

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OPDIVO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 10 mg nivolumabo.

Viename 4 ml flakone yra 40 mg nivolumabo.

Viename 10 ml flakone yra 100 mg nivolumabo.

Viename 12 ml flakone yra 120 mg nivolumabo.

Viename 24 ml flakone yra 240 mg nivolumabo.

Nivolumabas išgaunamas iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelių rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato ml yra 0,1 mmol (2,5 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių. Tirpalo pH yra maždaug 6,0, osmoliariškumas – maždaug 340 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Melanoma

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių pažengusios (nerezekuojamos ar metastazavusios) melanomos gydymui (monoterapijai arba derinant su ipilimumabu).

Ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS) ir bendras išgyvenamumas (angl. *overall survival*, OS) vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus su nivolumabo monoterapija, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Adjuvantinis melanomos gydymas

OPDIVO yra skirtas IIB arba IIC stadijos melanomos arba pažeidusios limfmazgius arba metastazavusios melanomos, visiškai pašalintos operacijos būdu, adjuvantinei monoterapijai suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams (žr. 5.1 skyrių).

#### Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV)

OPDIVO derinys su ipilimumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais skirtas suaugusiųjų metastazavusio nesmulkiąstelinio plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui, kai nėra jautrumą didinančios epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijos.

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų lokaliai pažengusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio monoterapijai po anksčiau taikytos chemoterapijos.

#### NSLPV neoadjuvantinis gydymas

OPDIVO derinys su chemoterapija platinos pagrindu yra skirtas neoadjuvantiniam operabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui suaugusiems pacientams, kai yra didelė atsinaujinimo rizika, ir kurių navikų PD-L1 raiška yra  $\geq 1\%$  (atrankos kriterijus žr. 5.1 skyriuje).

#### Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM)

OPDIVO derinys su ipilimumabu yra skirtas suaugusiųjų neoperuojamos piktybinės pleuros mezoteliomos pirmaeiliam gydymui.

#### Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų pažengusios inkstų ląstelių karcinomos monoterapijai po ankstesnio gydymo.

OPDIVO derinys su ipilimumabu yra skirtas suaugusių pacientų vidutinės ir didelės rizikos progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

OPDIVO derinys su kabozantinibu yra skirtas suaugusių pacientų progresavusios inkstų ląstelių karcinomos pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

#### Klasikinė Hodžkino limfoma (kHL)

OPDIVO yra skirtas suaugusių pacientų atsinaujinusios arba atsparios klasikinės Hodžkino limfomos monoterapijai po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) ir gydymo brentuksimabo vedotinu.

#### Galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžys (GKPLV)

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų atsinaujinusio ar metastazavusio galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžio, progresavusio taikant gydymą, platinos preparatais arba po jo, monoterapijai (žr. 5.1 skyrių).

#### Urotelio karcinoma

OPDIVO yra skirtas suaugusiųjų lokaliai pažengusios neoperuojamos arba metastazavusios urotelio karcinomos monoterapijai po neveiksmingo ankstesnio gydymo, kurioje sudėtyje buvo platinos.

#### Urotelio karcinomos adjuvantinis gydymas

OPDIVO monoterapija yra skirta suaugusiųjų, sergančių urotelio karcinoma su raumenų invazija (angl. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC), kurios ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$ , adjuvantiniam gydymui, jei po radikali MIUC rezekcijos yra didelė recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių).

#### Storosios ar tiesiosios žarnos vėžys (STŽV) su klaidingų porų reparacijos stoka (angl. *mismatch repair deficient, dMMR*) arba dideliu mikrosatelitų nestabilumu (angl. *microsatellite instability-high, MSI-H*)

OPDIVO derinys su ipilimumabu yra skirtas suaugusiųjų pacientų metastazavusio storosios ar tiesiosios žarnos vėžio su klaidingų porų reparacijos stoka (angl. *mismatch repair deficient, dMMR*) arba dideliu mikrosatelitų nestabilumu (angl. *microsatellite instability-high, MSI-H*) gydymui po sudėtinės chemoterapijos fluoropirimidino pagrindu (žr. 5.1 skyrių).

### Stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma (SPLK)

OPDIVO derinys su ipilimumabu yra skirtas suaugusių pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios arba metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos pirmaeiliam gydymui, kai PD-L1 raiška naviko ląstelėse yra  $\geq 1\%$ .

OPDIVO derinys su sudėtine chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu yra skirtas suaugusių pacientų neoperuotinos, išplitusios, atsinaujinusios ar metastazavusios stemplės plokščialąstelinės karcinomos, kurios ląstelių PD-L1 raiška yra  $\geq 1\%$ , pirmaeiliam gydymui.

OPDIVO yra skirtas suaugusių pacientų neoperuotinos pažengusios, atsinaujinusios arba metastazavusios stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos monoterapijai po chemoterapijos derinio fluoropirimidino ir platinos pagrindu.

### Stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio (SV arba SSJV) adjuvantinis gydymas

OPDIVO monoterapija yra skirta suaugusiųjų pacientų, kurie serga stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžiu, adjuvantiniam gydymui, jeigu yra liekamosios patloginės ligos po ankstesnės neoadjuvantinės chemoradioterapijos (žr. 5.1 skyrių).

### Skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties (SSJ) arba stemplės adenokarcinoma

OPDIVO derinys su sudėtine chemoterapija fluoropirimidino ir platinos preparato pagrindu yra skirtas suaugusių pacientų 2-ojo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) neigiamos vietiskai išplitusios ar metastazavusios skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties ar stemplės adenokarcinomos, turinčios išreikštą PD-L1 ir kombinuotą teigiamą rodiklį (angl. *combined positive score*, CPS)  $\geq 5$ , pirmaeiliam gydymui.

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą pradėti ir stebėti turi gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

### PD-L1 testavimas

Kai nurodyta indikacijoje, tai pacientų atranka vartoti OPDIVO pagal naviko PD-L1 raišką turi būti patvirtinta validuotu testu (žr. 4.1, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### Dozavimas

#### *OPDIVO monoterapija*

Rekomenduojama OPDIVO dozė yra 240 mg nivolumabo kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites priklausomai nuo indikacijos ir populiacijos (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodoma 1 lentelėje.

**1 lentelė. Rekomenduojama nivolumabo dozė ir infuzijos į veną trukmė monoterapijai**

Indikacija *	Rekomenduojama dozė ir infuzijos trukmė
Melanoma (progresavusi, adjuvantinis gydymas)	Suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiausiai 50 kg): 240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min. arba per 30 min. (adjuvantinė melanoma, žr. 5.1 skyrių)
	Paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiau kaip 50 kg): 3 mg/kg kas 2 savaites per 30 min. arba 6 mg/kg kas 4 savaites per 60 min.
Inkstų ląstelių karcinoma Urotelio karcinoma su invazija į raumenis (MIUC) (adjuvantinis gydymas)	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min.
Stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžys (adjuvantinis gydymas)	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 30 min. pirmąsias 16 savaitių, paskui 480 mg kas 4 savaites per 30 min.
Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys Klasikinė Hodžkino limfoma Galvos ir kaklo plokščialąstelinis vėžys Urotelio karcinoma Stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma	240 mg kas 2 savaites per 30 min.

\* 4.1 skyriuje nurodytoms monoterapijos indikacijoms.

Jeigu melanoma, ILK, SV, SSJV arba *MIUC* (taikant adjuvantinį gydymą) sergančiam pacientui 240 mg dozę kas 2 savaites reikia pakeisti į 480 mg kas 4 savaites, tai pirma 480 mg dozė suleidžiama praėjus 2 savaitėms po paskutinės 240 mg dozės. Jeigu 480 mg dozę kas 4 savaites reikia pakeisti į 240 mg kas 2 savaites, tai pirma 240 mg dozė suleidžiama praėjus 4 savaitėms po paskutinės 480 mg dozės.

#### *OPDIVO derinys su ipilimumabu*

##### Melanoma

Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 50 kg, rekomenduojama leisti 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) į veną leidžiama vien tik nivolumabo tokiomis dozėmis: 240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodyta 2 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 240 mg kas 2 savaites, **arba**
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 480 mg kas 4 savaites.

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama leisti 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) leidžiama nivolumabo į veną monoterapijai tokiomis dozėmis: 3 mg/kg kas 2 savaites **arba** 6 mg/kg kas 4 savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius), kaip nurodyta 2 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 3 mg/kg kas 2 savaites, **arba**
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės, jei vartojama 6 mg/kg kas 4 savaites.

**2 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė kartu vartojant nivolumabą ir ipilimumabą melanomai gydyti**

	Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
<b>Nivolumabas</b>	Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams: 1 mg/kg per 30 min.	Suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiausiai 50 kg): 240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min.  Paaugliams (12 metų bei vyresniems ir sveriantiems mažiau kaip 50 kg): 3 mg/kg kas 2 savaites per 30 min. arba 6 mg/kg kas 4 savaites per 60 min.
<b>Ipilimumabas</b>	Suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams: 3 mg/kg per 30 min.	-

Piktybinė pleuros mezotelioma

Rekomenduojama infuzuoti 360 mg nivolumabo per 30 min. į veną kas 3 savaites derinant su 1 mg/kg ipilimumabo per 30 min. į veną kas 6 savaites. Jeigu liga neprogresuoja, gydymas tęsiamas iki 24 mėn.

Inksty ląstelių karcinoma ir dMMR ar MSI-H storosios ir tiesiosios žarnos vėžys

Rekomenduojama infuzuoti 3 mg/kg nivolumabo ir 1 mg/kg ipilimumabo į veną kas 3 savaites (pirmos 4 dozės). Vėliau (antroje fazėje) taikoma nivolumabo monoterapija į veną – 240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites (tik ILK) kaip nurodyta 3 lentelėje. Monoterapijos fazėje pirmą nivolumabo dozę reikia suleisti:

- praėjus 3 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės vartojant 240 mg kas 2 savaites arba
- praėjus 6 savaitėms po paskutinės nivolumabo ir ipilimumabo derinio dozės vartojant 480 mg kas 4 savaites (tik ILK).

**3 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmė kartu vartojant nivolumabą ir ipilimumabą ILK ir dMMR / MSI-H STŽV gydyti**

	Sudėtinio gydymo fazė (4 kursai kas 3 savaites)	Monoterapijos fazė
<b>Nivolumabas</b>	3 mg/kg per 30 min.	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min. (tik ILK)
<b>Ipilimumabas</b>	1 mg/kg per 30 min.	-

Stemplės plokščialąstelinė karcinoma

Rekomenduojama dozė – 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites arba 360 mg nivolumabo kas 3 savaites suleidžiant į veną per 30 min. kartu su 1 mg/kg ipilimumabo suleidžiant į veną per 30 min. kas 6 savaites. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

*OPDIVO derinys su kabozantinibu*

Inksty ląstelių karcinoma

Rekomenduojama nivolumabo dozė leidžiama į veną (240 mg kas 2 savaites **arba** 480 mg kas 4 savaites), kartu kasdien vartojama 40 mg kabozantinibo per burną.

**4 lentelė. Rekomenduojamos dozės ir infuzijos į veną trukmės vartojant nivolumabą kartu su geriamuoju kabozantinibu ILK gydyti**

	Sudėtinio gydymo fazė
<b>Nivolumabas</b>	240 mg kas 2 savaites per 30 min. arba 480 mg kas 4 savaites per 60 min.
<b>Kabozantinibas</b>	40 mg 1 kartą per parą

*OPDIVO derinys su ipilimumabu ir chemoterapija*

*Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys*

Rekomenduojama dozė – 360 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 3 savaites derinant su 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 6 savaites ir chemoterapija platinos pagrindu kas 3 savaites. Baigus 2 chemoterapijos ciklus, gydymas tęsiamas 360 mg nivolumabo į veną kas 3 savaites derinant su 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites į veną. Rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

*OPDIVO derinys su chemoterapija*

*Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantinis gydymas*

Rekomenduojama dozė yra 360 mg nivolumabo, suleidžiama į veną per 30 min. kartu su 3 ciklais chemoterapijos platinos pagrindu kas 3 savaites (žr. 5.1 skyrių).

*Stemplės plokščialąstelinė karcinoma*

Rekomenduojama nivolumabo dozė – 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites suleidžiama į veną per 30 min. kartu su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu (žr. 5.1 skyrių). Nivolumabu rekomenduojama gydyti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

*Skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties ar stemplės adenokarcinoma*

Rekomenduojama sulašinti 360 mg nivolumabo į veną per 30 minučių derinant su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu kas 3 savaites **arba** 240 mg nivolumabo į veną per 30 minučių derinant su chemoterapija fluoropirimidino ir platinos pagrindu kas 2 savaites (žr. 5.1 skyrių). Gydyti nivolumabu rekomenduojama tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn.

*Gydymo trukmė*

OPDIVO (vienas ar jo derinys su ipilimumabu arba su kitais vaistiniaisiais preparatais) vartojamas tol, kol išlieka kliniškai naudingas poveikis arba kol pacientas nustoja toleruoti šį gydymą (neviršijant ilgiausios gydymo trukmės, jei ji numatyta pagal indikaciją).

Adjuvantiniam gydymui maksimali OPDIVO gydymo trukmė yra 12 mėnesių.

Vartojant kartu su kabozantinibu, gydymas OPDIVO tęsiamas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn. Kabozantinibas vartojamas tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis. Žr. kabozantinibo preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Pastebėta netipinių reakcijų atvejų, kai per pirmuosius kelis mėnesius navikas trumpam padidėjo arba susidarė naujų mažų navikinių židinių, o paskui jis pradėjo mažėti. Pacientams, kurių klinikinė būklė stabili, tai nustačius pradinių ligos progresavimo požymių, nivolumabą arba nivolumabo ir ipilimumabo derinį rekomenduojama vartoti toliau, kol progresavimas pasitvirtins.

OPDIVO monoterapijos ir derinių su kitais vaistiniaisiais preparatais dozės didinti arba mažinti nerekomenduojama. Gali reikėti atidėti dozės vartojimą arba gydymą nutraukti, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą. Rekomendacijos kaip visam laikui nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą arba atidėti jo dozes aprašytos 5 lentelėje. Išsamios su imunitetu susijusių nepageidaujamų

reakcijų koregavimo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje. Vartojant nivolumabo derinius su kitais vaistiniais preparatais, jų dozavimą žr. jų PCS.

**5 lentelė. Rekomenduojami OPDIVO ir OPDIVO derinių vartojimo keitimai**

<b>Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija</b>	<b>Intensyvumas</b>	<b>Vartojimo keitimas</b>
Su imunitetu susijęs pneumonitas	2 laipsnio pneumonitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai, sumažės rentgenologiniai pokyčiai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	3 arba 4 laipsnio pneumonitas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijęs kolitas	2 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei reikia)
	3 laipsnio viduriavimas arba kolitas:	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
	- OPDIVO monoterapija	
	- OPDIVO ir ipilimumabas <sup>a</sup>	Visam laikui nutraukti gydymą
4 laipsnio viduriavimas arba kolitas	Visam laikui nutraukti gydymą	
Su imunitetu susijęs hepatitas	2 laipsnio aspartato aminotransferazės (AST) ar alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ar bendro bilirubino kiekio padidėjimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol laboratorinių tyrimų rodmenys vėl taps tokie, kokie buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jei reikia)
<b>PASTABA:</b> jei ILK sergančiam pacientui, vartojančiam <b>OPDIVO ir kabozantinibo derinį</b> , padidėja kepenų fermentų aktyvumas, žr. dozavimo rekomendacijas toliau šios lentelės.	3 arba 4 laipsnio AST ar ALT aktyvumo padidėjimas ar bendro bilirubino kiekio padidėjimas	Visam laikui nutraukti gydymą
	2 arba 3 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol kreatinino kiekis vėl taps toks, koks buvo iš pradžių, ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas	Visam laikui nutraukti gydymą
Su imunitetu susijusios endokrinopatijos	Simptominė 2 arba 3 laipsnio hipotirozė, hipertirozė, hipofizitas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais (jeigu jo reikėjo dėl ūminio uždegimo simptomų). Pakeičiamojo gydymo hormonais <sup>b</sup> metu gydymą tęsti tol, kol nėra simptomų
	2 laipsnio antinksčių nepakankamumas	
	3 laipsnio cukrinis diabetas	
	4 laipsnio hipotirozė	Visam laikui nutraukti gydymą
	4 laipsnio hipertirozė	
4 laipsnio hipofizitas		
3 arba 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas		
4 laipsnio cukrinis diabetas		



Su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija	Intensyvumas	Vartojimo keitimas
	3 laipsnio išbėrimas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais
Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos	4 laipsnio išbėrimas	Visam laikui nutraukti gydymą
	Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas (SJS) ar toksinė epidermio nekrolizė (TEN)	Visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių)
Su imunitetu susijęs miokarditas	2 laipsnio miokarditas	Atidėti eilinę dozę ar dozes, kol išnyks simptomai ir bus baigtas gydymas kortikosteroidais <sup>c</sup>
	3 arba 4 laipsnio miokarditas	Visam laikui nutraukti gydymą
Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos	3 laipsnio (pirmą kartą)	Atidėti eilinę dozę ar dozes
	4 laipsnio arba atsinaujinusios 3 laipsnio; nepaisant gydymo modifikavimo nepraeinančios 2 ar 3 laipsnio; negalėjimas sumažinti prednizono dozės iki 10 mg per parą (arba atitinkamos kito kortikosteroido)	Visam laikui nutraukti gydymą

Pastaba. Toksinio poveikio laipsniai nurodomi pagal Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendruosius terminologijos kriterijus (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), versija 4.0 (NCI-CTCAE v4).

<sup>a</sup> Po kombinuoto gydymo taikant antros fazės gydymą (monoterapiją nivolumabu) pasireiškus 3 laipsnio viduriavimui ar kolitui, gydymą nutraukite visam laikui.

<sup>b</sup> Pakeičiamojo gydymo hormonais rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

<sup>c</sup> Gydymo nivolumabo ir ipilimumabo deriniu atnaujinimo saugumas pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė su imunitetu susijęs miokarditas, nėra žinomas.

OPDIVO monoterapiją ar derinį su kitais vaistiniaisiais preparatais vartojimą būtina nutraukti visam laikui, jei yra:

- 4 laipsnio arba atsinaujinusios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos;
- nepaisant gydymo nepraeinančios 2 ar 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.

OPDIVO gydomiems pacientams turi būti suteikta paciento įspėjamoji kortelė ir informacija apie OPDIVO sukeltas rizikas (taip pat žr. pakuotės lapelį).

Jeigu, vartojant OPDIVO ir ipilimumabo derinį, gydymas kuriuo nors vaistiniu preparatu laikinai nutraukiamas, tai reikia laikinai nutraukti ir kito vartojimą. Po pertraukos galima tęsti tiek sudėtinį gydymą, tiek OPDIVO monoterapiją, atsižvelgiant į individualius paciento tyrimų duomenis.

Kai OPDIVO skiriamas derinant su chemoterapija, kitų sudėtinio gydymo vaistinių preparatų dozavimą žr. jų Preparatų charakteristikų santrauka (PCS). Nutraukus kurio nors vaistinio preparato vartojimą, kitus galima vartoti toliau. Vartojimą atnaujinus po pertraukos, galima tęsti sudėtinį gydymą, OPDIVO monoterapiją arba vien chemoterapiją atsižvelgiant į konkretaus paciento tyrimų duomenis.

#### *OPDIVO derinys su kabozantinibu ILK sergantiems pacientams*

Vartojant OPDIVO ir kabozantinibo derinį, anksčiau 5 lentelėje pateikiami nurodymai dėl gydymo koregavimo taip pat taikomi OPDIVO. Be to, padidėjus kepenų fermentų aktyvumui, ILK sergantiems pacientams, kurie vartoja OPDIVO ir kabozantinibo derinį, reikia:

- jeigu ALT ar AST aktyvumas viršija viršutinę normos ribą (VNR) nuo > 3 kartų iki ≤ 10 kartų, o bendro bilirubino koncentracija neviršija VNR bent 2 kartus, tai OPDIVO ir kabozantinibo vartojimą reikia atidėti, kol šios nepageidaujamos reakcijos palengvės iki 0-1 laipsnio. Galima

apsvarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido. Rodikliams sumažėjus galima svarstyti galimybę vėl skirti vieną vaistinių preparatų arba juos abu. Svarstant galimybę vėl skirti kabozantinibo, reikia susipažinti su jo PCS;

- jeigu ALT ar AST aktyvumas > 10 kartų viršija VNR arba > 3 kartus viršija VNR ir tuo pat metu bendro bilirubino koncentracija  $\geq$  2 kartus viršija VNR, būtina visam laikui baigti OPDIVO ir kabozantinibo vartojimą bei galima apsvarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido.

#### *Ypatingos populiacijos*

##### Vaikų populiacija

OPDIVO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti, išskyrus melanoma sergančius 12 metų ir vyresnius paauglius. Turimi OPDIVO monoterapijos ir derinio su ipilimumabu duomenys aprašyti 4.2, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

##### Senyviems pacientams

Senyviems ( $\geq$  65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacinės farmakokinetikos (FK) duomenimis, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo.

##### Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacinės FK duomenimis, pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba labai sutrikusi, duomenų nepakanka, kad būtų galima daryti išvadas dėl jų gydymo. OPDIVO būtina atsargiai skirti vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis nuo > 1,5 iki 3 kartų viršija viršutinę normos ribą [VNR] ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) ar sunkus (bendras bilirubino kiekis > 3 kartus viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) kepenų funkcijos sutrikimas.

#### Vartojimo metodas

OPDIVO skirtas tik leisti į veną. Jį reikia infuzuoti į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės (žr. 1, 2, 3 ir 4 lenteles). Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2  $\mu$ m.

OPDIVO negalima į veną suleisti pagreitintai ar iš karto.

Bendrą reikiamą OPDIVO dozę galima infuzuoti tiesiog kaip 10 mg/ml tirpalą arba praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

Derinant OPDIVO su ipilimumabu ir (arba) chemoterapija, pirmiausia suleidžiamas OPDIVO, paskui ipilimumabas (jei skiriamas) ir tą pačią dieną vėliau – chemoterapiniai vaistiniai preparatai. Kiekvienai infuzijai reikia naudoti atskirus maišelius ir filtrus.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

##### PD-L1 būklės įvertinimas

Naviko PD-L1 būklės įvertinimui svarbu naudoti tinkamai patvirtintą ir patikimą metodiką.

##### Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Prieš skiriant nivolumabo derinį su kitais vaistiniais preparatais, reikia susipažinti ir su kitų derinio komponentų PCS. Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažniau pasireiškė vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį negu vien nivolumabą. Su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis vartojant OPDIVO ir kabozantinibo derinį buvo panašus kaip vartojant vien nivolumabą. Dėl to toliau pateikiamos rekomendacijos dėl imuninių nepageidaujamų reakcijų taikomos derinio OPDIVO komponentui, išskyrus atvejus, kai nurodyta kitaip. Dauguma su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų palengvėjo ar praėjo atitinkamai gydant, įskaitant kortikosteroidų skyrimą ir gydymo koregavimą (žr. 4.2 skyrių).

Tuo pačiu metu gali pasireikšti imuninių nepageidaujamų reakcijų, darančių poveikį daugiau kaip vienai organizmo sistemai.

Taikant sudėtinį gydymą taip pat užfiksuota širdies ir plaučių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant plaučių emboliją. Prieš pradėdant gydyti ir periodiškai gydymo metu pacientus reikia tirti dėl galimų širdies ir plaučių nepageidaujamų reakcijų bei elektrolitų sutrikimų ir dehidratacijos (t.y. ar nėra klinikinių požymių ir simptomų arba laboratorinių sutrikimų). Nivolumabo derinio su ipilimumabu vartojimą reikia nutraukti pasireiškus gyvybei pavojingų arba atsinaujinusių sunkių širdies ar plaučių nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo metu ir bent iki 5 mėn. po paskutinės dozės būtina nuolat tirti pacientų būklę, nes nepageidaujamų reakcijų gali atsirasti bet kada (gydant nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu arba vėliau po gydymo nutraukimo).

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina atitinkamai ištirti pacientą, kad būtų nustatyta jos etiologija ar atmetos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos stiprumą, gali tekti laikinai nutraukti nivolumabo arba jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir skirti kortikosteroidų. Jei nepageidaujamai reakcijai gydyti taikoma imunosupresija kortikosteroidais, po būklės pagerėjimo laipsniškas jų dozės mažinimas turi trukti mažiausiai 1 mėnesį. Greitas dozės sumažinimas gali sukelti nepageidaujamos reakcijos pasunkėjimą arba pasikartojimą. Jei nepageidaujama reakcija sunkėja arba nelengvėja nepaisant kortikosteroidų vartojimo, reikia pridėti imunosupresinį gydymą ne kortikosteroidais.

Tuo laikotarpiu, kai pacientas vartoja imunosupresiją sukeliančias kortikosteroidų dozes arba taikomas kitoks imunosupresinis gydymas, nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimo atnaujinti negalima. Pacientams, kuriems taikomas imunosupresinis gydymas, būtina taikyti profilaktiką antibiotikais, kad neatsirastų oportunistinės infekcijos.

Jeigu kuri nors stipri su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija atsinaujintų arba sukeltų pavojų gyvybei, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą.

##### *Su imunitetu susijęs pneumonitas*

Buvo su nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu susijusių sunkaus pneumonito ar intersticinės plaučių ligos atvejų, įskaitant mirtinus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda pneumonito požymių ir simptomų, tokių kaip radiologinio tyrimo duomenų pokyčiai (pvz., židininis šlifuoatą stiklą primenantis pritemimas, infiltracijos dėmės), dusulys ir hipoksija. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Jei pasireiškia 3 ar 4 laipsnio pneumonitas, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą.

Jei pasireiškia 2 laipsnio (simptominis) pneumonitas, reikia sustabdyti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir pradėti gydymą kortikosteroido doze, atitinkančia 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 2 iki 4 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą.

#### *Su imunitetu susijęs kolitas*

Užfiksuota stipraus viduriavimo ar kolito, pasireiškusių vartojant nivolumabą ar jo derinį su ipilimumabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimo viduriavimo ir kitų kolito simptomų, pvz., pilvo skausmo ir gleivių arba kraujo išmatose. Pacientams, sirgusiems kortikosteroidams atspariu su imunitetu susijusiu kolitu, užfiksuota citomegalijos viruso (CMV) infekcijos pasireiškimo ar jos pakartotinio suaktyvėjimo atvejų. Reikia atmesti infekcines ir kitas viduriavimo priežastis, todėl būtina atlikti atitinkamus laboratorinius ir kitus papildomus tyrimus. Jeigu pasitvirtintų kortikosteroidams atsparaus su imunitetu susijusio kolito diagnozė, reikia įvertinti poreikį skirti kitą imunosupresantą kartu su kortikosteroidu arba nutraukti kortikosteroido vartojimą.

Nustačius 4 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 3 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo monoterapiją ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Būklei pagerėjus, galima vėl taikyti monoterapiją nivolumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, nivolumabo monoterapiją reikia nutraukti visam laikui. Pasireiškus 3 laipsnio viduriavimui ar kolitui kartu vartojant nivolumabą ir ipilimumabą, reikia visam laikui nutraukti gydymą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 laipsnio viduriavimą arba kolitą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą. Jeigu viduriavimas arba kolitas nepraeitų, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą.

#### *Su imunitetu susijęs hepatitas*

Buvo pastebėta sunkaus hepatito, pasireiškusio gydant vien nivolumabu ar nivolumabo ir ipilimumabo deriniu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų hepatito simptomų ir požymių, pvz., transaminazių aktyvumo ir bendro bilirubino koncentracijos padidėjimo. Būtina atmesti infekcines ir su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 3 arba 4 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendro bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 laipsnio transaminazių aktyvumo arba bendros bilirubino koncentracijos padidėjimą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą. Jeigu šie laboratoriniai rodmenys išliktų padidėję, reikia skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jeigu paciento būklė

blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą.

#### *Su imunitetu susijęs nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas*

Buvo pastebėta sunkaus nefrito ir inkstų funkcijos sutrikimo, pasireiškusių gydant vien nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientus būtina stebėti dėl galimų nefrito ar inkstų funkcijos sutrikimo simptomų bei požymių. Daugumai pacientų būna nesimptomis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas. Būtina atmesti su liga susijusias tokių sutrikimų priežastis.

Nustačius 4 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą.

Nustačius 2 arba 3 laipsnio kreatinino koncentracijos serume padidėjimą, reikia laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 0,5 iki 1 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu paciento būklė blogėtų arba negerėtų net pradėjus gydyti kortikosteroidu, tai reikia padidinti jo dozę iki atitinkančios nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą ir visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą.

#### *Su imunitetu susijusios endokrinopatijos*

Buvo pastebėta sunkių endokrinopatijų, t.y. hipotirozės, hipertirozės, antinksčių nepakankamumo (įskaitant antrinį antinksčių žievės nepakankamumą), hipofizito (įskaitant hipopituitarizmą), cukrinio diabeto ir diabetinės ketoacidozės atvejų gydant vien nivolumabu ar nivolumabo ir ipilimumabo deriniu (žr. 4.8 skyrių).

Būtina stebėti pacientus dėl galimų endokrinopatijų klinikinių požymių ir simptomų, hiperglikemijos bei skydliaukės funkcijos pokyčių (pradedant gydyti, periodiškai gydymo metu ir, atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pagal poreikį). Gali pasireikšti nuovargis, galvos skausmas, psichikos sutrikimų, pilvo skausmas, neįprastas tuštinimasis ir hipotenzija arba nespecifinių simptomų, kurie gali būti panašūs į atsiradusius dėl kitos priežasties, pvz., metastazių smegenyse arba pačios ligos. Jeigu nenustatyta papildoma priežastis, endokrinopatijų požymius ir simptomus reikia laikyti susijusiais su imunitetu.

Jeigu pasireikštų simptominė hipotirozė, būtina laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą skydliaukės hormonu. Jeigu pasireikštų simptominė hipertirozė, būtina laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir, jei reikia, skirti skydliaukę slopinančio vaistinio preparato. Įtarus ūminį skydliaukės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Būtina toliau tirti skydliaukės funkciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamojo gydymo hormono dozė. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga hipertirozė arba hipotirozė, gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu pasireikštų simptominis 2 laipsnio antinksčių nepakankamumas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą fiziologine kortikosteroido doze. Jei pasireiškia sunkus (3 laipsnio) ar gyvybei pavojingas (4 laipsnio) antinksčių nepakankamumas, gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu reikia nutraukti visam laikui. Būtina tęsti antinksčių funkcijos ir hormonų koncentracijos stebėjimą, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirta kortikosteroido dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis 2 arba 3 laipsnio hipofizitas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį hormoninį gydymą. Įtarus ūminį hipofizės uždegimą, taip pat reikia svarstyti tikslingumą skirti kortikosteroido dozę, atitinkančią nuo

1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę (jei jo reikėjo). Jei pasireiškia gyvybei pavojingas (4 laipsnio) hipofizitas, gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu reikia nutraukti visam laikui. Būtina toliau tirti hipofizės funkciją ir hormonų koncentraciją, kad būtų vartojama tinkama pakeičiamajam gydymui skirtu hormono dozė.

Jeigu pasireikštų simptominis diabetas, būtina laikinai nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą ir, jei reikia, pradėti pakeičiamąjį gydymą insulinu. Būtina tęsti gliukozės koncentracijos kraujyje stebėjimą, kad būtų vartojama tinkama insulino dozė. Jei pasireiškia gyvybei pavojingas cukrinis diabetas, gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu reikia nutraukti visam laikui.

#### *Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos*

Gydant nivolumabo ir ipilimumabo deriniu ar (rečiau) vien nivolumabu, pastebėta sunkaus išbėrimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pasireikštų 3 laipsnio išbėrimas reikia laikinai, o jeigu 4 laipsnio – visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą. Sunkų išbėrimą reikia gydyti didele kortikosteroido doze (atitinkančia nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą).

Buvo retų SJS ir TEN atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini. Jei atsiranda SJS arba TEN simptomų ar požymių, būtina nutraukti gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu ir pacientą nusiųsti į specializuotą įstaigą ištyrimui bei gydymui. Jei nivolumabo vartojančiam pacientui pasireiškia SJS ar TEN, gydymą nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu rekomenduojama nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Reikia laikytis atsargumo, kai svarstomas nivolumabo vartojimas pacientams, kuriems vartojant kurio nors kito imunitetą stimuliuojančio vaistinio preparato nuo vėžio buvo pasireiškusi sunki arba gyvybei pavojinga odos nepageidaujama reakcija.

#### *Kitos su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Klinikinių tyrimų metu vartojant įvairias vien nivolumabo arba nivolumabo derinio su ipilimumabu dozes įvairiems navikams gydyti, mažiau kaip 1 % pacientų buvo pastebėta šių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų: pankreatitas, uveitas, demielinizacija, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir atitraukiamojo nervo paralizą), Guillain-Barré sindromas, generalizuota miastenija, miastenijos sindromas, aseptinis meningitas, encefalitas, gastritas, sarkoidozė, duodenitas, miozitas, miokarditas, rbdomiolizė ir mielitas. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, užfiksuota *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo, hipoparatirozės ir neinfekcinio cistito atvejų (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Įtarus su imunitetu susijusią nepageidaujamą reakciją, būtina tinkamai iširti pacientą, kad būtų patvirtinta jos etiologija arba atmestos kitos priežastys. Atsižvelgiant į nepageidaujamos reakcijos intensyvumą, prireikus laikinai nutraukiamas nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimas ir skiriama kortikosteroido. Paciento būklei pagerėjus, galima vėl gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu, prieš tai palaipsniui sumažinus kortikosteroido dozę. Jeigu intensyvi su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija pasikartotų arba pasireikštų gyvybei pavojinga su imunitetu susijusi nepageidaujama reakcija, nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Vartojant vien nivolumabą arba jo derinį su ipilimumabu, buvo retų miotoksinio poveikio (miozito, miokardito ir rbdomiolizės) atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini. Jei pacientui atsiranda miotoksinio poveikio požymių ir simptomų, jį būtina pradėti atidžiai stebėti, pacientą reikia nedelsiant nusiųsti specialisto įvertinimui ir gydymui. Atsižvelgiant į miotoksinio poveikio sunkumą, būtina sustabdyti ar visam laikui nutraukti nivolumabo ar jo derinio su ipilimumabu vartojimą (žr. 4.2 skyrių) ir pradėti tinkamą gydymą.

Miokardito diagnozei nustatyti reikalingas didelis įtarimo indeksas. Pacientai, kuriems yra širdies ar širdies ir plaučių sutrikimų simptomų, turi būti iširti dėl galimo miokardito. Jei įtariamas miokarditas, nedelsiant turi būti skiriama didelė dozė steroidų (nuo 1 iki 2 mg/kg prednizono per parą arba nuo 1 iki 2 mg/kg metilprednizolono per parą) ir skiriama skubi kardiologo konsultacija atliekant

diagnostinį ištyrimą pagal dabartines klinikines gaires. Kai nustatoma miokardito diagnozė, reikia laikinai arba visam laikui nutraukti nivolumabo derinio su ipilimumabu vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie persodinto solidinio organo atmetimo atvejus pacientams, kurie buvo gydomi PD-1 inhibitoriais. Gydytas nivolumabu gali padidinti persodinto solidinio organo atmetimo riziką recipientams, kuriems persodintas solidinis organas. Šiems pacientams turi būti apsvarstyta gydymo nivolumabu nauda, palyginti su galima organo atmetimo rizika.

Taikant monoterapiją nivolumabu arba vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį buvo nustatyta hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) atvejų. Nivolumabo monoterapiją arba nivolumabo derinį su ipilimumabu reikia skirti atsargiai. Jeigu patvirtinama HLH, reikia nutraukti gydymą nivolumabu arba nivolumabo deriniu su ipilimumabu ir pradėti gydymą nuo HLH.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkias su infuzija susijusias reakcijas vartojant vien nivolumabą arba nivolumabo ir ipilimumabo derinį (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus stipriai ar gyvybei pavojingai su infuzija susijusiai reakcijai, reikia nutraukti infuziją (tiek vartojant vien nivolumabą, tiek jo derinį su ipilimumabu) ir atitinkamai gydyti. Pasireiškus lengvai arba vidutinio sunkumo su infuzija susijusiai reakcijai, galima toliau gydyti nivolumabu ar jo deriniu su ipilimumabu atidžiai stebint paciento būklę ir skiriant parengtinį gydymą remiantis vietinėmis su infuzija susijusių reakcijų profilaktinio gydymo gairėmis.

#### Ligai specifinės atsargumo priemonės

##### *Progresavusi melanoma*

Į nivolumabo ir jo derinio su ipilimumabu pagrindinius klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė buvo  $\geq 2$  balų, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba metastazių minkštuosiuose smegenų dangaluose, sergančių autoimuninėmis ligomis ir iki įtraukimo į tyrimą vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Į pagrindinius melanomos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta akių ar gyslainės melanoma sergančių pacientų. Be to, į tyrimą CA209037 nebuvo įtraukta pacientų, patyrusių su prieš CTLA 4 veikiančiais vaistiniais preparatais susijusią 4 laipsnio nepageidaujamą reakciją (žr. 5.1 skyrių). Pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė buvo 2 balų, turėjusių gydytų metastazių minkštuosiuose smegenų dangaluose, sergančių akių ar gyslainės melanoma, autoimuninėmis ligomis ir patyrusių 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamą reakciją, susijusią su anksčiau vartotais vaistiniais preparatais prieš CTLA-4, įtraukta į tyrimą CA209172 (žr. 5.1 skyrių). Pacientų, iki įtraukimo į tyrimą vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba metastazių minkštuosiuose smegenų dangaluose duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Ilgesnis PFS vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus su nivolumabo monoterapija, nustatytas tik esant mažai naviko PD-L1 raiškai. Pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška didelė (PD-L1  $\geq 1\%$ ), vartojant nivolumabo ir ipilimumabo derinį ir vien nivolumabą nustatytas panašiai pailgėjęs OS. Prieš skirdamas šį vaistinių preparatų derinį, gydytojas turėtų kruopščiai iširti paciento ir naviko savybes bei atsižvelgti į nivolumabo derinio su ipilimumabu naudą ir toksiškumą palyginus su nivolumabo monoterapija (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

##### *Nivolumabo vartojimas greitai progresuojančia melanoma sergantiems pacientams*

Prieš pradėdami gydyti greitai progresuojančią ligą, gydytojai turi įvertinti, kad nivolumabo poveikis pasireiškia ne iš karto (žr. 5.1 skyrių).

### *Adjuvantinis melanomos gydymas*

Adjuvantinio melanomos gydymo duomenų nėra pacientams, turintiems šių rizikos faktorių (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius):

- anksčiau sirgusiems autoimunine liga arba bet kuria liga, dėl kurios reikėjo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais ( $\geq 10$  mg prednizono per parą ar ekvivalentine bet kurio kito doze) arba kitais imunosupresantais;
- anksčiau gydytiems nuo melanomos (išskyrus tuos, kuriems atlikta operacija, taikyta adjuvantinė radioterapija neurochirurgijos būdu pašalinus centrinės nervų sistemos pažaidas, ir jeigu adjuvantinis gydymas interferonu baigtas likus bent 6 mėn. iki randomizacijos);
- anksčiau gydytiems anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 arba anti CTLA-4 antikūnais (įskaitant ipilimumabą, visus kitus antikūnus ir vaistinius preparatus, specifiskai nutaikytus į T ląstelių kostimuliacijos arba imuninės kontrolės punkto kelius);
- iki 18 metų amžiaus.

Duomenų nėra, todėl šių populiacijų pacientams nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus numatomą individualų naudos ir rizikos santykį.

### *Nesmulkiaštelinis plaučių vėžys*

#### *Pirmaeilio NSLPV gydymas*

Į pagrindinį pirmaeilį NSLPV gydymo tyrimą neįtraukta pacientų, sergančių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga, medicininės būklės, kurioms reikalinga sisteminė imunosupresija, turinčių aktyvių (negydytų) metastazių smegenyse, kuriems anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas dėl išplitusios ligos ir turinčių jautrumą didinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Senyviems (75 metų ir vyresniems) pacientams duomenų yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Jiems ipilimumabo ir nivolumabo derinys ir chemoterapija skiriamas atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

#### *NSLPV gydymas po ankstesnės chemoterapijos*

Į pagrindinius klinikinius NSLPV tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradinė funkcinė būklė buvo  $\geq 2$  balų, kuriems buvo aktyvių metastazių smegenyse, kurie sirgo autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga bei įtraukimo dieną vartojo sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta 2 balais, įtraukta į tyrimą CA209171 (žr. 5.1 skyrių). Pacientų, iki įtraukimo į tyrimą sirgusių autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse ir vartojusių sisteminio poveikio imunosupresantų duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų galimos naudos ir rizikos santykį.

Prieš pradėdami gydyti blogesnės prognozės ir (arba) agresyvią ligą, gydytojai turi įvertinti, kad nivolumabo poveikis pasireiškia ne iš karto. Neplokščialąstelinį NSLPV gydant nivolumabu, per pirmuosius 3 mėn. mirė daugiau pacientų negu gydant docetakseliu. Veiksniai, susiję su ankstyvomis mirtimis, buvo blogesnės prognozės veiksniai ir (ar) agresyvesnė liga, kai naviko PD-L1 raiška yra maža arba jos nėra (žr. 5.1 skyrių).

#### *NSLPV neoadjuvantinis gydymas*

Į pagrindinį operabilaus NSLPV neoadjuvantinio gydymo tyrimą neįtraukti pacientai, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$  balais, sergantys aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga, esantys medicininės būklės, kuriai reikalinga sisteminė imunosupresija, sergantys neoperabilia arba metastazavusia liga, kuriems anksčiau skirtas vėžio gydymas dėl operabilios ligos arba turinčių žinomą jautrumą didinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų (žr. 5.1 skyrių). Kadangi duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo derinio su chemoterapija reikia skirti atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų galimos naudos ir rizikos santykį.

### *Piktybinė pleuros mezotelioma (PPM)*

Į pirmaeilio PPM gydymo pagrindinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurie sirgo pirmine pilvaplėvės, perikardo, sėklidžių arba *tunica vaginalis* mezotelioma, intersticine plaučių liga, aktyvia autoimunine liga, sisteminio poveikio imunosupresantais gydyta liga arba turėjo metastazių smegenyse (išskyrus atvejį, kai atlikta chirurginė rezekcija arba taikyta stereotaksinė radioterapija ir nebuvo progresavimo per paskutinius 3 mėn. iki įtraukimo į tyrimą) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų nivolumabo



derinys su ipilimumabu šioms populiacijoms skiriamas tik kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

#### *Inkstų ląstelių karcinoma*

##### *Nivolumabo arba nivolumabo derinys su ipilimumabu*

Į nivolumabo ar nivolumabo derinio su ipilimumabu klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo aktyvių metastazių smegenyse, kurie sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis ir kurių būklė buvo tokia, kad reikėjo vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo arba nivolumabo derinio su ipilimumabu skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų galimos naudos ir rizikos santykį.

##### *Nivolumabo ir kabozantinibo derinys*

Į nivolumabo derinio su kabozantinibu klinikinius tyrimus neįtraukta pacientų, turinčių aktyvių metastazių smegenyse arba sergančių aktyviomis autoimuninėmis ar kitomis ligomis, dėl kurių reikia sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, nivolumabo ir kabozantinibo derinio šioms pacientų populiacijoms skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų tikėtiną naudos ir rizikos santykį.

Vartojant nivolumabo derinį su kabozantinibu progresavusia ILK sergantiems pacientams, apie 3 ir 4 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimą pranešta dažniau negu gydant vien nivolumabu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydyti ir periodiškai gydymo metu reikia tikrinti kepenų fermentų aktyvumą. Būtina laikytis abiejų vaistų vartojimo metodikų (žr. 4.2 skyrių ir kabozantinibo PCS).

#### *Klasikinė Hodžkino limfoma*

Į klasikinės Hodžkino limfomos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta pacientų, sergančių aktyviomis autoimuninėmis ligomis ar simptomine intersticine plaučių liga (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra, todėl šioms pacientų populiacijoms nivolumabo turi būti skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų galimos naudos ir rizikos santykį.

