (3 mg/ttkg), de a testtömegtől függetlenül is, ami 360 mg.

Kemoterápiával kombinált nivolumab reszekálható, nem kissejtes tüdőrákban

A beteg számára előírt dózis 360 mg, testtömegtől függetlenül.

Kemoterápiával kombinációban adott nivolumab előrehaladott nyelőcsőrák esetén

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kemoterápiával kombinált nivolumab a gyomor, a GEJ vagy a nyelőcső adenocarcinomája esetén

A beteg számára előírt dózis 360 mg vagy 240 mg, függetlenül a testtömegtől.

Ipilimumabbal és kemoterápiával kombinált nivolumab

A beteg számára előírt dózis 360 mg, függetlenül a testtömegtől.

Kabozantinibbel kombinált nivolumab

A beteg számára előírt dózis 240 mg vagy 480 mg nivolumab, függetlenül a testtömegtől.

Az infúzió elkészítése:

Az infúzió elkészítésekor **gondoskodjon a készítmény aseptikus kezeléséről.**

Az OPDIVO-t intravénásan lehet alkalmazni, vagy

- **hígítás nélkül**, a megfelelő steril fecskendővel egy infúziós tartályba történt áttöltést követően, vagy
- **hígítás után** az alábbi utasításoknak megfelelően:
 - az infúzió végső koncentrációjának 1 mg/ml és 10 mg/ml közé kell esnie;
 - az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 160 ml-t. A 40 ttkg-nál kisebb testtömegű betegek esetén az infúzió teljes térfogata nem haladhatja meg a 4 ml-t testtömeg-kilogrammonként.
- Az OPDIVO-koncentrátum a következőkkel hígítható:
 - 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldat vagy
 - 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldat.

1. LÉPÉS

- Nézze meg az OPDIVO-koncentrátumot, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. Ne rázza az injekciós üveget! Az OPDIVO-koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű folyadék. Dobja el az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy néhány áttetsző-fehér részecskén kívül egyéb részecskéket tartalmaz.
- Egy arra alkalmas steril fecskendővel szívja ki a szükséges térfogatnyi OPDIVO-koncentrátumot.

2. LÉPÉS

- Juttassa a koncentrátumot egy steril, kiürített üvegpalackba vagy intravénás tartályba (PVC vagy poliolefin).
- Adott esetben hígítsa fel a szükséges térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldattal. Az elkészítés megkönnyítése érdekében a koncentrátum a megfelelő térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz injekciós oldatot tartalmazó, előretöltött infúziós zsákba közvetlenül is áttölthető.
- A kezében forgatva óvatosan keverje össze az infúziót. Ne rázza!

Alkalmazás:

Az OPDIVO infúziót tilos intravénás lökés- vagy bolus injekció formájában beadni!

Az OPDIVO infúziót **intravénásan, 30 vagy 60 perc alatt adja be a dózistól és a javallattól függően.**

Az OPDIVO infúziót nem szabad egyidőben ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel együtt infundálni. Az infúzió beadásához különálló infúziós szerelékkel használjon.

Alkalmazzon infúziós szerelékkel és egy steril, pirogén-mentes, alacsony proteinkötő infúziós filtert (pórusméret: 0,2–1,2 µm).

Az OPDIVO infúzió kompatibilis:

- PVC-tartályokkal,
- poliolefin-tartályokkal,
- üvegpalackokkal,
- PVC infúziós szerelékkel,
- 0,2–1,2 µm-es pórusméretű, poliéterszulfon-membránokat tartalmazó, beépített szűrőkkel.

A nivolumab-dózis beadása után mossa át az infúziós szerelékkel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal vagy 50 mg/ml (5%-os) glükóz injekciós oldattal.

Tárolási előírások és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

Az OPDIVO-t **hűtőszekrényben** (2 °C–8 °C) **kell tárolni**. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget az eredeti csomagolásban kell tárolni. Az OPDIVO nem fagyasztható!

A bontatlan injekciós üveg ellenőrzött, legfeljebb 25 °C-os szobahőmérsékleten, szobai megvilágítás mellett legfeljebb 48 órán át tárolható.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható és EXP) után ne alkalmazza az OPDIVO-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

OPDIVO infúzió

A kémiai és fizikai stabilitást a következőképpen állapították meg az elkészítés idejétől számítva (az időtartamok magukban foglalják a készítmény beadásának idejét is):

Infúzió készítése	Kémiai és fizikai stabilitás felhasználásra kész állapotban	
	2–8 °C-on, fénytől védve tárolva	Szobahőmérsékleten (≤ 25 °C), szobai megvilágítás mellett tárolva
Hígítatlan vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval hígítva	30 nap	24 óra (az összesen 30 napos tárolásból)
50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldatos injekcióval hígítva	7 nap	8 óra (az összesen 7 nap tárolásból)

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni az alkalmazott oldószertől függetlenül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, felhasználásra kész állapotban a felhasználás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, ami normál esetben nem lehet hosszabb mint 7 nap 2–8 °C-on tárolva vagy 8 óra (az összesen 7 napos tárolásból) szobahőmérsékleten (≤ 25 °C) tárolva. Az infúzió elkészítése során gondoskodni kell az aseptikus körülmények betartásáról.

Megsemmisítés:

Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.