##### *Alogeninės hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT) komplikacijos klasikinė Hodžkino limfoma sergantiems pacientams*

Stebint kHL sergančius anksčiau nivolumabą vartojusius pacientus, kuriems atlikta alogeninė HKLT, užfiksuota ūminė transplantato prieš šeimininką ligos (ūTPŠL) atvejų ir su transplantacija susijusių mirčių (TSM). Kiekvienu atveju būtina kruopščiai įvertinti laukiamą HKLT naudą ir galimą su transplantatu susijusių komplikacijų rizikos padidėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Vaistiniam preparatui esant rinkoje pacientams gydytiems nivolumabu po atliktos alogeninės HKLT buvo pranešta apie greitai pasireiškusią ir sunkią ūTPŠL, kai kuriems pasibaigusia mirtimi. Gydymas nivolumabu gali padidinti sunkios ūTPŠL atsiradimo riziką ir baigtis mirtimi pacientams, kuriems prieš tai buvo atlikta alogeninė HKLT, ypač tiems, kurie yra sirgę ūTPŠL. Šiems pacientams būtina įvertinti gydymo nivolumabu naudą lyginant su galima rizika (žr. 4.8 skyrių).

#### *Galvos ir kaklo vėžys*

Į GKPLV klinikinį tyrimą nebuvo įtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$  balais, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis arba kitomis ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminėmis priemonėmis slopinti imunitetą, arba pirmine nosiaryklės ar seilių liaukų karcinoma (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Duomenų šioms populiacijoms nėra, todėl būtina kruopščiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį bei imtis atsargumo priemonių.

Prieš pradėdami gydyti blogesnę prognozę turinčius ir (arba) agresyvia liga sergančius pacientus, gydytojai turi įvertinti, jog nivolumabo poveikis pasireiškia ne iš karto. Galvos ir kaklo vėžį gydant nivolumabu, per pirmuosius 3 mėn. mirė daugiau pacientų negu gydant docetakseliu. Veiksniai, susiję su ankstyvomis mirtimis, buvo funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus, gydant platinos preparatais greitai progresavusi liga ir didelis navikinio audinio kiekis.

### *Urotelio karcinoma*

#### *Išplitusios urotelio karcinomos gydymas*

Į urotelio karcinomos klinikinius tyrimus nebuvo įtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$ , turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio imuniteto slopinimo (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

#### *Urotelio karcinomos adjuvantinis gydymas*

Į urotelio karcinomos adjuvantinio gydymo klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$  balais (išskyrus atvejus, kai pradinė funkcinė būklė įvertinta 2 balais, netaikyta neoadjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu ir netinka adjuvantinė chemoterapija cisplatina), buvo vėžio požymių po operacijos, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio imuniteto slopinimo (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

### *dMMR ar MSI-H storosios ir tiesiosios žarnos vėžys*

Į dMMR ar MSI-H metastazavusio STŽV klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$ , turėjusių aktyvių metastazių galvos smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo ir ipilimumabo derinio skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

### *Stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma*

#### *Pirmaeilis SPLK gydymas*

Į SPLK klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$ , kuriems tuo metu ar anksčiau nustatyta metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ar tokiomis ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio imuniteto slopinimo, arba esant didelei kraujavimo ar fistulės rizikai dėl akivaizdžios stemplės naviko invazijos į gretimus organus (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šių populiacijų pacientams nivolumabo ir ipilimumabo derinio skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus potencialų individualų naudos ir rizikos santykį.

Tiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinio poveikį taikant pirmaeilį SPLK gydymą, per pirmus 4 mėn. ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientų mirė daugiau negu chemoterapijos grupės pacientų. Prieš pradėdami gydyti pacientus, kurių prognozė prastesnė ir (arba) liga agresyvi, gydytojai turi įvertinti tai, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinio poveikis pasireiškia lėtai (žr. 5.1 skyrių).

#### *SPLK gydymas po pirmaeilės chemoterapijos*

Dauguma stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos klinikinių duomenų gauti tiriant azijietiškos kilmės pacientus (žr. 5.1 skyrių).

Į SPLK klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinės būklės rodiklis buvo  $\geq 2$ , esant simptominių arba reikalavusių gydymo metastazių smegenyse, aiškiai naviko invazijai į organus šalia stemplės (pvz., aortą arba kvėpavimo takus), sirgusių autoimuninėms ligoms arba būklėmis, dėl kurių teko vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų, šioms populiacijoms nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Gydytojas, skirdamas nivolumabo SPLK gydymui, turi atsižvelgti į vėlyvą jo poveikį. Per pirmuosius 2,5 mėn. po randomizacijos nivolumabo grupėje pacientų mirė daugiau negu chemoterapijos. Specifinių faktorių, susijusių su ankstyva mirtimi, nenustatyta (žr. 5.1 skyrių).

### *Stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio (SV arba SSJV) adjuvantinis gydymas*

Pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$  balais, negavusių chemoradioterapijos (CRT) prieš operaciją, sirgusių IV stadijos operuotina liga, aktyvia autoimunine liga arba liga, dėl kurios reikėjo sisteminio imuninės sistemos slopinimo, į stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio

tyrimą neįtraukta (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Nesant duomenų tokiems pacientams nivolumabo skiriama atsargiai, kruopščiai įvertinus tikėtiną individualų naudos ir rizikos santykį.

#### *Skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties ar stemplės adenokarcinoma*

Į skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties ir stemplės adenokarcinomos klinikinį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta  $\geq 2$  balais, turėjusių negydytų metastazių centrinėje nervų sistemoje, sirgusių aktyviomis, žinomomis arba įtariamomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminėmis priemonėmis slopinti imuninę sistemą (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius). Duomenų šioms populiacijoms nėra, todėl joms nivolumabo derinys su chemoterapija skiriamas atsargiai, kruopščiai įvertinus individualų naudos ir rizikos santykį.

Į tyrimą Nr. CA209649 neįtraukta pacientų, kuriems nustatyta teigiama HER2-būklė. Nežinomos būklės pacientus buvo leidžiama įtraukti į tyrimą, jie sudarė 40,3 % (žr. 5.1 skyrių).

#### Pacientai, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste

Kiekviename šio vaistinio preparato ml yra 0,1 mmol (2,5 mg) natrio. Šio vaistinio preparato 4 ml flakone yra 10 mg natrio, 10 ml flakone – 25 mg natrio, 12 ml flakone – 30 mg natrio, o 24 ml flakone – 60 mg natrio (tai atitinka atitinkamai 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % ir 3 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio).

#### Paciento įspėjamoji kortelė

Visi OPDIVO skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su informacija gydytojams ir gydymo valdymo gairėmis. Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo OPDIVO riziką. Kiekvieną kartą išrašant vaistinį preparatą pacientui yra įteikiama paciento įspėjamoji kortelė.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Nivolumabas yra žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas. Specialių farmakokinetinės sąveikos tyrimų neatlikta. Monokloninių antikūnų citochromo P450 (CYP) fermentai ar kiti vaistinius preparatus metabolizuojantys fermentai nemetabolizuoja, todėl kartu vartojant šių fermentus slopinančių ar sužadinančių vaistinių preparatų, poveikis nivolumabo farmakokinetikai nėra tikėtinas.

#### Kitokia sąveika

##### *Sisteminis imuniteto slopinimas*

Sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų negalima vartoti prieš pradėdant gydyti nivolumabu, kadangi jie gali trikdyti pastarojo farmakodinaminį veikimą. Vis dėlto sisteminio poveikio kortikosteroidų ir kitų imunosupresantų galima skirti nivolumabu gydomiems pacientams su imunitetu susijusioms nepageidaujamos reakcijos šalinimui. Preliminariais duomenimis, sisteminio poveikio imunosupresantai, paskirti jau vartojant nivolumabą, nekliaudo organizmui reaguoti į šį vaistinį preparatą.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie nivolumabo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus IgG4 prasiskverbia pro placentos barjerą, o nivolumabas yra IgG4; dėl to nivolumabas gali pateikti iš moters organizmo į besivystančio vaisiaus organizmą. Nivolumabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo, nebent klinikinė nauda yra didesnė už galimą riziką. Veiksmingą kontracepciją reikia taikyti bent 5 mėn. po paskutinės nivolumabo dozės.

#### Žindymas

Nežinoma, ar nivolumabo išsiskiria į moters pieną. Vis dėlto daugelis vaistinių preparatų, įskaitant antikūnus, gali išsiskirti į moters pieną, todėl pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo nivolumabu.

## Vaisingumas

Nivolumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Vadinasi, nivolumabo poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nėra žinomas.

### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nivolumabas ir jo derinys su ipilimumabu gali silpnai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargio (žr. 4.8 skyrių) pacientams reikia patarti, jog atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus, kol įsitikins, kad jų nivolumabas nepalankiai neveikia.

### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

#### Nivolumabo monoterapija (žr. 4.2 skyrių)

##### *Saugumo duomenų santrauka*

Įvairių tipų navikų monoterapijos nivolumabu (n = 4646) (minimali stebėjimo trukmė – nuo 2,3 iki 28 mėn.) jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotos dažniausios ( $\geq 10\%$ ) nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis (44 %), raumenų ir kaulų skausmas (28 %), viduriavimas (26 %), išbėrimas (24 %), kosulys (22 %), pykinimas (22 %), niežėjimas (19 %), sumažėjęs apetitas (17 %), artralgija (17 %), vidurių užkietėjimas (16 %), dusulys (16 %), pilvo skausmas (15 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (15 %), karščiavimas (13 %), galvos skausmas (13 %), anemija (13 %) ir vėmimas (12 %). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio). 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 44 %, kurių 0,3 % mirtinų nepageidaujamų reakcijų buvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Per mažiausiai 63 mėnesių NSLPV stebėjimą, naujų saugumo signalų nustatytą nebuvo.

##### *Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje*

6 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos bendrais klinikinių tyrimų duomenimis pacientams, vartojusiems vien nivolumabą (n = 4646). Šios reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemas ir dažnį. Atvejų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus vaistinių preparatų pateiktus į rinką gautus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos taikant monoterapiją nivolumabu**

	<b>Nivolumabo monoterapija</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnas	pneumonija <sup>a</sup> , bronchitas
Retas	aseptinis meningitas
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir napatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	
Retas	histiocitinis nekrozinis limfadenitas (Kikuchi limfadenitas)
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	limfopenija <sup>b</sup> , anemija <sup>b,i</sup> , leukopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>a,b</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup>
Nedažnas	eozinofilija
Dažnis nežinomas	hemofagocitinė limfohistiocitozė
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą), padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)
Nedažnas	sarkoidozė
Nežinomas	persodinto solidinio organo atmetimas <sup>f</sup>

	<b>Nivolumabo monoterapija</b>
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	
Dažnas	hipotirozė, hipertireozė, tiroiditas
Nedažnas	antinksčių nepakankamumas <sup>j</sup> , hipopituitarizmas, hipofizitas, cukrinis diabetas
Retas	diabetinė ketoacidozė, hipoparatirozė
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hiperglikemija <sup>b</sup>
Dažnas	dehidracija, kūno svorio mažėjimas, hipoglikemija <sup>b</sup>
Nedažnas	metabolinė acidozė
Nežinomas	naviko irimo sindromas <sup>g</sup>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	galvos skausmas
Dažnas	periferinė neuropatija, svaigulys
Nedažnas	polineuropatija, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir akies atitraukiamojo nervų parėzes)
Retas	Guillain-Barré sindromas, demielinizacija, miastenijos sindromas, encefalitas <sup>a,k</sup>
Dažnis nežinomas	mielitas (įskaitant skersinį mielitą)
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažnas	neryškus matymas, sausos akys
Nedažnas	uveitas
Nežinomas	Vogt-Koyanagi-Harada sindromas <sup>f</sup>
<b>Širdies sutrikimai</b>	
Dažnas	tachikardija, prieširdžių virpėjimas
Nedažnas	miokarditas <sup>a</sup> , perikardo sutrikimai <sup>h</sup> , aritmija (įskaitant skilvelių)
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Dažnas	hipertenzija
Retas	vaskulitas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	dusulys <sup>a</sup> , kosulys
Dažnas	pneumonitas <sup>a</sup> , skystis pleuros ertmėje
Nedažnas	plaučių infiltracija
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažnas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
Dažnas	kolitas <sup>a</sup> , stomatitas, sausa burna
Nedažnas	pankreatitas, gastritas
Retas	dvylikapirštės žarnos opa
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	
Nedažnas	hepatitas, tulžies stazė
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	išbėrimas <sup>c</sup> , niežėjimas
Dažnas	vtiligas, sausa oda, eritema, alopecija
Nedažnas	psoriazė, rožiniai spuogai, daugiaformė eritema, dilgėlinė
Retas	toksinė epidermio nekrolizė <sup>a,d</sup> , Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas <sup>a</sup>
Nežinomas	sklerozuojanti kerpligė <sup>g</sup> , kiti lichenoidiniai sutrikimai
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas <sup>c</sup> , artralgija
Dažnas	artritas
Nedažnas	reumatinė polimialgija
Retas	Sjogren sindromas, miopatija, miozitas (įskaitant polimiozitą) <sup>a</sup> , rbdomiolizė <sup>a,d</sup>

	<b>Nivolumabo monoterapija</b>
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažnas	inkstų nepakankamumas (įskaitant ūminį inkstų pažeidimą) <sup>a</sup>
Retas	tubulointersticinis nefritas, neinfekcinis cistitas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas
Dažnas	skausmas, krūtinės skausmas, edema <sup>l</sup>
<b>Tyrimai<sup>b</sup></b>	
Labai dažnas	padidėjęs AST aktyvumas, hiponatremija, hipoalbuminemija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjusi kreatinino koncentracija, padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs lipazės aktyvumas, hiperkalemija, padidėjęs amilazės aktyvumas, hipokalcemija, hipomagnezemija, hipokalemija, hiperkalcemija
Dažnas	padidėjęs bendro bilirubino kiekis, hipernatremija, hipermagnezemija

6 lentelėje nurodytiems nepageidaujamų reakcijų dažniams įtakos galėjo turėti ne vien nivolumabas, bet ir pati liga.

<sup>a</sup> Užbaigtų ar tebevykstančių klinikinių tyrimų metu buvo mirties atvejų.

<sup>b</sup> Laboratorinių rodmenų sutrikimų dažnis atitinka dalį pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rodmenys pablogėjo, palyginti su pradiniais rodmenimis. Žr. „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas; Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys“ toliau.

<sup>c</sup> Išbėrimas – tai sudėtinis terminas, apimantis išbėrimą dėmelėmis ir pūslelėmis, eriteminį išbėrimą, niežtintį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, į tymus panašų išbėrimą, išbėrimą pūslelėmis, išbėrimą pūlinėliais, vezikulinį išbėrimą, eksfoliacinį išbėrimą, dermatitą, panašų į spuogus dermatitą, alerginį dermatitą, atopinį dermatitą, pūslinį dermatitą, eksfoliacinį dermatitą, į žvynelinę panašų dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą ir pemfigoidą.

<sup>d</sup> Taip pat pranešta tyrimų, kurie į apibendrintus duomenis neįtraukti, metu. Dažnis paremtas atsižvelgiant į tyrimų programos metu apskaičiuotą ekspoziciją.

<sup>e</sup> Skeleto ir raumenų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų diskomfortą, mialgiją, tarpšonkaulinę mialgiją, kaklo skausmą, galūnės skausmą ir stuburo skausmą.

<sup>f</sup> Šis reiškinys užfiksuotas vaistinį preparatą pateikus į rinką (taip pat žr. 4.4 skyrių).

<sup>g</sup> Užfiksuotas klinikinių tyrimų metu ir vaistinį preparatą pateikus į rinką.

<sup>h</sup> Perikardo sutrikimai – tai sudėtinis terminas, kuris apima perikarditą, skystį perikarde, širdies tamponadą ir Dressler sindromą.

<sup>i</sup> Anemija – tai sudėtinis terminas, kuris apima hemolizinę, autoimuninę ir pasireiškusią dėl kitų priežasčių, sumažėjusią hemoglobino koncentraciją, geležies stokos anemiją ir sumažėjusį eritrocitų kiekį.

<sup>j</sup> Įskaitant antinksčių nepakankamumą, ūminį antinksčių žievės nepakankamumą ir antrinį antinksčių žievės nepakankamumą.

<sup>k</sup> Įskaitant encefalitą ir limbinį encefalitą.

<sup>l</sup> Edema – tai sudėtinis terminas, apimantis išplitusią edemą, periferinę edemą, periferinį patinimą ir patinimą.

### Nivolumabo ir kitų terapinių medžiagų derinys (žr. 4.2 skyrių)

#### *Saugumo duomenų santrauka*

Jeigu nivolumabo vartojama derinyje, prieš pradėdant gydymą, reikia susipažinti su kitų terapinių medžiagų PCS, norint gauti daugiau informacijos apie saugumo savybes.

#### Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (su chemoterapija arba be jos)

Įvairių įvairių tipų navikų, kurių minimalus stebėjimo laikotarpis svyruoja nuo 6 iki 47 mėnesių, gydymo nivolumabo ir ipilimumabo deriniu (su chemoterapija arba be jos) (n = 2094) jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotos dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 10\%$ ) buvo nuovargis (50%), išbėrimas (38%), viduriavimas (37%), pykinimas (31%), niežulys (29%), raumenų ir skeleto skausmas (28%), karščiavimas (25%), kosulys (24%), sumažėjęs apetitas (23%), vėmimas (20%), dusulys (19%), vidurių užkietėjimas (19%), artralgija (19%), pilvo skausmas (18%), hipotirozė (16%), galvos skausmas (16%), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (15%), edema (13%) ir svaigulys (11%). 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 67% nivolumabo ir ipilimumabo derinio (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų; 0,7% mirtinų nepageidaujamos reakcijų buvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Nuovargio (62%), išbėrimo (57%), viduriavimo (52%), pykinimo (42%), niežulio (40%), pireksijos (36%) ir galvos skausmo (26%) dažnis buvo  $\geq 10\%$  didesnis 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių pacientų grupėje, nei nivolumabo su ipilimumabu derinio (su chemoterapija arba be jos) jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotas dažnis. Pacientams, gydytiems 360 mg nivolumabo, 1 mg/kg ipilimumabo ir

chemoterapijos deriniu, anemijos (32 %) ir neutropenijos (15 %) atvejų dažnis buvo  $\geq 10$  % didesnis, negu dažniai, užfiksuoti gydymo nivolumabo su ipilimumabu deriniu (su chemoterapija arba be jos) jungtinėje duomenų bazėje.

#### Nivolumabo ir chemoterapijos derinys

Įvairiais navikais sirgusių pacientų, vartojusių 240 mg kas 2 savaites arba 360 mg kas 3 savaites nivolumabo derinį su chemoterapija (n = 1268) jungtinėje duomenų bazėje po bent 12,1–20 mėn. skrandžio, SSJ, stemplės adenokarcinomos arba SPLK, arba po operabilaus NSLPV 3 gydymo ciklą stebėjimo dažniausios ( $\geq 10$  %) nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (51 %), periferinė neuropatija (39 %), nuovargis (39 %), viduriavimas (33 %), sumažėjęs apetitas (33 %), vidurių užkietėjimas (31 %), vėmimas (27 %), stomatitas (22 %), pilvo skausmas (21 %), išbėrimas (18 %) karščiavimas (17 %), raumenų ir kaulų skausmas (16 %), kosulys (13 %), edema (įskaitant periferinę edemą) (12 %) ir hipoalbuminemia (11 %). 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 71 % tiriamųjų, kuriems skirtas nivolumabo derinys su chemoterapija, 1,2 % su nivolumabo ir chemoterapijos deriniu susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo mirtinos. Skrandžio, SSJ ar stemplės adenokarcinomos arba SPLK gydymo nivolumabo ir chemoterapijos deriniu trukmės mediana buvo 6,44 mėn. (95 % PI: 5,95, 6,80), chemoterapijos – 4,34 mėn. (95 % PI: 4,04, 4,70). Operabilaus NSLPV atveju devyniasdešimt trys procentai (93 %) pacientų gavo 3 nivolumabo ir chemoterapijos derinio gydymo ciklus.

#### Nivolumabo ir kabozantinibo derinys

Nivolumabo (240 mg kas 2 savaites) derinio su kabozantinibu (40 mg 1 kartą per parą) jungtinėje duomenų bazėje (n = 320), į kurią įtraukti ILK sirgę pacientai buvo stebimi bent 16,0 mėn., dažniausios ( $\geq 10$  %) nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (64,7 %), nuovargis (51,3 %), delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (40,0 %), stomatitas (38,8 %), raumenų ir kaulų skausmas (37,5 %), hipertenzija (37,2 %), išbėrimas (36,3 %), hipotirozė (35,6 %), sumažėjęs apetitas (30,3 %), pykinimas (28,8 %), pilvo skausmas (25,0 %), disgeuzija (23,8 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (20,6 %), kosulys (20,6 %), niežėjimas (20,6 %), artralgija (19,4 %), vėmimas (18,4 %), disfonija (17,8 %), galvos skausmas (16,3 %), dispepsija (15,9 %), svaigulys (14,1 %), vidurių užkietėjimas (14,1 %), karščiavimas (14,1 %), edema (13,4 %), raumenų spazmas (12,2 %), dusulys (11,6 %), proteinurija (10,9 %) ir hipertirozė (10,0 %). 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 78 %, kurių 0,3 % mirtinų nepageidaujamų reakcijų buvo susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nivolumabo derinio su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos) (n = 2094), nivolumabo derinio su chemoterapija (n = 1268) ir nivolumabo derinio su kabozantinibu (n = 320) jungtinėje duomenų bazėje užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 7 lentelėje. Jos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus vaistinių preparatų pateikus į rinką gautus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eile.

**7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, užfiksuotos vartojant nivolumabo derinį su kitomis terapinėmis medžiagomis**

	<b>Derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos)</b>	<b>Derinys su chemoterapija</b>	<b>Derinys su kabozantinibu</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
Labai dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija		viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnas	pneumonija, bronchitas, konjunktyvitas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija <sup>a</sup>	pneumonija
Retas	aseptinis meningitas		

	<b>Derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos)</b>	<b>Derinys su chemoterapija</b>	<b>Derinys su kabozantinibu</b>
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	anemija <sup>b,i</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup> , leukopenija <sup>b</sup> , limfopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup>	neutropenija <sup>b</sup> , anemija <sup>b,i</sup> , leukopenija <sup>b</sup> , limfopenija <sup>b</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup>	anemija <sup>b</sup> , trombocitopenija <sup>b</sup> , leukopenija <sup>b</sup> , limfopenija <sup>b</sup> , neutropenija <sup>b</sup>
Dažnas	eozinofilija	febrilinė neutropenija <sup>a</sup>	eozinofilija
Nedažnas	febrilinė neutropenija	eozinofilija	
Dažnis nežinomas	hemofagocitinė limfohistiocitozė		
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
Dažnas	su infuzija susijusi reakcija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą), padidėjęs jautrumas	padidėjęs jautrumas, su infuzija susijusi reakcija (įskaitant citokinų išsiskyrimo sindromą)	padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)
Nedažnas			su infuzija susijusi padidėjusio jautrumo reakcija
Retas	sarkoidozė		
Dažnis nežinomas	persodinto solidinio organo atmetimas <sup>f</sup>		
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>			
Labai dažnas	hipotirozė		hipotirozė, hipertirozė
Dažnas	hipotirozė, tiroiditas, antinksčių nepakankamumas, hipofizitas, hipopituitarizmas, cukrinis diabetas	hipotirozė, hipertirozė	antinksčių nepakankamumas
Nedažnas	diabetinė ketoacidozė	antinksčių nepakankamumas, tiroiditas, hipopituitarizmas, cukrinis diabetas	hipofizitas, tiroiditas
Retas	hipoparatirozė	hipofizitas	
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hiperglikemija <sup>b</sup> , hipoglikemija <sup>b</sup>	sumažėjęs apetitas, hipoalbuminemija, hiperglikemija <sup>b</sup> , hipoglikemija <sup>b</sup>	sumažėjęs apetitas, hipoglikemija <sup>b</sup> , hiperglikemija <sup>b</sup> , sumažėjęs svoris
Dažnas	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, sumažėjęs svoris	hipofosfatemija	dehidracija
Nedažnas	metabolinė acidozė		
Retas		naviko irimo sindromas	
Dažnis nežinomas	naviko irimo sindromas <sup>g</sup>		



	<b>Derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos)</b>	<b>Derinys su chemoterapija</b>	<b>Derinys su kabozantinibu</b>
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	galvos skausmas, svaigulys	periferinė neuropatija	disgeuzija, svaigulys, galvos skausmas
Dažnas	periferinė neuropatija	parestezija, svaigulys, galvos skausmas	periferinė neuropatija
Nedažnas	polineuropatija, peronealinio nervo paralyžius, autoimuninė neuropatija (įskaitant veidinio ir atitraukiamojo nervo parezes), encefalitas, sunkioji miastenija		autoimuninis encefalitas, Guillain-Barré sindromas, miastenijos sindromas
Retas	Guillain-Barré sindromas, neuritas, mielitas (įskaitant skersinį mielitą)	Guillain-Barré sindromas, encefalitas	
Dažnis nežinomas		mielitas (įskaitant skersinį mielitą)	
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>			
Dažnas			ūžesys ( <i>tinnitus</i> )
<b>Akių sutrikimai</b>			
Dažnas	neryškus matymas, sausos akys	sausos akys, neryškus matymas	sausos akys, neryškus matymas
Nedažnas	uveitas, episkleritas	uveitas	uveitas
Retas	Vogt-Koyanagi-Harada sindromas		
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Dažnas	tachikardija, prieširdžių virpėjimas	tachikardija, prieširdžių virpėjimas	prieširdžių virpėjimas, tachikardija
Nedažnas	miokarditas <sup>a</sup> , aritmija (įskaitant skilvelinę aritmiją) <sup>a</sup> , bradikardija	miokarditas	miokarditas
Dažnis nežinomas	perikardo sutrikimai <sup>h</sup>		
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			
Labai dažnas			hipertenzija
Dažnas	hipertenzija	trombozė <sup>a, j</sup> , hipertenzija, vaskulitas	trombozė <sup>i</sup>
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>			
Labai dažnas	kosulys, dusulys	kosulys	disfonija, dusulys, kosulys
Dažnas	pneumonitas <sup>a</sup> , plaučių embolija <sup>a</sup> , pleuros efuzija	pneumonitas <sup>a</sup> , dusulys	pneumonitas, plaučių embolija, pleuros efuzija, epistaksė

	<b>Derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos)</b>	<b>Derinys su chemoterapija</b>	<b>Derinys su kabozantinibu</b>
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Labai dažnas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas	viduriavimas <sup>a</sup> , stomatitas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas, pilvo skausmas, dispepsija
Dažnas	kolitas <sup>a</sup> , pankreatitas, stomatitas, gastritas, sausa burna	kolitas, sausa burna	kolitas, gastritas, burnos skausmas, sausa burna, hemorojiniai mazgai
Nedažnas	dvylikapirštės žarnos uždegimas	pankreatitas	pankreatitas, plonosios žarnos perforacija <sup>a</sup> , glosodinija
Retas	žarnų perforacija <sup>a</sup>		
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</b>			
Dažnas	hepatitas		hepatitas
Nedažnas		hepatitas	
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Labai dažnas	išbėrimas <sup>c</sup> , niežėjimas	išbėrimas <sup>c</sup>	delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, išbėrimas <sup>c</sup> , niežėjimas
Dažnas	alopecija, vitiligo, dilgėlinė, sausa oda, eritema,	delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, niežėjimas, odos hiperpigmentacija, alopecija, sausa oda, eritema	alopecija, sausa oda, eritema, pakitusi plaukų spalva
Nedažnas	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas, daugiaformė eritema, psoriazė		psoriazė, dilgėlinė
Retas	toksinė epidermio nekrolizė <sup>a,d</sup> , sklerozinė kerpligė, kiti kerpligės pobūdžio sutrikimai		
Dažnis nežinomas			sklerozinė kerpligė, kiti kerpligės pobūdžio sutrikimai
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas <sup>c</sup> , artralgija	raumenų ir kaulų skausmas <sup>c</sup>	raumenų ir kaulų skausmas <sup>c</sup> , artralgija, raumenų spazmas
Dažnas	raumenų spazmas, raumenų silpnumas, artritas	artralgija, raumenų silpnumas	artritas
Nedažnas	reumatinė polimialgija, miopatija, miozitas (įskaitant polimiozită) <sup>a</sup>		miopatija, žandikaulio osteonekrozė, fistulė
Retas	spondiloartropatija, Sjogren sindromas, rbdomiolizė <sup>a</sup>		

	<b>Derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos)</b>	<b>Derinys su chemoterapija</b>	<b>Derinys su kabozantinibu</b>
<b>Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Labai dažnas			proteinurija
Dažnas	inkštų nepakankamumas (įskaitant ūminį inkštų pažeidimą) <sup>a</sup>	inkštų nepakankamumas <sup>a</sup>	inkštų nepakankamumas, ūminis inkštų pažeidimas
Nedažnas	tubulointerstinis nefritas, nefritas	neinfekcinis cistitas	nefritas
Retas	neinfekcinis cistitas	nefritas	neinfekcinis cistitas <sup>e</sup>
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas, edema (įskaitant periferinę edemą)	nuovargis, karščiavimas, edema (įskaitant periferinę edemą)	nuovargis, karščiavimas, edema
Dažnas	krūtinės skausmas, skausmas, šaltkrėtis	negalavimas	skausmas, krūtinės skausmas
<b>Tyrimai</b>			
Labai dažnas	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs AST aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs ALT aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs bendro bilirubino kiekis <sup>b</sup> , padidėjusi kreatinino koncentracija <sup>b</sup> , padidėjęs amilazės aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs lipazės aktyvumas <sup>b</sup> , hiponatremija <sup>b</sup> , hiperkalemija <sup>b</sup> , hipokalemija <sup>b</sup> , hiperkalcemija <sup>b</sup> , hipokalcemija <sup>b</sup>	hipokalcemija <sup>b</sup> , padidėjęs transaminazių aktyvumas <sup>b</sup> , hiponatremija <sup>b</sup> , padidėjęs amilazės aktyvumas <sup>b</sup> , hipomagnezemija <sup>b</sup> , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas <sup>b</sup> , hipokalemija <sup>b</sup> , padidėjusi kreatinino koncentracija <sup>b</sup> , padidėjęs lipazės aktyvumas, hiperkalemija <sup>b</sup> , padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija <sup>b</sup>	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs ALT aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs AST aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija <sup>b</sup> , padidėjusi kreatinino koncentracija <sup>b</sup> , padidėjęs amilazės aktyvumas <sup>b</sup> , padidėjęs lipazės aktyvumas <sup>b</sup> , hipokalemija <sup>b</sup> , hipomagnezemija <sup>b</sup> , hiponatremija <sup>b</sup> , hipokalcemija <sup>b</sup> , hiperkalcemija <sup>b</sup> , hipofosfatemija <sup>b</sup> , hiperkalemija <sup>b</sup> , hipermagnezemija <sup>b</sup> , hipernatremija <sup>b</sup>
Dažnas	hipernatremija <sup>b</sup> , hipermagnezemija <sup>b</sup> , padidėjusi skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracija, padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas	hipernatremija <sup>b</sup> , hiperkalcemija <sup>b</sup> , hipermagnezemija <sup>b</sup>	padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje, hipertrigliceridemija

7 lentelėje nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis gali būti susijęs ne vien su nivolumabu arba jo deriniu su kitais vaistiniais preparatais (įtakos joms galėjo turėti pagrindinė liga arba kartu vartotas vaistinis preparatas).

<sup>a</sup> Baigtų ar tebevykstančių klinikinių tyrimų metu buvo mirties atvejų.

<sup>b</sup> Laboratorinių rodmenų sutrikimų dažnis atitinka dalį pacientų, kurių laboratorinių tyrimų rodmenys pablogėjo, palyginti su pradiniais. Žr. „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas. Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys“ toliau.

<sup>c</sup> Išbėrimas – tai sudėtinis terminas, apimantis makulopapulinį išbėrimą (dėmelėmis ir pūslelėmis), eriteminį išbėrimą, niežtintį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, išbėrimą dėmelėmis, į tymus panašų išbėrimą, papulinį išbėrimą (pūslelėmis), pustulinį išbėrimą (pūlinėliais), išbėrimą pūslelėmis ir žvynais, vezikulinį išbėrimą, išplitusį išbėrimą, eksfoliacinį išbėrimą, dermatitą, panašų į spuogus dermatitą, alerginį dermatitą, atopinį dermatitą, buliozinį (pūslinį) dermatitą, eksfoliacinį dermatitą, į žvynelinę panašų dermatitą, vaistinio preparato sukeltą išbėrimą, mazginį bėrimą ir pemfigoidą.

<sup>d</sup> Taip pat pranešta tyrimų, kurie į apibendrintus duomenis neįtraukti, metu. Dažnis grindžiamas tyrimų programos metu apskaičiuota ekspozicija.

<sup>e</sup> Skeleto ir raumenų skausmas – tai sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės ląstos kaulų ir raumenų skausmą, skeleto ir raumenų diskomfortą, mialgiją, tarpšonkaulinę mialgiją, kaklo skausmą, galūnės skausmą ir stuburo skausmą.

- <sup>f</sup> Šis reiškinys užfiksuotas vaistinių preparatų pateikus į rinką (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- <sup>g</sup> Pranešta klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką.
- <sup>h</sup> Perikardo sutrikimai – tai sudėtinis terminas, kuris apima perikarditą, skystį perikarde, širdies tamponadą ir Dressler sindromą.
- <sup>i</sup> Anemija – tai sudėtinis terminas, kuris apima hemolizinę, autoimuninę ir pasireiškusią dėl kitų priežasčių, sumažėjusią hemoglobino koncentraciją, geležies stokos anemiją ir sumažėjusį eritrocitų kiekį.
- <sup>j</sup> Trombozė – tai sudėtinis terminas, kuris apima vartų venos trombozę, plaučių venos trombozę, plaučių trombozę, aortos trombozę, arterijų trombozę, giliųjų venų trombozę, dubens venos trombozę, tuščiosios venos trombozę, venų trombozę ir galūnių venų trombozę.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vartojant nivolumabą vieną arba nivolumabą derinant su kitomis terapinėmis medžiagomis, gali pasireikšti su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Dauguma atveju su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos praėjo tinkamai gydant. Dėl su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų nivolumabo derinio su kitomis terapinėmis medžiagomis vartojimą apskritai teko nutraukti didesnei daliai pacientų negu monoterapiją nivolumabu. 8 lentelėje nurodytas procentas pacientų, patyrusių su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų ir visam laikui nutraukusių gydymą taikant atitinkamą vartojimo schemą. Be to, 8 lentelėje nurodytas minėtų reiškinų patyrusių pacientų, kuriuos teko gydyti didelėmis (atitinkančiomis bent 40 mg prednizolono per parą) kortikosteroidų dozėmis, procentas taikant atitinkamą vartojimo schemą. Šių nepageidaujamų reakcijų šalinimo rekomendacijos aprašytos 4.4 skyriuje.

**8 lentelė. Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių visam laikui nutrauktas gydymas arba prireikė didelių kortikosteroidų dozių pagal dozavimo schemą (nivolumabo monoterapija, nivolumabo derinys su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos), nivolumabo derinys su chemoterapija arba nivolumabo derinys su kabozantinibu)**

	Monoterapija nivolumabu (%)	Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (su chemoterapija arba be jos) (%)	Nivolumabo ir chemoterapijos derinys (%)	Nivolumabo ir kabozantinibo derinys (%)
<b>Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko visam laikui nutraukti gydymą</b>				
Pneumonitas	1,4	2,5	2,1	2,5
Kolitas	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitas	1,1	5	1,0	4,1
Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrinopatijos	0,5	2,0	0,5	1,3
Odos reakcijos	0,8	1,0	1,1	2,2
Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos	0,1	0,3	2,3	0
<b>Su imunitetu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prireikė didelių kortikosteroidų dozių<sup>a,b</sup></b>				
Pneumonitas	65	59	59	56
Kolitas	14	32	8	8
Hepatitas	21	37	8	23
Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimas	22	27	9	9
Endokrinopatijos	5	20	5	4,2
Odos reakcijos	3,3	8	6	8
Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusios reakcijos	18	16	23	0

<sup>a</sup> Atitinkančių bent 40 mg prednizono per parą.

<sup>b</sup> Dažnis apskaičiuotas pagal pacientų, kuriems pasireiškė su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų, skaičių.

### *Su imunitetu susijęs pneumonitas*

Pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą ir plaučių infiltraciją, pasireiškė 3,3 % (155 iš 4646) pacientų, gydytų vien nivolumabu. Daugumai – atitinkamai 0,9 % (42 iš 4646) ir 1,7 % (77 iš 4646 pacientų) – jis buvo 1 arba 2 laipsnio. 3 ir 4 laipsnio sutrikimų atsirado atitinkamai 0,7 % (33 iš 4646) ir < 0,1 % (1 iš 4646) pacientų. Šešioms pacientams (0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki pneumonito pasireiškimo mediana buvo 15,1 savaitės, diapazonas – nuo 0,7 iki 85,1. Jis praėjo 107 pacientams (69,0 %), laikotarpio iki jo išnykimo mediana buvo 6,7 sav., diapazonas – nuo 0,1<sup>+</sup> iki 109,1<sup>+</sup>; „<sup>+</sup>“ rodo koreguotus duomenis.

Pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą, pasireiškė 6,9 % (145 iš 2094) nivolumabo ir ipilimumabo derinį vartojusių pacientų (su chemoterapija ar be jos). 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 3,5 % (73 iš 2094), 1,1 % (24 iš 2094) ir 0,4 % (8 iš 2094) pacientų. Keturiems pacientams (0,2 %) liga baigėsi mirtimi. Laiko iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 2,7 mėn. (diapazonas – nuo 0,1 iki 56,8). Šie sutrikimai praėjo 119 pacientų (82,1 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 6,1 sav., diapazonas – nuo 0,3 iki 149,3<sup>+</sup>.

Pneumonitas, įskaitant intersticinę plaučių ligą, pasireiškė 4,8 % (61 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapiniais vaistiniais preparatais vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2,4 % (31 iš 1268), 1,0 % (13 iš 1268) ir 0,2 % (3 iš 1268) pacientų. Dviem pacientams (0,2 %) liga baigėsi mirtimi. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 24,1 savaitės (diapazonas – 1,6-96,9). Sutrikimai praėjo 42 pacientams (68,9 %), laiko iki pasveikimo mediana buvo 10,4 savaitės (diapazonas – nuo 0,3<sup>+</sup> iki 121,3<sup>+</sup>).

Pacientams, vartojusiems nivolumabo ir kabozantinibo derinį, pneumonito, įskaitant intersticinę plaučių ligą, dažnis buvo 5,6 % (18 iš 320). 2 ir 3 laipsnio atvejų nustatyta atitinkamai 1,9 % (6 iš 320) ir 1,6 % (5 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 26,9 savaitės (diapazonas – 12,3-74,3 savaitės). Jis praėjo 14 pacientų (77,8 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 7,5 savaitės (diapazonas – 2,1-60,7<sup>+</sup> savaitės).

### *Su imunitetu susijęs kolitas*

Viduriavimas, kolitas arba dažnas tuštinimasis pasireiškė 15,4 % (716 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu. Daugumai jis buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio: atitinkamai 9,9 % (462 iš 4646) ir 4,0 % (186 iš 4646) pacientų. 3 ir 4 laipsnio sutrikimų atvejų atsirado atitinkamai 1,4 % (67 iš 4646) ir < 0,1 % (1 iš 4646) pacientų. Laikotarpio iki kolito pasireiškimo mediana buvo 8,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 115,6). Šie sutrikimai praėjo 639 pacientams (90,3 %), laikotarpio iki jo išnykimo mediana buvo 2,9 sav., diapazonas – nuo 0,1 iki 124,4<sup>+</sup>.

Viduriavimas arba kolitas pasireiškė 27,7 % (580 iš 2094) nivolumabo ir ipilimumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų, 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 8,8 % (184 iš 2094), 6,8 % (142 iš 2094) ir 0,1 % (3 iš 2094) pacientų. Vienam pacientui (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laiko iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 1,4 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 48,9). Sutrikimai praėjo 577 pacientams (90,8 %), laiko iki jų išnykimo mediana buvo 2,7 savaitės (diapazonas nuo 0,1 iki 159,4<sup>+</sup>). Viduriavimas arba kolitas pasireiškė 46,7 % 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (13,6 %), 3 laipsnio (15,8 %) ir 4 laipsnio (0,4 %).

Viduriavimas ar kolitas pasireiškė 26,4 % (335 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 8,2 % (104 iš 1268), 3,5 % (45 iš 1268) ir 0,5 % (6 iš 1268) pacientų. Vienam pacientui (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 4,3 savaitės (diapazonas – 0,1–93,6). Sutrikimai praėjo 293 pacientams (88 %), laiko iki pasveikimo mediana buvo 1,4 savaitės (diapazonas – 0,1–117,6<sup>+</sup>).

Pacientams, vartojusiems nivolumabo ir kabozantinibo, viduriavimo, kolito, dažno tuštinimosi ar enterito dažnis buvo 59,1 % (189 iš 320). 2 ir 3 laipsnio atvejų nustatyta atitinkamai 25,6 % (82 iš 320) ir 6,3 % (20 iš 320) pacientų. 4 laipsnio atvejų nustatyta 0,6 % (2 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 12,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,3 iki

110,9). Šie sutrikimai praėjo 143 pacientams (76,1 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 12,9 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 139,7<sup>+</sup>).

#### *Su imunitetu susijęs hepatitas*

Kepenų funkcijos tyrimų anomalijų užfiksuota 8,0 % (371 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu. Daugumai jis buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio: atitinkamai 4,3 % (200 iš 4646) ir 1,8 % (82 iš 4646) pacientų. 3 ir 4 laipsnio sutrikimų užfiksuota atitinkamai 1,6 % (74 iš 4646) ir 0,3 % (15 iš 4646) pacientų. Laikotarpio iki hepatito pasireiškimo mediana buvo 10,6 savaičių, diapazonas – nuo 0,1 iki 132,0. Šie sutrikimai praėjo 298 pacientams (81,4 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 6,1 sav., diapazonas – nuo 0,1 iki 126,4<sup>+</sup>.

Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 19,2 % (402 iš 2094) nivolumabo ir ipilimumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 4,2 % (88 iš 2094), 7,8 % (163 iš 2094) ir 1,2 % (25 iš 2094) pacientų. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 1,9 mėn. (diapazonas – 0,0-36,6). Šie sutrikimai praėjo 351 pacientui (87,8 %), laiko iki jų išnykimo mediana buvo 5,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 175,9<sup>+</sup>). Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 30,1 % 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (6,9 %), 3 laipsnio (15,8 %) ir 4 laipsnio (1,8 %).

Kepenų funkcijos rodiklių nukrypimų pasireiškė 20 % (253 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų pasireiškė atitinkamai 6,2 % (78 iš 1268), 2,9 % (37 iš 1268) ir < 0,1 % (1 iš 1268) pacientų. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 7,0 savaitės (diapazonas – 0,1–84,1). Šie sutrikimai praėjo 202 pacientams (81,1 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 9,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,4 iki 150,6<sup>+</sup>).

Pacientams, vartojusiems nivolumabą ir kabozantinibą, kepenų funkcijos rodiklių anomalijų pasireiškimo dažnis buvo 41,6 % (133 iš 320). 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų nustatyta atitinkamai 14,7 % (47 iš 320), 10,3 % (33 iš 320) ir 0,6 % (2 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 8,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 107,9). Jie praėjo 101 pacientui (75,9 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 9,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 89,3<sup>+</sup> savaitės).

#### *Su imunitetu susijęs nefritas ir sutrikusi inkstų disfunkcija*

2,6 % (121 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu, pasireiškė nefritas arba sutriko inkstų funkcija. Daugumai – atitinkamai 1,5 % (69 iš 4646) ir 0,7 % (32 iš 4646) pacientų – šie sutrikimai buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. 3 ir 4 laipsnio sutrikimų užfiksuota atitinkamai 0,4 % (18 iš 4646) ir < 0,1 % (2 iš 4646) pacientų. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo 12,1 savaitės, diapazonas – nuo 0,1 iki 79,1. Šie sutrikimai praėjo 80 pacientų (69,0 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 8,0 sav., diapazonas – nuo 0,3 iki 79,1<sup>+</sup>.

Nefritas ir inkstų funkcijos sutrikimų pasireiškė 6,1 % (128 iš 2094) nivolumabo ir ipilimumabo derinį (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2,3 % (49 iš 2094), 1,0 % (20 iš 2094) ir 0,5 % (10 iš 2094) pacientų. Dviem pacientams (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 2,5 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 34,8). Sutrikimai praėjo 97 pacientams (75,8 %), laiko iki jų išnykimo mediana buvo 6,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 172,1<sup>+</sup>).

Nefritas ar inkstų funkcijos sutrikimų pasireiškė 8,8 % (112 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 3,3 % (42 iš 1268), 1,0 % (13 iš 1268) ir 0,2 % (2 iš 1268) pacientų. Vienam pacientui (< 0,1 %) liga baigėsi mirtimi. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 9,6 savaitės (diapazonas – 0,7–60,7). Šie sutrikimai praėjo 7 pacientams (64,3 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 11,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 ir 191,1<sup>+</sup>).

Pacientams, vartojusiems nivolumabo kartu su kabozantinibu, nefrito, su imunitetu susijusio nefrito, inkstų nepakankamumo, ūminio inkstų pažeidimo, kreatinino ar šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimo dažnis buvo 10,0 % (32 iš 320). 2 ir 3 laipsnio atvejų nustatyta atitinkamai 3,4 % (11 iš 320) ir 1,3 % (4 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki šių sutrikimų pasireiškimo mediana buvo

14,2 savaitės (diapazonas – nuo 2,1 iki 87,1). Šie sutrikimai praėjo 18 pacientų (58,1 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 10,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,6 iki 90,9<sup>+</sup>).

#### *Su imunitetu susijusios endokrinopatijos*

Skyd liaukės sutrikimų (skaitant hipertirozę arba hipotirozę) užfiksuota 13,0 % (603 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu. Dauguma sutrikimų buvo 1 arba 2 laipsnio: atitinkamai 6,6 % (305 iš 4646) ir 6,2 % (290 iš 4646) pacientų. 3 laipsnio skyd liaukės sutrikimų užfiksuota 0,2 % (8 iš 4646) pacientų. Buvo pranešta apie hipofizitą (1 laipsnio – 3, 2 laipsnio – 7, 3 laipsnio – 9 ir 4 laipsnio – 1), hipopituitarizmą (2 laipsnio – 6, 3 laipsnio – 1), antinksčių nepakankamumą (įskaitant antrinę antinksčių žievės nepakankamumą, ūminį antinksčių žievės nepakankamumą ir sumažėjusį kortikotropino kiekį kraujyje) (1 laipsnio – 2, 2 laipsnio – 23 ir 3 laipsnio – 11), cukrinį diabetą (įskaitant I tipo cukrinį diabetą ir diabetinę ketoacidozę) (1 laipsnio – 1, 2 laipsnio – 3, 3 laipsnio – 8, 4 laipsnio – 2). Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 11,1 savaitės, diapazonas – nuo 0,1 iki 126,7. Šie sutrikimai praėjo 323 pacientams (48,7 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 48,6 savaitės (diapazonas – nuo 0,4 iki 204,4<sup>+</sup>).

Skyd liaukės sutrikimų pasireiškė 22,9 % (479 iš 2094) nivolumabo derinį su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2 ir 3 laipsnio skyd liaukės sutrikimų pasireiškė atitinkamai 12,5 % (261 iš 2094) ir 1,0 % (21 iš 2094) pacientų. 2 ir 3 laipsnio hipofizitas (įskaitant limfocitinį) pasireiškė atitinkamai 2,0 % (42 iš 2094) ir 1,6 % (33 iš 2094) pacientų. 2 ir 3 laipsnio hipopituitarizmas pasireiškė atitinkamai 0,8 % (16 iš 2094) ir 0,5 % (11 iš 2094) pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnių antinksčių nepakankamumas (įskaitant antrinę antinksčių žievės) pasireiškė atitinkamai 2,3 % (49 iš 2094), 1,5 % (32 iš 2094) ir 0,2 % (4 iš 2094) pacientų. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio cukrinis diabetas pasireiškė atitinkamai 0,1 % (1 iš 2094), 0,2 % (4 iš 2094), < 0,1 % (1 iš 2094) ir 0,1 (3 iš 2094) pacientų, o 4 laipsnio diabetinė ketoacidozė pasireiškė < 0,1% (2 iš 2094) pacientų. Laiko iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 2,1 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 28,1). Šie sutrikimai praėjo 201 pacientui (40,7 %), per nuo 0,3 iki 257,1<sup>+</sup> savaičių.

Skyd liaukės sutrikimų pasireiškė 10,8 % (137 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2 laipsnio skyd liaukės sutrikimų užfiksuota 4,8 % (61 iš 1268) pacientų. 3 laipsnio hipofizitas pasireiškė < 0,1 % (1 iš 1268) pacientų. 2 ir 3 laipsnio hipopituitarizmas pasireiškė atitinkamai 0,2 % (3 iš 1268) ir 0,2 % (3 iš 1268) pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio antinksčių nepakankamumas pasireiškė atitinkamai 0,6 % (8 iš 1268), 0,2 % (2 iš 1268) ir < 0,1 % (1 iš 1268) pacientų. Gauta pranešimų apie pasireiškusį cukrinį diabetą, įskaitant 1 tipo cukrinį diabetą ir žaibišką 1 tipo cukrinį diabetą (2 atvejais buvo 2 laipsnio, 2 atvejais – 3 laipsnio ir 1 – 4 laipsnio), ir diabetinę ketoacidozę (1 atvejis, kuris buvo 4 laipsnio). Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 13,0 savaitės (diapazonas – 2,0–124,3). Jos praėjo 63 pacientams (40,9 %). Laikotarpio iki jų praėjimo diapazonas buvo nuo 0,4 iki 221,6<sup>+</sup> savaičių.

Pacientams, vartojusiems nivolumabo ir kabozantinibo, skyd liaukės sutrikimų pasireiškimo dažnis buvo 43,1 % (138 iš 320). 2 ir 3 laipsnio skyd liaukės sutrikimų nustatyta atitinkamai 23,1 % (74 iš 320) ir 0,9 % (3 iš 320) pacientų. Hipofizitas pasireiškė 0,6 % (2 iš 320) pacientų (visiems jis buvo 2 laipsnio). Antinksčių nepakankamumas, įskaitant antrinę antinksčių žievės, pasireiškė 4,7 % (15 iš 320) pacientų. 2 ir 3 laipsnio antinksčių nepakankamumas – atitinkamai 2,2 % (7 iš 320) ir 1,9 % (6 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki šių endokrinopatijų pasireiškimo mediana buvo 12,3 savaitės (diapazonas – nuo 2,0 iki 89,7). Šie sutrikimai praėjo 50 pacientų (35,2 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo nuo 0,9 iki 132,0<sup>+</sup> savaičių.

#### *Su imunitetu susijusios odos nepageidaujamos reakcijos*

Išbėrė 30,0 % (1396 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu. Dauguma (22,8 % [1060 iš 4646] pacientų) atvejų šis sutrikimas buvo 1 laipsnio. 2 ir 3 laipsnio atvejų buvo atitinkamai 5,9 % (274 iš 4646) ir 1,3 % (62 iš 4646) pacientų. Laikotarpio iki išbėrimo mediana buvo 6,7 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 121,1). Šie sutrikimai praėjo 896 pacientams (64,6 %), laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 20,1 sav., diapazonas – nuo 0,1 iki 192,7<sup>+</sup>.

Išbėrimų pasireiškė 46,2 % (968 iš 2094) nivolumabo derinį su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 14,1 % (296 iš 2094), 4,6 %

(97 iš 2094) ir < 0,1 % (2 iš 2094) pacientų. Laikotarpio iki jų pasireiškimo mediana buvo 0,7 mėn. (diapazonas – nuo 0,0 iki 33,8). Išbėrimas praėjo 671 pacientui (69,6 %), laiko iki jo išnykimo mediana buvo 11,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 268,7<sup>+</sup>). Išbėrimas pasireiškė 65,2 % pacientų, 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių pacientų, įskaitant 2 laipsnio (20,3 %) ir 3 laipsnio (7,8 %).

Išbėrimų pasireiškė 24,1 % (306 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2 ir 3 laipsnio atvejų pasireiškė atitinkamai 6,4 % (81 iš 1268) ir 2,4 % (31 iš 1268) pacientų. Laikotarpio iki jo pasireiškimo mediana buvo 6,6 savaitės (diapazonas – 0,1–97,4). Jis praėjo 205 pacientams (67,0 %), laiko iki jo išnykimo mediana buvo 13,6 savaitės (diapazonas – 0,1–188,1<sup>+</sup>).

Iš pacientų, vartojusių nivolumabo ir kabozantinibo, išbėrė 62,8 % (201 iš 320). 2 ir 3 laipsnio atvejų nustatyta atitinkamai 23,1 % (74 iš 320) ir 10,6 % (34 iš 320) pacientų. Laikotarpio iki išbėrimo mediana buvo 6,14 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 104,4). Išbėrimas išnyko 137 pacientams (68,2 %) per laikotarpį, kurio mediana buvo 18,1 savaitės (diapazonas – nuo 0,1 iki 130,6<sup>+</sup>).

Buvo retų SJS ir TEN atvejų, kai kurie iš jų buvo mirtini (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Su infuzija susijusios reakcijos*

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 4,0 % (188 iš 4646) pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu, 9 atvejai buvo 3 laipsnio ir 3 – 4 laipsnio.

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 4,9 % (103 iš 2094) nivolumabo derinį su ipilimumabu (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų. 1, 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų užfiksuota atitinkamai 2,1 % (44 iš 2094), 2,5 % (53 iš 2094), 0,2 % (5 iš 2094) ir < 0,1 % (1 iš 2094) pacientų. Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 12 % 3 mg/kg nivolumabo ir 1 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių PPM sergančių pacientų.

Padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 9,8 % (124 iš 1268) nivolumabo derinį su chemoterapija vartojusių pacientų. 2, 3 ir 4 laipsnio atvejų pasireiškė atitinkamai 5,7 % (72 iš 1268), 1,4 % (18 iš 1268) ir 0,2 % (3 iš 1268) pacientų.

Pacientams, vartojusiems nivolumabo ir kabozantinibo, padidėjusio jautrumo ar su infuzija susijusių reakcijų dažnis buvo 2,5 % (8 iš 320). Visiems 8 pacientams šios reakcijos buvo 1 ar 2 laipsnio. 2 laipsnio atvejų nustatyta 0,3 % (1 iš 320) pacientų.

#### *Alogeninės HKLT komplikacijos klasikine Hodžkino limfoma sergantiems pacientams*

Greita ūTPŠL pradžia buvo pranešta vartojusiems nivolumabą prieš ir po alogeninės HKLT (žr. 4.4 skyrių).

17 iš 62 (27,4 %) išnagrinėtų dviejuose kHL tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems baigus nivolumabo monoterapiją atlikta alogeninė HKLT, nustatyta 3 ar 4 laipsnio ūminė TPŠL. Hiperūminė TPŠL, apibrėžta kaip ūminė TPŠL per pirmąsias 14 dienų po kamieninių ląstelių infuzijos, užfiksuota 4 pacientams (6 %). Be nustatytos infekcinės priežasties pasireiškęs febrilinis sindromas, kurį teko gydyti steroidais, per pirmąsias 6 savaites po transplantacijos užfiksuotas 6 pacientams (12 %). Iš jų 4 buvo gydyti steroidais, 3 į juos reagavo. Du pacientai susirgo kepenų venų okliuzijos liga, iš jų vienas paskui mirė nuo TPŠL ir daugelio organų nepakankamumo. 19 iš 62 (30,6 %) anksčiau nivolumabu gydytų pacientų mirė nuo alogeninės HKLT komplikacijų. Šių 62 pacientų stebėjimo po alogeninės HKLT trukmės mediana buvo 38,5 mėn. (diapazonas – 0-68 mėn.).

#### *Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas vartojant nivolumabą ir kabozantinibo derinį ILK sergantiems pacientams*

Progresavusia ILK sirgusių anksčiau negydytų pacientų klinikinio tyrimo metu jiems vartojant nivolumabą ir kabozantinibą 3 ir 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimas (10,1 %) ir AST aktyvumo padidėjimas (8,2 %) nustatytas dažniau negu vartojant vien nivolumabą. Laikotarpio iki 2 ar didesnio laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimo (n = 85) mediana buvo 10,1 savaitės (diapazonas – nuo



2,0 iki 106,6 savaitės), 26 % pacientų gydyti kortikosteroidais (jų vartojimo trukmės mediana buvo 1,4 savaitės, diapazonas – 0,9 iki 75,3 savaitės), iki 0-1 laipsnio šių fermentų aktyvumas sumažėjo 91 % pacientų per laikotarpį, kurio mediana buvo 2,3 savaitės (diapazonas – nuo 0,4 iki 108,1<sup>+</sup> savaitės). Iš 45 pacientų, kuriems nustatytas 2 ar didesnio laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimas ir pakartotinai skirta vien nivolumabo (n = 10), vien kabozantinibo (n = 10) arba jų abiejų kartu (n = 25), 2 ar didesnio laipsnio ALT arba AST aktyvumo padidėjimas nustatytas 3 vartojusiems OPDIVO, 4 vartojusiems kabozantinibą ir 8 kartu vartojusiems OPDIVO ir kabozantinibą.

#### *Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys*

Dalis pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu ir kuriems pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nenormalus laboratorinių tyrimų rodmenų pokytis nuo pradinio rodmens, buvo tokia: anemija – 3,4 % (visi atvejai 3 laipsnio), trombocitopenija – 0,7 %, leukopenija – 0,7 %, limfopenija – 8,7 %, neutropenija – 0,9 %, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas – 1,7 %, padidėjęs AST aktyvumas – 2,6 %, padidėjęs ALT aktyvumas – 2,3 %, padidėjęs bendro bilirubino kiekis – 0,8 %, padidėjęs kreatinino kiekis – 0,7 %, hiperglikemija – 2,0 %, hipoglikemija – 0,7 %, padidėjęs amilazės aktyvumas – 3,8 %, padidėjęs lipazės aktyvumas – 6,9 %, hiponatremija – 4,7 %, hiperkalemija – 1,6 %, hipokalemija – 1,3 %, hiperkalcemija – 1,1 %, hipermagnezemija – 0,6 %, hipomagnezemija – 0,4 %, hipokalcemija – 0,6 %, hipoalbuminemia – 0,6 % ir hiponatremija < 0,1 %.

Laboratoriniai rodikliai pablogėjo iki 3 ar 4 laipsnio tokiais nivolumabo ir ipilimumabo deriniais (su chemoterapija arba be jos) vartojusių pacientų daliai: pasireiškė anemija – 4,9 %, trombocitopenija – 1,5 %, leukopenija – 2,3 %, limfopenija – 7,3 %, neutropenija – 3,4 %, padidėjo šarminės fosfatazės aktyvumas – 2,9 %, padidėjo AST aktyvumas – 7,3 %, padidėjo ALT aktyvumas – 8,4 %, padidėjo bendrojo bilirubino kiekis – 1,2 %, padidėjo kreatinino kiekis – 1,6 %, pasireiškė hiperglikemija – 5,8 %, pasireiškė hipoglikemija – 0,9 %, padidėjo amilazės aktyvumas – 8,4 %, padidėjo lipazės aktyvumas – 16,7 %, pasireiškė hipokalcemija – 0,8 %, hipernatremija – 0,2 % ir hiperkalcemija – 1,0 %, hiperkalemija – 1,9 %, hipermagnezemija – 0,5 %, hipokalemija – 3,4 % ir hiponatremija – 9,8 %.

Pablogėjimas, susijęs su padidėjusiu ALT aktyvumu iki 3 ar 4 laipsnio, pasireiškė didžiajai daliai 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo derinį vartojusių pacientų (15,3 %).

Laboratoriniai rodikliai pablogėjo iki 3 ar 4 laipsnio tokiais nivolumabo deriniais su chemoterapija vartojusių pacientų daliai: pasireiškė anemija – 14,5 %, pasireiškė trombocitopenija – 5,4 %, pasireiškė leukopenija – 10,7 %, pasireiškė limfopenija – 14,0 %, pasireiškė neutropenija – 25,71 %, padidėjo šarminės fosfatazės aktyvumas – 2,4 %, padidėjo AST aktyvumas – 3,6 %, padidėjo ALT aktyvumas – 2,7 %, padidėjo bendrojo bilirubino koncentracija – 1,9 %, padidėjo kreatinino koncentracija – 1,2 %, padidėjo amilazės aktyvumas – 4,6 %, padidėjo lipazės aktyvumas – 5,6 %, pasireiškė hipernatremija – 0,5 %, pasireiškė hiponatremija – 7,8 %, pasireiškė hiperkalemija – 1,6 %, pasireiškė hipokalemija – 6,4 %, pasireiškė hiperkalcemija – 0,9 %, pasireiškė hipokalcemija – 1,8 %, pasireiškė hipomagnezemija – 1,7 %, pasireiškė hiperglikemija – 3,4 % ir pasireiškė hipoglikemija – 0,6 %.

Pacientams, kurie vartojo nivolumabo ir kabozantinibo, laboratorinių rodiklių pablogėjimo nuo pradinių iki 3 ar 4 laipsnio dažnis buvo toks: anemijos – 3,5 % (visi atvejai buvo 3 laipsnio), trombocitopenijos – 0,3 %, leukopenijos – 0,3 %, limfopenijos – 7,5 %, neutropenijos – 3,5 %, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo – 3,2 %, AST aktyvumo padidėjimo – 8,2 %, ALT aktyvumo padidėjimo – 10,1 %, bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimo – 1,3 %, kreatinino koncentracijos padidėjimo – 1,3 %, amilazės aktyvumo padidėjimo – 11,9 %, lipazės aktyvumo padidėjimo – 15,6 %, hiperglikemijos – 3,5 %, hipoglikemijos – 0,8 %, hipokalcemijos – 2,2 %, hiperkalcemijos – 0,3 %, hiperkalemijos – 5,4 %, hipermagnezemijos – 4,2 %, hipomagnezemijos – 1,9 %, hipokalemijos – 3,2 %, hiponatremijos – 12,3 % ir hipofosfatemijos – 21,2 %.

#### *Imunogeniškas*

Iš 3529 pacientų, kurie vartojo 3 mg/kg arba 240 mg nivolumabo (monoterapija) kas 2 savaites ir kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš vaistinį preparatą buvimą, 328 (9,3 %) rasta jų susidariusių gydymo metu, 21 pacientui (0,6 %) rasta neutralizuojančių antikūnų.

Kartu taikyta su chemoterapija neturėjo įtakos nivolumabo imunogeniškumui. Iš pacientų, kurie vartojo 240 mg nivolumabo kas 2 savaites arba 360 mg kas 3 savaites derinį su chemoterapija ir kuriems buvo galima nustatyti antikūnų prieš vaistinių preparatą buvimą, 7,5 % rasta gydymo metu susidariusių antikūnų prieš vaistinių preparatą, 0,5 % – neutralizuojančių antikūnų.

Pacientai, kurie vartojo nivolumabo derinį su ipilimumabu, ir kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš nivolumabą buvimą, antikūnų prieš nivolumabą paplitimas buvo 26 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo derinį su 1 mg/kg ipilimumabu kas 3 savaites, 24,9 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites, ir 37,8 % vartojusių 1 mg/kg nivolumabo derinį su 3 mg/kg ipilimumabu kas 3 savaites. Neutralizuojančių antikūnų prieš nivolumabą paplitimas buvo 0,8 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo derinį su 1 mg/kg ipilimumabo kas tris savaites, 1,5 % vartojusių 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites ir 4,6 % vartojusių 1 mg/kg nivolumabo derinį su 3 mg/kg ipilimumabo kas tris savaites. Pacientams, kuriems buvo galima įvertinti antikūnų prieš ipilimumabą buvimą, antikūnų prieš ipilimumabą paplitimas buvo nuo 6,3 % iki 13,7 % ir neutralizuojančių antikūnų prieš ipilimumabą ribos buvo nuo 0 iki 0,4 %.

Antikūnų prieš nivolumabą rasta 33,8 %, o neutralizuojančių antikūnų – 2,6 % nivolumabo derinį su ipilimumabu ir chemoterapija vartojusių pacientų, kuriems buvo galima įvertinti antikūnų ir neutralizuojančių antikūnų prieš nivolumabą buvimą. Antikūnų prieš ipilimumabą rasta 7,5 %, o neutralizuojančių antikūnų prieš jį – 1,6 % nivolumabo derinį su ipilimumabu ir chemoterapija vartojusių pacientų, kuriems buvo galima įvertinti antikūnų ir neutralizuojančių antikūnų prieš ipilimumabą buvimą.

Esant antikūnų prieš nivolumabą, jo klirensas buvo 20 % didesnis, tačiau farmakokinetikos bei ryšio tarp ekspozicijos ir atsako analizė neparodė neutralizuojančių antikūnų sukeliama veiksmingumo sumažėjimo ar toksinio poveikio pokyčių taikant monoterapiją ar sudėtinį gydymą.

#### Vaikų populiacija

Nivolumabo monoterapijos (3 mg/kg kas 2 savaites) ir jo derinio su ipilimumabu (1 mg/kg nivolumabo arba 3 mg/kg nivolumabo su 1 mg/kg ipilimumabo kas 3 savaites pirmos 4 dozės, paskui nivolumabo monoterapija po 3 mg/kg kas 2 savaites) saugumas buvo vertintas klinikinio tyrimo CA209070 metu 97 vaikams, kurių amžius buvo nuo  $\geq 1$  metų iki  $< 18$  metų (įskaitant 53 pacientus nuo 12 iki  $< 18$  metų) ir kurie turėjo atsinaujinusių arba refraktorinių solidinių arba hematologinių navikų, įskaitant pažengusią melanomą. Saugumo savybės vaikams iš esmės buvo panašios į saugumo savybes suaugusiesiems, gydytiems nivolumabo monoterapija arba jo deriniu su ipilimumabu. Naujų saugumo signalų nenustatyta. Ilgalaikių duomenų apie saugumą nivolumabą vartojant 12 metų bei vyresniems paaugliams nėra.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (kurios pasireiškė mažiausiai 20 % vaikų) gydant nivolumabo monoterapiją buvo nuovargis (35,9 %) ir apetito sumažėjimas (21,9 %). Daugumos nepageidaujamų reakcijų į nivolumabo monoterapiją sunkumas buvo 1 arba 2 laipsnio. Dvidešimt vienas pacientas (33 %) patyrė vieną ar daugiau 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (kurios pasireiškė mažiausiai 20 % vaikų) į nivolumabo derinį su ipilimumabu buvo nuovargis (33,3 %) ir makulopapulinis išbėrimas (21,2 %). Daugumos nepageidaujamų reakcijų į nivolumabo derinį su ipilimumabu sunkumas buvo 1 arba 2 laipsnio. Dešimt pacientų (30 %) patyrė vieną ar daugiau 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų.

Atliekant klinikinį tyrimą CA209908, kuriame dalyvavo 151 vaikų populiacijos pacientas, sirgęs didelio laipsnio pirminiais centrinės nervų sistemos (CNS) piktybiniais navikais (žr. 5.1 skyrių), naujų saugumo signalų (palyginus su suaugusiųjų tyrimais įvairioms indikacijoms) negauta.

#### Senyviems pacientams

Bendrų saugumo senyviems ( $\geq 65$  metų) ir jaunesniems ( $< 65$  metų) pacientams skirtumų nenustatyta. 75 metų ir vyresnių pacientų GKPLV, melanomos adjuvantinio gydymo ir SV ar SSJV adjuvantinio gydymo duomenų išvadoms apie šią populiaciją nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Duomenų *dMMR / MSI-H* STŽV sirgusiems 75 metų ir vyresniems pacientams yra mažai (žr. 5.1 skyrių). 65 metų ir vyresnių

pacientų, sirgusių kHL, duomenų išvadoms dėl poveikio šiai populiacijai yra per mažai (žr. 5.1 skyrių).

75 metų ir vyresniems PPM sirgusiems pacientams, vartojusiems nivolumabo ir ipilimumabo derinį, pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vartojimą dažniau (atitinkamai 68 % ir 35 %) negu visiems pacientams kartu paėmus (atitinkamai 54 % ir 28 %). Nivolumabo ir kabozantinibo derinio vartojimo ILK sergantiems 75 metų ir vyresniems pacientams duomenų yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas dėl šios populiacijos (žr. 5.1 skyrių).

#### Kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas

Neplokščialąstelinio NSLPV tyrimo (CA209057) metu lyginant pacientus, kuriems prieš tyrimą jau buvo inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, ir bendrąją populiaciją, saugumo savybės buvo panašios. Šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai, kadangi pogrupių imties dydis buvo mažas.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu pranešimų apie perdozavimo atvejus nebuvo. Perdozavus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų, bei nedelsiant pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, monokloniniai antikūnai bei antikūno ir vaisto junginiai, PD-1/PDL-1 (angl. *Programmed cell death protein 1/ death ligand 1*) inhibitoriai, ATC kodas – L01FF01.

#### Veikimo mechanizmas

Nivolumabas yra žmogui pritaikytas imunoglobulinas G4 (IgG4) – monokloninis antikūnas (HuMAb), kuris prisijungia prie programuojamo žuvimo (angl. *programmed death*) pirmųjų receptorių (PD-1) ir blokuoja jų sąveiką su PD-L1 ir PD-L2. Nustatyta, kad PD-1 receptorių yra T ląstelių aktyvumo neigiamas reguliatorius, kuris dalyvauja T ląstelių imuninio atsako kontrolėje. Prie PD-1 prisijungus ligandams PD-L1 ar PD-L2, kurie yra išreikšti antigenais pateikiančiose ląstelėse bei gali būti išreikšti navikuose ir kitose jų mikroaplinkos ląstelėse, slopinama T ląstelių proliferacija ir citokinų sekrecija. Nivolumabas stiprina T ląstelių atsaką, įskaitant atsaką į navikus, blokuodamas PD-L1 ir PD-L2 ligandų jungimąsi prie PD-1 receptorių. Tyrimų su singeniniais pelių modeliais metu PD-1 aktyvumo blokada sukėlė naviko augimo sulėtėjimą.

Dėl nivolumabo (anti-PD-1) ir ipilimumabo (anti-CTLA-4) kombinuotojo slopinimo pagerėja metastazavusios melanomos atsakas. Graužikų singeninių navikų modelių tyrimai parodė sinergetinį poveikį navikui dėl dvigubos (t.y. PD-1 ir CTLA-4) blokados.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ryšio tarp dozės ar ekspozicijos bei saugumo ir veiksmingumo modeliavimo duomenys nerodo kliniškai reikšmingo veiksmingumo ir saugumo skirtumo vartojant nivolumabą po 240 mg kas 2 savaites bei po 3 mg/kg kas 2 savaites. Be to, šie duomenys nerodo kliniškai reikšmingo skirtumo adjuvantinio melanomos gydymo metu, progresavusia melanoma ir progresavusia ILK sergantiems pacientams vartojant nivolumabą po 480 mg kas 4 savaites bei po 3 mg/kg kas 2 savaites.

## Melanoma

### Progresavusios melanomos gydymas

#### Randomizuotas 3 fazės lyginimo su dakarbazinu tyrimas (CA209066)

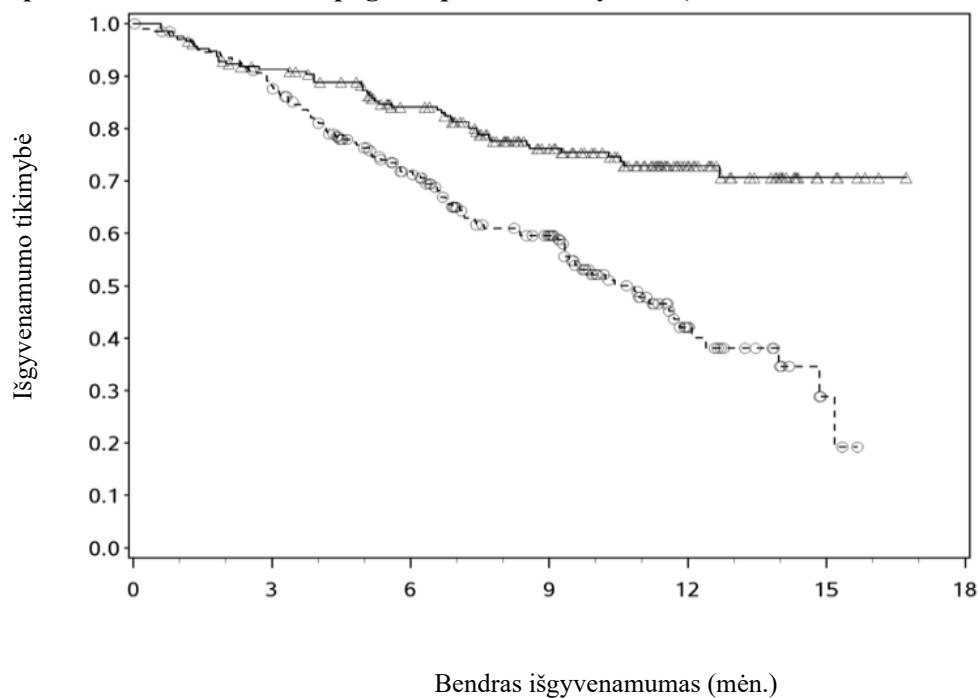
3 mg/kg nivolumabo saugumas ir veiksmingumas progresavusiai (nerezekuojamai arba metastazavusiai) melanomai gydyti įvertintas 3 fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklo tyrimo CA209066 metu. Jame dalyvavo suaugę (18 metų ir vyresni) pacientai, sirgę patvirtinta anksčiau negydyta III arba IV stadijos BRAF natūralaus tipo melanoma, kurių funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Taip pat jame nedalyvavo sirgusieji aktyviomis autoimuninėmis ligomis, akių melanoma bei turėję aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose.

Iš viso 418 pacientų randomizuota vartoti 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 min. kas 2 savaites (n = 210) arba 1000 mg/m<sup>2</sup> dakarbazino kas 3 savaites (n = 208). Randomizacija stratifikuota pagal naviko PD-L1 receptorių būklę ir M stadiją (M0/M1a/M1b arba M1c). Gydymas buvo tęsiamas tol, kol jis buvo kliniškai naudingas arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Gydymas po ligos progresavimo buvo leidžiamas tais atvejais, kai, tyrėjo vertinimu, jis teikė klinikinę naudą ir nebuvo reikšmingų tiriamojo vaistinio preparato sukeltų nepageidaujamų reiškinių. Naviko būklė vertinta pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1 versiją iš pradžių praėjus 9 savaitėms po randomizacijos, paskui pirmus metus – kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS. Svarbiausios antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo PFS ir objektyvaus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR) tyrėjo vertinimu.

Pradinės į abi grupes įtrauktų pacientų savybės buvo subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 65 metai (diapazonas – 18-87), 59 % buvo vyrai, 99,5 % – baltaodžiai. Daugumos pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 (64 %) ar 1 (34 %) balu. 61 % pacientų liga įtraukiant į tyrimą buvo M1c stadijos. 74 % pacientų sirgo odos melanoma, 11 % – gleivinės melanoma, 35 % – PD-L1 teigiama melanoma (raiška navikinių ląstelių membranose buvo  $\geq 5$  %). 16 % pacientų anksčiau buvo taikyta adjuvantinė terapija, daugumai (9 %) – interferonu. 4 % pacientų yra buvę metastazių smegenyse, 37 % įtraukimo į tyrimą metu LDH koncentracija viršijo viršutinę normos ribą.

OS kreivės pagal *Kaplan-Meier* pavaizduotos 1 pav.

1 pav. OS kreivės pagal Kaplan-Meier tyrimo (CA209066 duomenimis)



Riziką turinčių žmonių skaičius

	Nivolumabas					
210	185	150	105	45	8	0
Dakarbazinas						
208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumabas (50/210 įvykių), mediana ir 95 % PI – nepasiekt

---○--- Dakarbazinas (96/208 įvykių), mediana – 10,84 (95 % PI nuo 9,33 iki 12,09)

Palankus poveikis OS nuosekliai nustatytas visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal ECOG pradinę fizinę būklę, M stadiją, metastazių smegenyse buvimą anamnezėje ir pradinę LDH koncentraciją. Išgyvenamumas pailgėjo nepriklausomai nuo to, ar navikas buvo laikomas PD-L1 teigiamu, ar PD-L1 neigiamu (t.y. ar raiška navikinių ląstelių membranose buvo žemiau ar aukščiau 5 % ar 10 % ribos).

Turimais duomenimis, nivolumabo poveikis pasireiškia ne iš karto: kol išryškės jo, palyginus su chemoterapija, nauda gali praeiti 2-3 mėn.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209066)

	Nivolumabas (n = 210)	Dakarbazinas (n = 208)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Rizikos santykis		0,42
99,79 % PI		(0,25-0,73)
95 % PI		(0,30-0,60)
p reikšmė		< 0,0001

	<b>Nivolumabas (n = 210)</b>	<b>Dakarbazinas (n = 208)</b>
Mediana (95 % PI)	Nepasiekta	10,8 (9,33-12,09)
Dažnis (95 % PI)		
Po 6 mėn.	84,1 (78,3-88,5)	71,8 (64,9-77,6)
Po 12 mėn.	72,9 (65,5-78,9)	42,1 (33,0-50,9)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Rizikos santykis		0,43
95 % PI		(0,34-0,56)
p reikšmė		< 0,0001
Mediana (95 % PI)	5,1 (3,48-10,81)	2,2 (2,10-2,40)
Dažnis (95 % PI)		
Po 6 mėn.	48,0 (40,8-54,9)	18,5 (13,1-24,6)
Po 12 mėn.	41,8 (34,0-49,3)	-
<b>Objektyvus atsakas</b>	84 (40,0 %)	29 (13,9 %)
(95 % PI)	(33,3-47,0)	(9,5-19,4)
Šansų santykis (95 % PI)		4,06 (2,52-6,54)
p reikšmė		< 0,0001
Visiškas atsakas (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Dalinis atsakas (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabili liga (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	Nepasiekta (0 <sup>+</sup> -12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1-10,0 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

„+“ rodo cenzūruotus duomenis.

### Randomizuotas 3 fazės lyginimo su chemoterapija tyrimas (CA209037)

3 mg/kg nivolumabo saugumas ir veiksmingumas progresavusiai (neoperuotinai ar metastazavusiai) melanomai gydyti tirti 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviro tyrimo (CA209037) metu. Į šį tyrimą buvo įtraukiami suaugę pacientai, kurių liga progresavo gydymo ipilimumabu metu ar po jo, ir pacientai, kurių BRAF V600 mutacijai teigiama liga progresavo gydymo BRAF kinazės inhibitoriumi metu arba po jo. Į jį neįtraukta pacientų, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, akių melanoma, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose ir anksčiau patyrusių su ipilimumabu susijusių didelio (4 pagal CTCAE v4.0) laipsnio nepageidaujamų reakcijų, išskyrus praėjusį pykinimą, nuovargį, su infuzija susijusias reakcijas ir endokrinopatijas.

Iš viso 405 pacientai buvo randomizuoti gydyti nivolumabu (3 mg/kg per 60 minučių į veną kas 2 savaites, n = 272) arba taikant chemoterapiją (n = 133). Kokią chemoterapiją taikyti, nusprendavo tyrėjas: buvo skiriama arba dakarbazino (1000 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaites), arba karboplatinos (AUC 6 kas 3 savaites) ir paklitakselio (175 mg/m<sup>2</sup> kas 3 savaites). Randomizacija buvo stratifikuota pagal BRAF ir naviko PD-L1 būklę bei geriausią ankstesnę atsaką į ipilimumabą.

Gretutinės pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patvirtintas ORR pirmiesiems 120 nivolumabą vartojusių pacientų, kurį vertino nepriklausomas radiologinio vertinimo komitetas

(NRVK) pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, bei nivolumabo ir chemoterapijos grupių pacientų OS lyginimas. Papildomos vertinamosios baigtys apėmė reakcijos trukmę ir pasireiškimo laiką.

Amžiaus mediana buvo 60 metų (ribos: 23-88). Šešiasdešimt keturi procentai pacientų buvo vyrai, 98 % – baltaodžiai. 61 % pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 balų, 39 % – vienu balu. Daugumai (75 %) pacientų įtraukimo į tyrimą metu buvo M1c ligos stadija. Septyniasdešimt trims procentams pacientų buvo odos melanoma, 10 % – gleivinės melanoma. Anksčiau taikytų sisteminio gydymo schemų skaičius buvo: 1 – 27 % pacientų, 2 – 51 % pacientų ir > 2 – 21 % pacientų. 22 % pacientų buvo nustatyti BRAF mutacijai teigiami, 50 % – PD-L1 teigiami navikai. Šešiasdešimt keturiems procentams pacientų anksčiau vartotas ipilimumabas nebuvo sukėlęs palankaus klinikinio poveikio (vertinant CR/PR arba SD). Pradinės pacientų charakteristikos grupėse buvo panašios, išskyrus dalį pacientų, kuriems yra buvę metastazių smegenyse (19 % ir 13 % atitinkamai nivolumabo ir chemoterapijos grupėse) ir dalį pacientų, kurių pradinis LDH kiekis buvo didesnis nei VNR (atitinkamai 51 % ir 35 %).

Šios galutinės ORR analizės metu įvertinti mažiausiai 6 mėnesius stebėtų 120 nivolumabo vartojusių pacientų ir 47 pacientų, kuriems taikyta chemoterapija, duomenys. Veiksmingumo duomenys pateikiami 10 lentelėje.

**10 lentelė. Geriausias bendras atsakas, laikas iki atsako ir jo trukmė tyrimo (CA209037 duomenimis)**

	<b>Nivolumabas (n = 120)</b>	<b>Chemoterapija (n = 47)</b>
<b>Nepriklausomo radiologinio vertinimo komiteto patvirtintas objektyvus atsakas</b> (95 % PI)	38 (31,7 %) (nuo 23,5 iki 40,8)	5 (10,6 %) (nuo 3,5 iki 23,1)
Visiškas atsakas (CR)	4 (3,3 %)	0
Dalinis atsakas (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabili liga (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	Nepasiekta	3,6 (nėra duomenų)
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Turimais duomenis, nivolumabo poveikis pasireiškia ne iš karto, todėl kol bus nustatyta jo nauda (palyginus su chemoterapija) gali praeciti 2-3 mėn.

*Atnaujinta analizė (po 24 mėn. stebėjimo)*

Bendrai paėmus visus randomizuotus pacientus, nivolumabo grupės ORR buvo 27,2 % (95 % PI – 22,0, 32,9), chemoterapijos – 9,8 % (95 % PI – 5,3, 16,1). Atsako trukmės mediana buvo atitinkamai 31,9 mėn. (diapazonas – 1,4<sup>+</sup>-31,9) ir 12,8 mėn. (diapazonas – 1,3<sup>+</sup>-13,6<sup>+</sup>). Nivolumabo, plg. su chemoterapija, PFS HR buvo 1,03 (95 % PI – 0,78, 1,36). ORR ir PFS vertino IRRC pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus.

Galutinė OS analizė neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp nivolumabo ir chemoterapijos grupių. Pagrindinė OS analizė pagal vėlesnį gydymą nekoreguota, 54 (40,6 %) chemoterapijos grupės pacientų vėliau taikytas prieš PD1 nukreiptas gydymas. OS rezultatus galėjo iškreipti pacientų pasitraukimai iš tyrimo, nevienodas vėlesnis gydymas ir pradinių faktorių skirtumai. Blogos prognozės faktorius (padidėjusią LDH koncentraciją ir metastazių smegenyse) turėjusių pacientų nivolumabo grupėje buvo daugiau negu chemoterapijos.

Veiksmingumas pagal BRAF būklę. Objektvūs atsakas į nivolumabą (pagal gretutinės pagrindinės vertinamosios baigties definiciją) nustatytas mutavusių ir nemutavusių BRAF turėjusiems melanoma sirgusiems pacientams. BRAF mutacijai teigiamų pacientų, vartojusių nivolumabą, ORR buvo 17 % (95 % PI – 8,4, 29,0), chemoterapijos grupės – 11 % (95 % PI – 2,4, 29,2), o turėjusių natūralų BRAF – atitinkamai 30 % (95 % PI – 24,0, 36,7) ir 9 % (95 % PI – 4,6, 16,7).

Nivolumabo, plg. su chemoterapija, PFS HR buvo 1,58 (95 % PI – 0,87, 2,87) BRAF mutacijai teigiamiems pacientams ir 0,82 (95 % PI – 0,60, 1,12) – natūralų BRAF turėjusiems pacientams. Nivolumabo, plg. su chemoterapija, PFS HR buvo 1,32 (95 % PI – 0,75, 2,32) BRAF mutacijai teigiamiems pacientams ir 0,83 (95 % PI – 0,62, 1,11) – natūralų BRAF turėjusiems pacientams.

Veiksmingumas pagal naviko PD-L1 raišką. Objektvūs atsakas į nivolumabą nustatytas nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos. Vis dėlto šio biologinio žymens (naviko PD-L1 raiškos) reikšmė pilnai neiširta.

Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, ORR buvo 33,5 % vartojant nivolumabą (n = 179, 95 % PI – 26,7, 40,9) ir 13,5 % taikant chemoterapiją (n = 74, 95 % PI – 6,7, 23,5). Pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška  $< 1$  %, IRRC nustatytas ORR buvo atitinkamai 13,0 % (n = 69, 95 % PI – 6,1, 23,3) ir 12,0 % (n = 25, 95 % PI – 2,5, 31,2).

Nivolumabo, plg. su chemoterapija, PFS HR buvo 0,76 (95 % PI – 0,54, 1,07) pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, ir 1,92 (95 % PI – 1,05, 3,5) pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška  $< 1$  %.

Nivolumabo, plg. su chemoterapija, OS HR buvo 0,69 (95 % PI – 0,49, 0,96) pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, ir 1,52 (95 % PI – 0,89, 2,57) pacientams, kurių navikų PD-L1 raiška  $< 1$  %.

Šių pogrupių analizių duomenis reikia vertinti atsargiai, kadangi jie buvo maži, o visos randomizuotos populiacijos OS statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

#### Atviras 1 fazės dozės didinimo tyrimas (MDX1106-03)

Nivolumabo saugumas ir toleravimas buvo tiriami 1 fazės, atviro dozės didinimo tyrimo metu (tiriamieji sirgo įvairių rūšių navikais, įskaitant piktybinę melanomą). Iš 306 į tyrimą įtrauktų anksčiau gydytų pacientų, 107 sirgo melanoma ir iki 2 metų vartojo 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg arba 10 mg/kg nivolumabo dozę. Šioje populiacijoje objektyvi reakcija pasireiškė 33 pacientams (31 %), reakcijos trukmės mediana buvo 22,9 mėnesio (95 % PI – nuo 17,0 iki nepasiekto). PFS mediana buvo 3,7 mėnesio (95 % PI – nuo 1,9 iki 9,3). OS mediana buvo 17,3 mėnesio (95 % PI – nuo 12,5 iki 37,8), apskaiciuotas OS po 3 metų – 42 % (95 % PI – nuo 32 iki 51), po 4 metų – 35 % (95 % PI – nuo 26 iki 44) ir po 5 metų – 34 % (95 % PI – nuo 25 iki 43) (minimali stebėjimo trukmė buvo 45 mėn.).

#### Vienos grupės 2 fazės tyrimas (CA209172)

CA209172 buvo vienos grupės atviras III stadijos (neoperuotina) arba IV stadijos metastazavusia melanoma sergančių pacientų monoterapijos nivolumabu tyrimas. Įtraukti pacientai, kurie anksčiau vartojo monokloninių antikūnų prieš anti-CTLA-4. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo saugumas, antrinė – veiksmingumas. 103 iš 1008 gydytų pacientų (10 %) sirgo akių ar gyslainės melanoma, 66 (7 %) funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 2 balais, 165 (16 %) buvo besimptomiai gydytų ar negydytų metastazių CNS, 13 (1,3 %) – gydytų metastazių minkštuosiuose smegenų dangaluose, 25 (2 %) sirgo autoimuninėmis ligomis, 84 (8 %) anksčiau buvo pasireiškę 3-4 laipsnio su imunitetu susijusių NR vartojant vaistinių preparatų prieš CTLA-4. Jokiems gydytiems pacientams naujų saugumo signalų nenustatyta, bendras nivolumabo saugumo pobūdis visiems pogrupiams buvo panašus. Veiksmingumo duomenys, pagrįsti tyrėjo nustatyto atsako po 12 savaičių dažniu, pateikiami 11 lentelėje toliau.



**11 lentelė. Atsako dažnis po 12 savaičių tyrimo CA209172 metu (visų pacientų, kurių atsaka buvo galima įvertinti, duomenys pagal pogrupius)**

	Iš viso	Akių ar gyslainės melanoma	ECOG būklė – 2	Metastazės CNS	Auto-imuninės ligos	3-4 laipsnio su imunitetu susijusios NR vartojant anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) <sup>a</sup>	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

<sup>a</sup> Atsakas įvertintas pagal RECIST 1.1 kriterijus 588 iš 1008 (58,3 %) pacientų, kuriems taikytas gydymas 12 savaičių ir atliktas pakartotinis skenavimas po 12 savaičių.

Randomizuotas 3 fazės nivolumabo derinio su ipilimumabu ir monoterapijos nivolumabu lyginimo su monoterapija ipilimumabu tyrimas (CA209067)

3 fazės randomizuoto dvigubai aklo tyrimo CA209067 metu vertintas 1 mg/kg nivolumabo derinio su 3 mg/kg ipilimumabu ir monoterapijos 3 mg/kg nivolumabu saugumas ir veiksmingumas palyginus su monoterapija 3 mg/kg ipilimumabu progresavusia (neoperuotina arba metastazavusia) melanoma sergantiems pacientams. Skirtumai tarp dviejų nivolumabo grupių įvertinti aprašomuoju būdu. Į šį tyrimą įtraukti suaugę pacientai sirgo patvirtinta neoperuotina III ar IV stadijos melanoma. Buvo įtraukiami pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1, anksčiau negavę sisteminio priešvėžinio gydymo dėl neoperuojamos arba metastazavusios melanomos. Adjuvantinis ar neoadjuvantinis gydymas, baigtas likus ne mažiau kaip 6 savaitėms iki randomizacijos, nebuvo kliūtis įtraukti į šį tyrimą. Į jį nebuvo įtraukta pacientų, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, akių ar gyslainės melanoma arba turėjusių aktyvių metastazių smegenyse ar jų minkštuosiuose dangaluose.

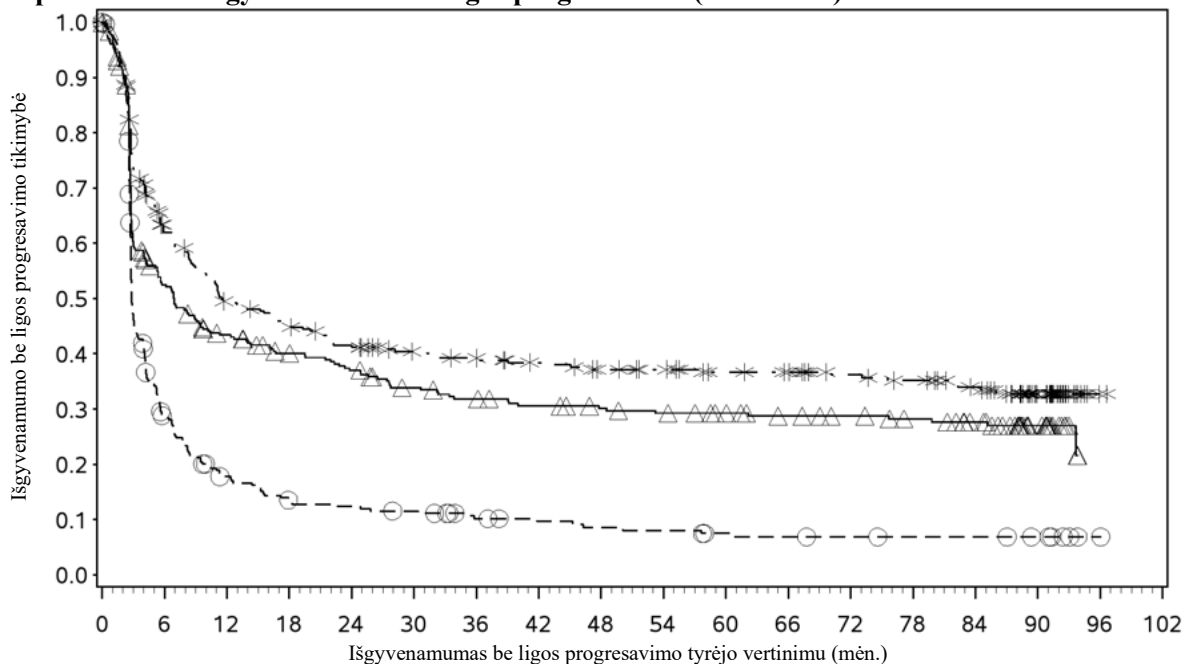
Iš viso 945 pacientai buvo randomizuoti vartoti nivolumabo derinį su ipilimumabu (n = 314), vien nivolumabą (n = 316) arba vien ipilimumabą (n = 315). Sudėtinio gydymo grupės pacientams buvo leidžiama 1 mg/kg nivolumabo per 60 min. ir 3 mg/kg ipilimumabo per 90 min. į veną kas 3 savaites (4 pirmieji kursai), o paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites. Nivolumabo monoterapijos grupės pacientams buvo leidžiama 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites, lyginamosios grupės – 3 mg/kg ipilimumabo ir nivolumabą atitinkančio placebo į veną kas 3 savaites (4 kursai) ir paskui placebo kas 2 savaites. Randomizacija stratifikuota pagal PD-L1 raišką ( $\geq 5\%$  ir  $< 5\%$  navikinių ląstelių membranose), BRAF būklę ir M stadiją pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) sistemą. Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol būdavo kliniškai naudingas, arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Navikas vertintas 12 savaičių po randomizacijos, vėliau kas 6 savaites pirmus metus ir paskui kas 12 savaičių. Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo ir OS, taip pat vertintas ORR ir atsako trukmė.

Pradinės visų 3 grupių pacientų savybės buvo subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – 18-90), 65 % buvo vyrai, 97 % – baltaodžiai. Funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 (73 %) arba 1 (27 %). Įtraukiant į tyrimą, dauguma (93 %) pacientų sirgo IV stadijos pagal AJCC liga, 58 % – M1c. 22 % pacientų iki tol taikytas adjuvantinis gydymas. 32 % sirgo BRAF mutacijai teigiama melanoma, 26,5 % pacientų PD-L1 raiška navikinių ląstelių membranose buvo  $\geq 5\%$ . 4 % pacientų anamnezėje buvo užfiksuota metastazių smegenyse, 36 % pradinis LDH aktyvumas įtraukimo į tyrimą metu viršijo VNR. Pacientų, kuriems kiekybiškai įvertinta PD-L1 raiška navike, pasiskirstymas 3 grupėse buvo subalansuotas. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx būdu.

Po bent 9 mėn. trukusio stebėjimo atlikta pagrindinė analizė parodė, kad nivolumabo grupės pacientų PFS mediana buvo 6,9 mėn., o ipilimumabo – 2,9 mėn. (HR = 0,57, 99,5 % PI – nuo 0,43 iki 0,76, p < 0,0001). Nivolumabo derinio su ipilimumabu grupės pacientų PFS mediana buvo 11,5 mėn., o vien ipilimumabo – 2,9 mėn. (HR = 0,42, 99,5 % PI – nuo 0,31 iki 0,57, p < 0,0001).

Aprašomosios PFS analizės duomenys po bent 90 mėn. stebėjimo pateikiami 2 pav. (visa randomizuota populiacija), 3 pav. (su PD-L1 raiškos navike riba 5 %) ir 4 pav. (su PD-L1 raiškos navike riba 1 %).

2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (CA209067)



Pacientų su rizika skaičius

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

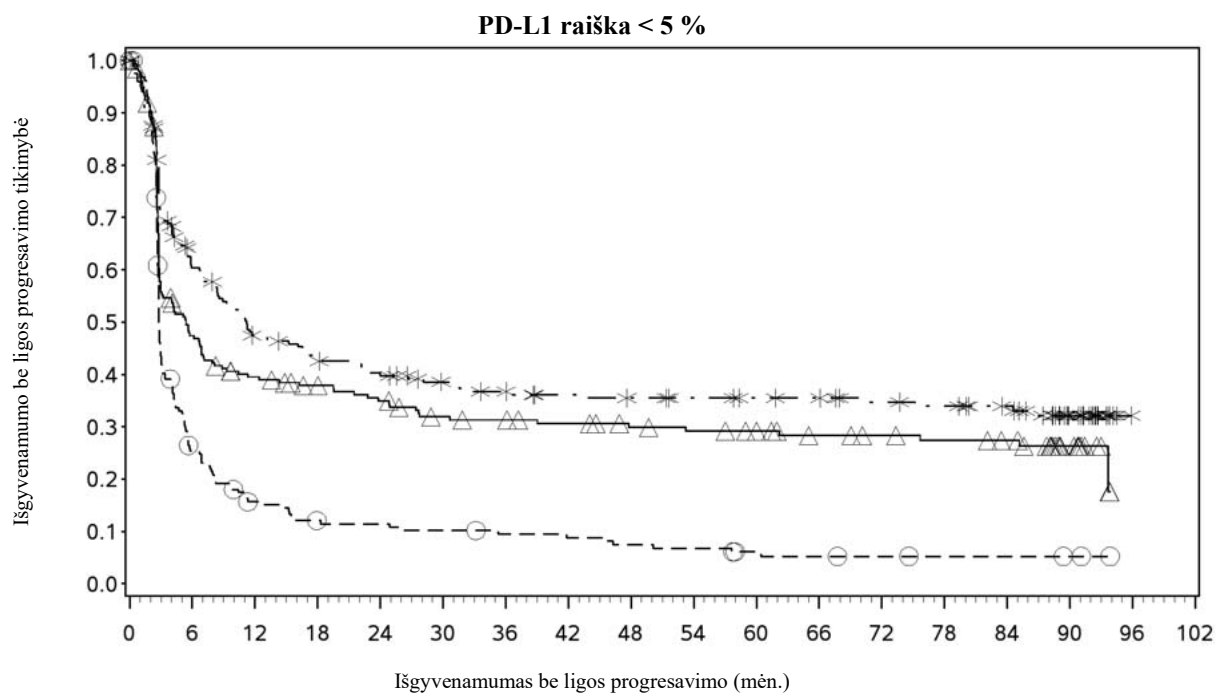
- - - \* - - - Nivolumabas + ipilimumabas (189 iš 314 atvejų), mediana ir 95 % PI – 11,50 (8,90, 20,04)  
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 49 % (44, 55), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 36 % (32, 42), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 33 % (27, 39)
- △— Nivolumabas (208 iš 316 atvejų), mediana ir 95 % PI – 6,93 (5,13, 10,18)  
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 42 % (36, 47), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 29 % (24, 35), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 27 % (22, 33)
- - - ○ - - - Ipilimumabas (261 iš 315 atvejų), mediana ir 95 % PI – 2,86 (2,79, 3,09)  
PFS po 12 mėn. ir 95 % PI – 18 % (14, 23), PFS po 60 mėn. ir 95 % PI – 8 % (5, 12), PFS po 90 mėn. ir 95 % PI – 7 % (4, 11)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,42 (0,35, 0,51)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,53 (0,44, 0,64)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,79 (0,65, 0,97)

**3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką (5 % riba) (CA209067)**



Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabas + ipilimumabas (127 iš 210 atvejų), mediana ir 95 % PI – 11,17 (7,98, 17,51)

—△— Nivolumabas (139 iš 208 atvejų), mediana ir 95 % PI – 5,39 (2,96, 7,13)

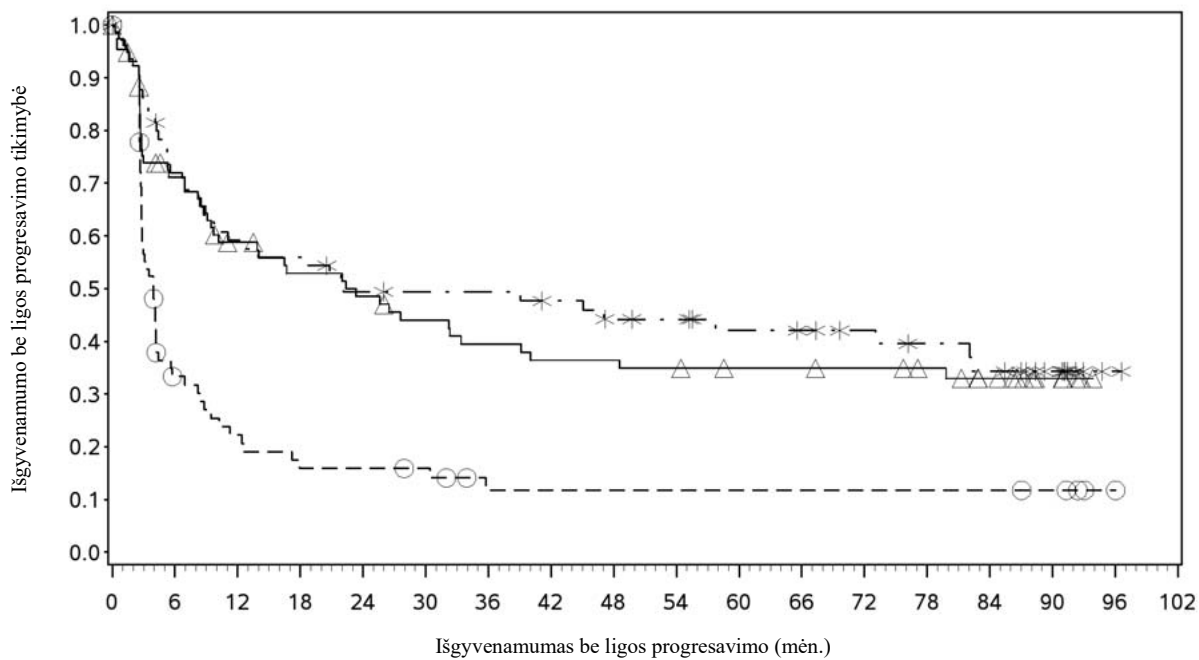
---○--- Ipilimumabas (171 iš 202 atvejų), mediana ir 95 % PI – 2,79 (2,76, 3,02)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir – 0,42 (0,33, 0,53)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,54 (0,43, 0,68)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,77 (0,61, 0,98)

PD-L1 raiška  $\geq 5\%$



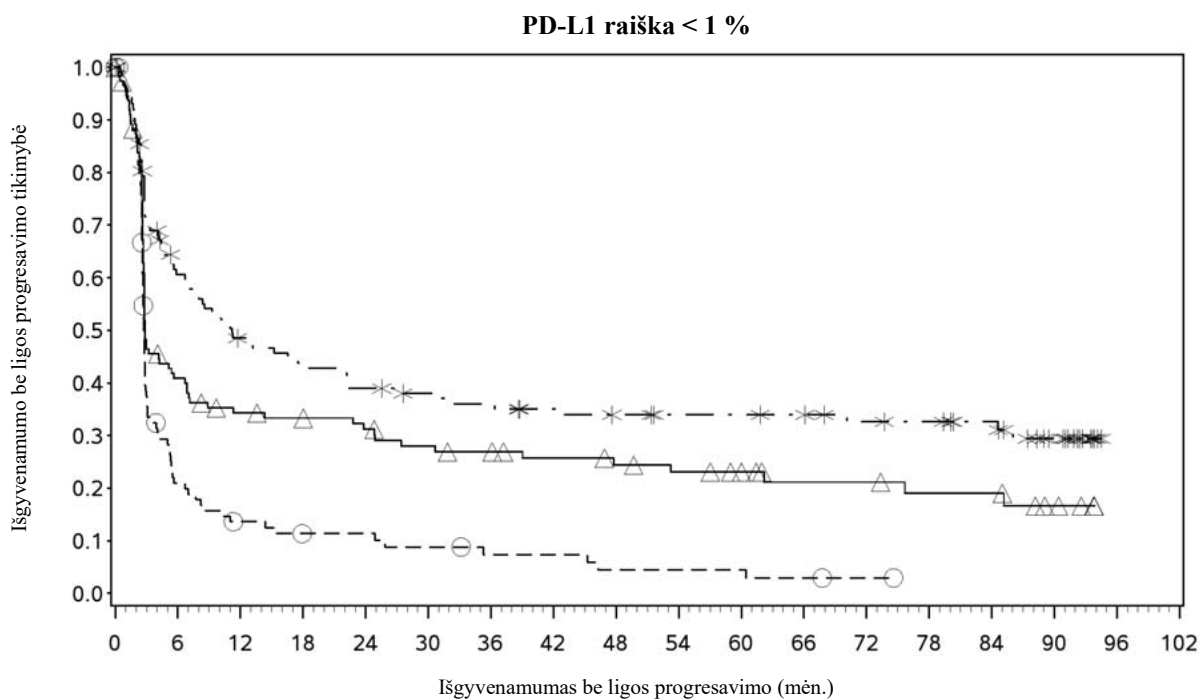
Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabas + ipilimumabas (36 iš 68 atvejų), mediana ir 95 % PI – 22,11 (9,72, 82,07)  
 ---△--- Nivolumabas (48 iš 80 atvejų), mediana ir 95 % PI – 22,34 (9,46, 39,13)  
 ---○--- Ipilimumabas (60 iš 75 atvejų), mediana ir 95 % PI – 3,94 (2,79, 4,21)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,38 (0,25, 0,58)  
 Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,43 (0,29, 0,64)  
 Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,89 (0,58, 1,35)

4 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką (1 % riba) (CA209067)



Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabas + ipilimumabas (76 iš 123 atvejų), mediana ir 95 % PI – 11,17 (6,93, 22,18)

—△— Nivolumabas (85 iš 117 atvejų), mediana ir 95 % PI – 2,83 (2,76, 5,62)

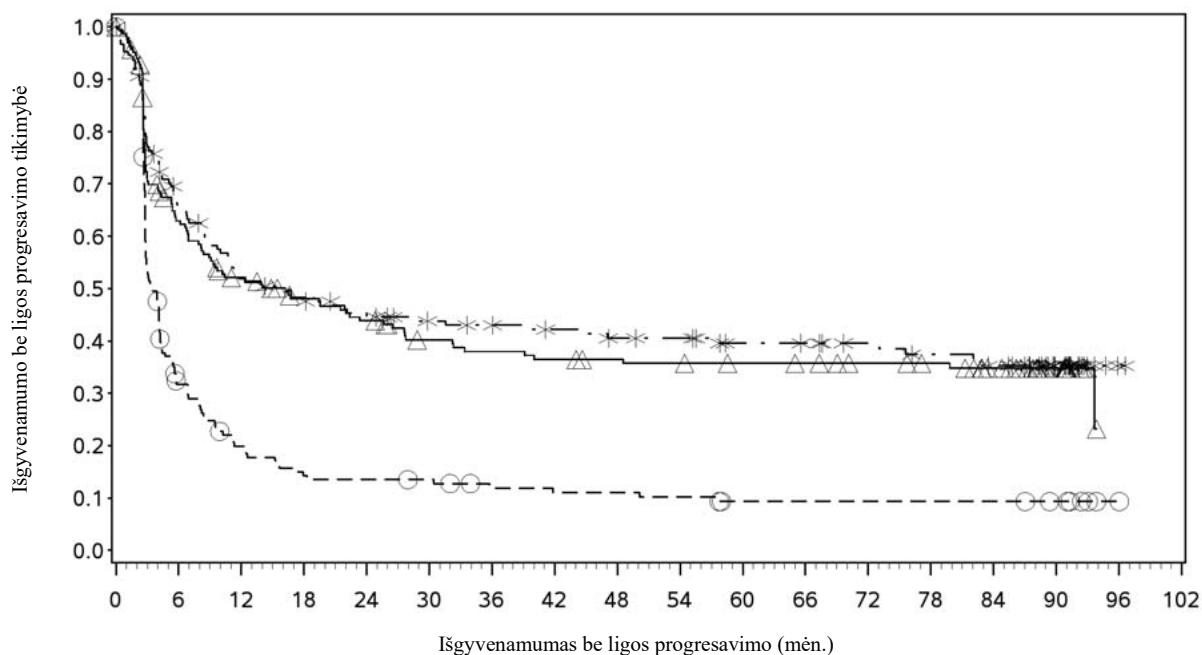
---○--- Ipilimumabas (94 iš 113 atvejų), mediana ir 95 % PI – 2,73 (2,66, 2,83)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,59 (0,44, 0,79)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,66 (0,48, 0,90)

### PD-L1 raiška $\geq 1\%$



Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (90 atvejų iš 155), mediana ir 95 % PI – 16,13 (8,90, 45,08)  
 ---△--- Nivolumabas (102 iš 171 atvejo), mediana ir 95 % PI – 16,20 (8,11, 27,60)  
 ---○--- Ipilimumabas (137 atvejai iš 164), mediana ir 95 % PI – 3,48 (2,83, 4,17)

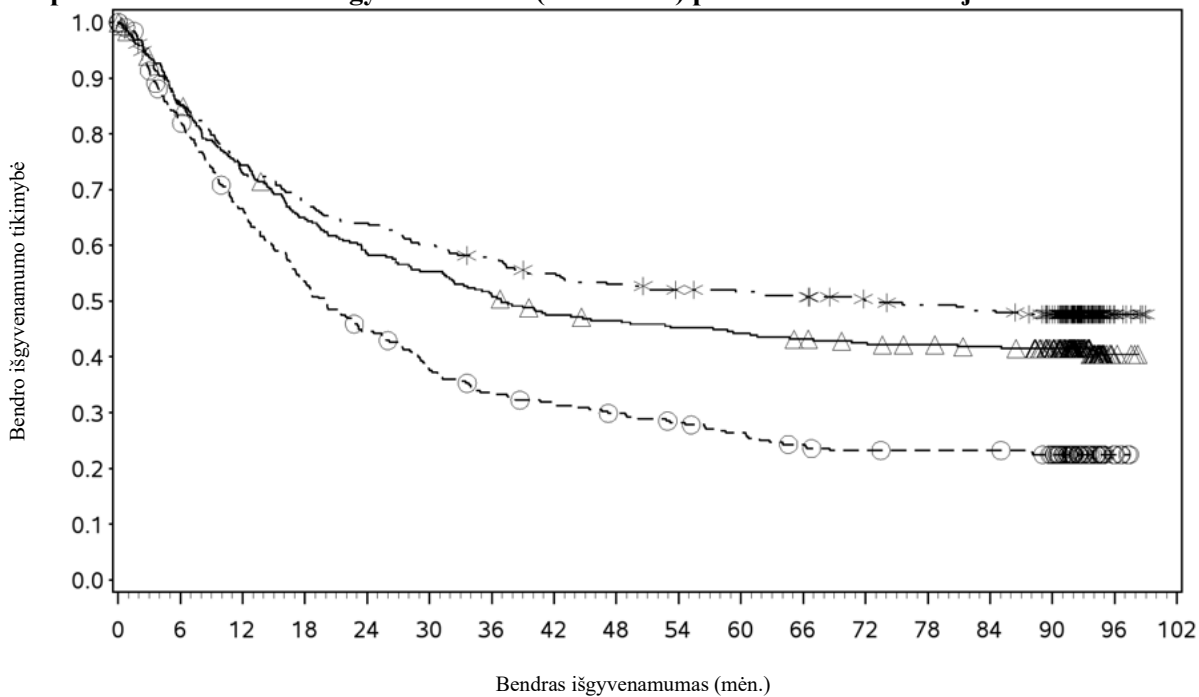
Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,42 (0,32; 0,55)  
 Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,45 (0,35, 0,59)  
 Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,92 (0,69, 1,22)

Pagrindinė galutinė OS analizė atlikta visus pacientus stebėjus bent 28 mėn. Po 28 mėn. nivolumabo grupės pacientai nebuvo pasiekę OS medianos, o ipilimumabo grupės pacientų OS mediana buvo 19,98 mėn. (HR = 0,63, 98 % PI - nuo 0,48 iki 0,81; p reikšmė < 0,0001). Nivolumabo derinio su ipilimumabu grupių pacientai nebuvo pasiekę OS medianos lyginant su ipilimumabo grupe (HR = 0,55, 98 % PI – nuo 0,42 iki 0,72; p reikšmė < 0,0001).

OS duomenys, gauti atlikus papildomą aprašomąją analizę po bent 90 mėn. stebėjimo, atitinka gautus pagrindinės analizės metu. Šios vėlesnės OS analizės duomenys pateikiami 5 pav. (visų randomizuotų pacientų), 6 pav. ir 7 pav. (su naviko PD-L1 raiškos atitinkamai 5 % ir 1 % ribomis).

OS analizės duomenys pagal vėliau taikytą gydymą nekoreguoti. Sisteminis gydymas vėliau taikytas 36,0 % derinio, 49,1 % nivolumabo monoterapijos ir 66,3 % ipilimumabo grupės pacientų. Imunoterapija (įskaitant anti-PD1, anti-CTLA-4 antikūnus ir kitokią) taikyta 19,1 % derinio, 34,2 % nivolumabo monoterapijos ir 48,3 % ipilimumabo grupės pacientų.

5 pav. Bendras išgyvenamumas (CA209067) po bent 90 mėn. stebėjimo



Pacientų su rizika skaičius

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

- \*--- Nivolumabas + ipilimumabas (162 iš 314 atvejų), mediana ir 95 % PI – 72,08 (38,18, nepasiekta)  
OS ir 95 % PI po 12 mėn. – 73 % (68, 78), po 24 mėn. – 64 % (59, 69), po 36 mėn. – 58 % (52, 63), po 60 mėn. – 52 % (46, 57) ir po 90 mėn. – 48 % (42, 53)
- △— Nivolumabas (182 iš 316 atvejų), mediana ir 95 % PI – 36,93 mėn. (28,25, 58,71)  
OS ir 95 % PI po 12 mėn. – 74 % (69, 79), po 24 mėn. – 59 % (53, 64), po 36 mėn. – 52 % (46, 57), po 60 mėn. – 44 % (39, 50) ir po 90 mėn. – 42 % (36, 47)
- Ipilimumabas (235 iš 315 atvejų), mediana ir 95 % PI – 19,94 mėn. (16,85, 24,61)  
OS ir 95 % PI po 12 mėn. – 67 % (61, 72), po 24 mėn. – 45 % (39, 50), po 36 mėn. – 34 % (29, 39), po 60 mėn. – 26 % (22, 31) ir po 90 mėn. – 22 % (18, 27)

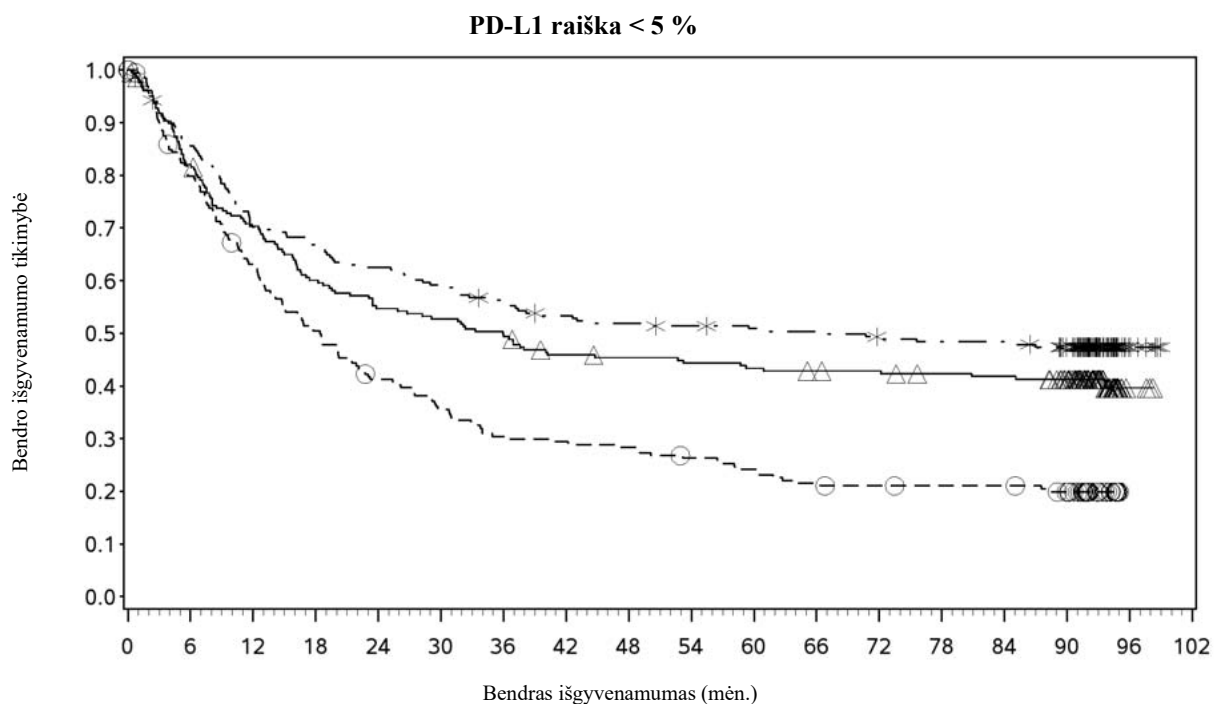
Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,53 (0,44, 0,65)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,63 (0,52, 0,77)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,84 (0,68, 1,04)

6 pav.

**Bendras išgyvenamumas pagal PD-L1 raišką naudojant 5 % ribą po bent 90 mėn. stebėjimo (CA209067 duomenys)**



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

210 178 146 139 130 123 116 109 106 104 102 100 98 96 96 88 6 -

Nivolumabas

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 86 84 83 80 79 70 3 -

Ipilimumabas

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 46 41 39 38 38 33 0 -

---\*---

Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (109 iš 210 atvejų), mediana ir 95 % PI – 65,94 (32,72, nepasiekta)

—△—

Nivolumabas (121 iš 208 atvejų), mediana ir 95 % PI – 35,94 mėn. (23,06, 60,91)

---○---

Ipilimumabas (157 iš 202 atvejų), mediana ir 95 % PI – 18,40 mėn. (13,70, 22,51)

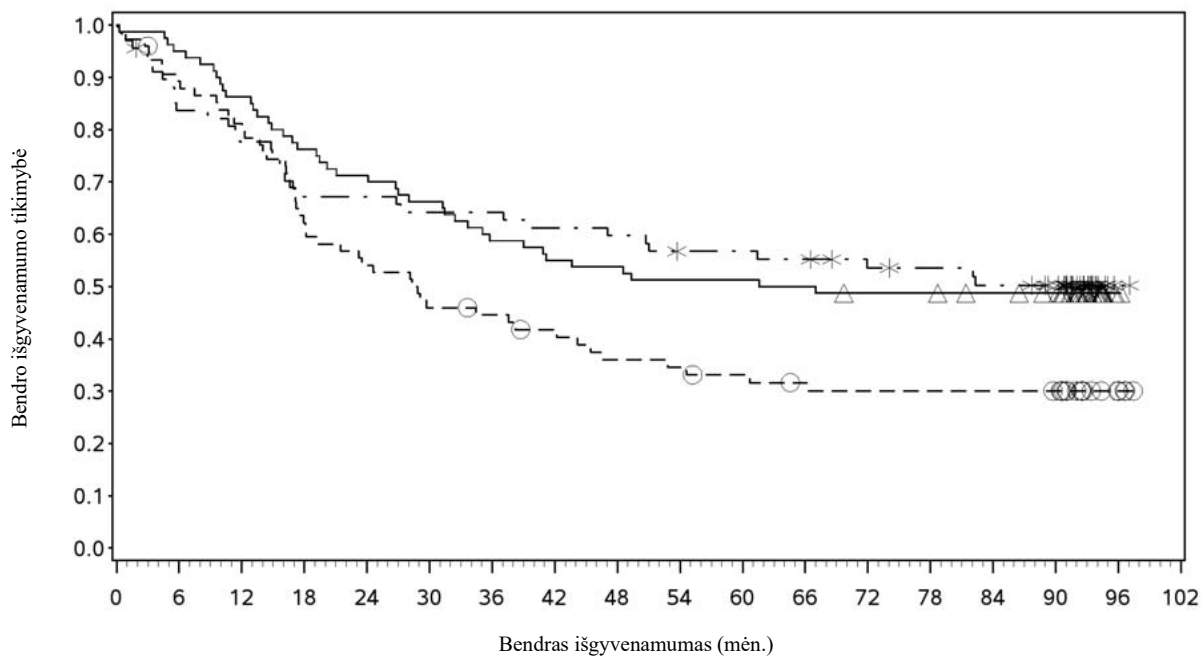
Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,51 (0,40, 0,66)

Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,62 (0,49, 0,79)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,83 (0,64, 1,07)



### PD-L1 raiška $\geq 5$



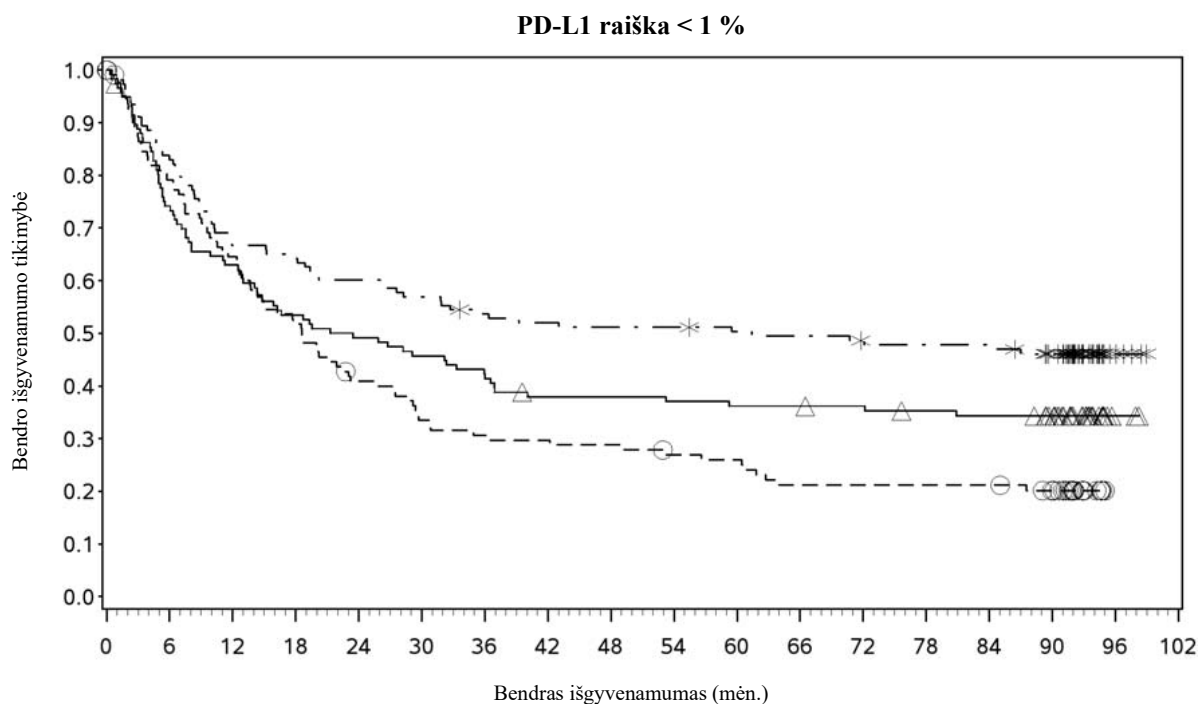
Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabo ir ipilimumabo derinys (33 iš 68 atvejų), mediana ir 95 % PI – nepasiekta (39,06, nepasiekta)  
 ---△--- Nivolumabas (41 iš 80 atvejų), mediana ir 95 % PI: 64,28 mėn. (33,64, nepasiekta)  
 ---○--- Ipilimumabas (51 iš 75 atvejų), mediana ir 95 % PI: 28,88 mėn. (18,10, 44,16)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,61 (0,39, 0,94)  
 Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,61 (0,41, 0,93)  
 Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,99 (0,63, 1,57)

7 pav. Bendras išgyvenamumas pagal PD-L1 raišką (riba – 1 %) po bent 90 mėn. stebėjimo (CA209067 duomenys)



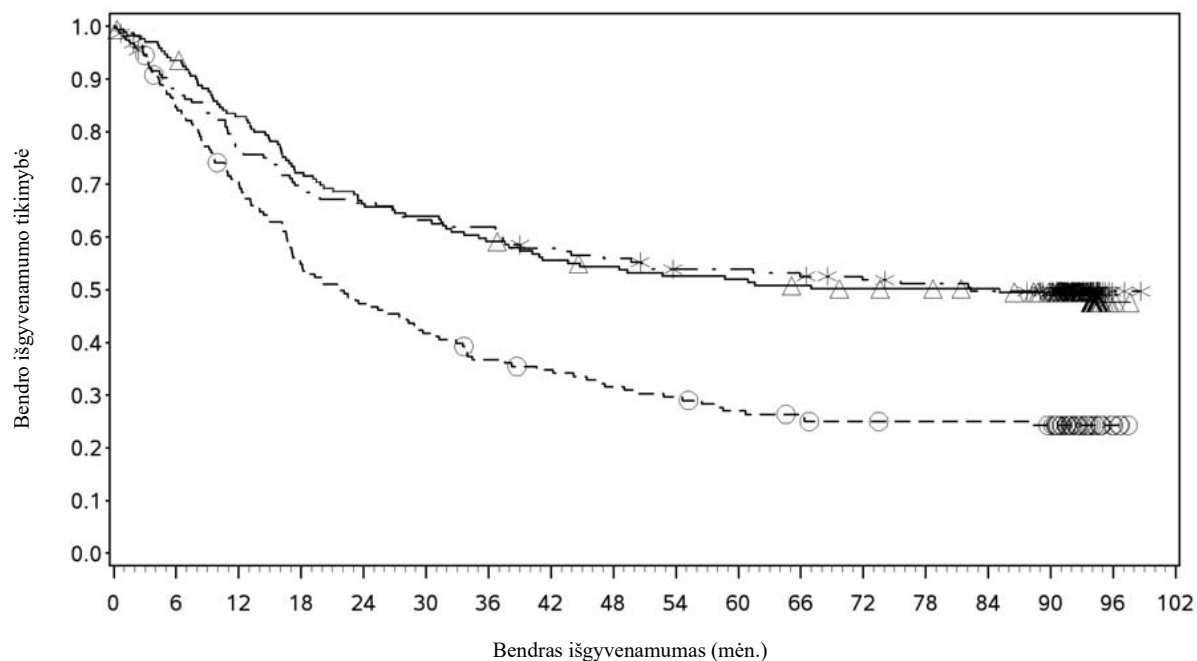
Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabas + ipilimumabas (66 iš 123 atvejų), mediana ir 95 % PI – 61,44 (26,45, nepasiekta)  
 —△— Nivolumabas (76 iš 117 atvejų), mediana ir 95 % PI – 23,46 mėn. (13,01, 36,53)  
 ---○--- Ipilimumabas (87 iš 113 atvejų), mediana ir 95 % PI – 18,56 mėn. (13,67, 23,20)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,55 (0,40, 0,76)  
 Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,77 (0,57, 1,05)  
 Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,71 (0,51, 0,99)

PD-L1 raiška  $\geq 1\%$



Pacientų su rizika skaičius

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

---\*--- Nivolumabas + ipilimumabas (76 iš 155 atvejų), mediana ir 95 % PI – 82,30 (39,06, nepasiekta)  
 ---△--- Nivolumabas (86 iš 171 atvejų), mediana ir 95 % PI – 85,09 (39,00, nepasiekta)  
 ---○--- Ipilimumabas (121 iš 164 atvejų), mediana ir 95 % PI – 21,49 mėn. (16,85, 29,08)

Nivolumabas + ipilimumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,52 (0,39, 0,70)  
 Nivolumabas plg. su ipilimumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,52 (0,39, 0,69)  
 Nivolumabas + ipilimumabas plg. su nivolumabu: rizikos santykis ir 95 % PI – 1,01 (0,74, 1,37)

ORR analizė atlikta po bent 90 mėn. trukusio stebėjimo. Atsakas apibendrintas 12 lentelėje.

**12 lentelė. Objektyvus atsakas (CA209067)**

	<b>Nivolumabas + ipilimumabas (n = 314)</b>	<b>Nivolumabas (n = 316)</b>	<b>Ipilimumabas (n = 315)</b>
<b>Objektyvus atsakas</b>	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % PI)	(52,6, 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9, 23,8)
Šansų santykis (angl. <i>Odds ratio</i> ) (płg. su ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95 % PI)	(4,38, 9,22)	(2,49; 5,16)	
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabili liga (angl., <i>stable disease</i> , SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
<b>Atsako trukmė</b>			
Mediana (diapazonas), mėn.	NP (69,1–nepasiekta)	90,8 (45,7–nepasiekta)	19,3 (8,8–47,4)
Dalis, kai trukmė buvo $\geq$ 12 mėn.	68 %	73 %	44 %
Dalis, kai trukmė buvo $\geq$ 24 mėn.	58 %	63 %	30 %
<b>ORR (95 % PI) pagal naviko PD-L1 raišką</b>			
< 5 %	56 % (49,2, 63,0) n = 210	43 % (36, 49,8) n = 208	18 % (12,8, 23,8) n = 202
$\geq$ 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
$\geq$ 1 %	65 % (56,4, 72) n = 155	55 % (47,2, 62,6) n = 171	20 % (13,7, 26,4) n = 164

Abejų nivolumabo grupių pacientų PFS ir OS buvo reikšmingai ilgesni, o ORR didesnis negu vartojusiųjų vien ipilimumabo. Po 18 mėn. gauti PFS bei po 28 mėn. gauti ORR ir OS duomenys buvo nuoseklūs visuose pogrupiuose, sudarytuose pagal ECOG fizinę būklę, BRAF būklę, M stadiją, amžių, metastazių smegenyse buvimą anamnezėje ir pradinę LDH koncentraciją. Tai išliko ir įvertinus po bent 90 mėn. trukusio stebėjimo gautus OS rezultatus.

131 pacientui, nutraukusiam derinio vartojimą dėl nepageidaujimų reakcijų vėliau kaip po 28 stebėjimo mėn., ORR buvo 71 % (93 iš 131), visiškas atsakas pasireiškė 20 % (26 iš 131), OS mediana nebuvo pasiekta.

Abejų grupių, kurių gydymo schemeje buvo nivolumabas, ORR buvo didesnis negu vartojusiųjų ipilimumabo nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos lygmens. Kartu vartojant nivolumabą ir ipilimumabą, ORR po 90 mėn. trukusio stebėjimo buvo didesnis negu vartojant vien nivolumabą esant visiems PD-L1 raiškos lygmenims (12 lentelė), o geriausias bendras atsakas koreliavo su geresniu išgyvenamumu.

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo pacientų, kurių PD-L1 raiška navike buvo  $\geq$  5 %, atsako trukmės medianos sudėtinio gydymo grupėje buvo 78,19 mėn. (diapazonas – nuo 18,07 iki nepasiektos), nivolumabo monoterapijos grupėje – 77,21 mėn. (diapazonas – nuo 26,25 iki nepasiektos), o ipilimumabo monoterapijos grupėje ji buvo 31,28 mėn. (diapazonas – nuo 6,08 iki nepasiektos). Pacientai, kurių PD-L1 raiškos navike lygmuo buvo < 5 %, atsako trukmės medianos sudėtinio gydymo grupėje nepasiekė (diapazonas – nuo 61,93 iki nepasiektos), nivolumabo monoterapijos grupėje ji buvo 90,84 mėn. (diapazonas – nuo 50,43 iki nepasiektos), o ipilimumabo monoterapijos grupėje – 19,25 mėn. (diapazonas – nuo 5,32 iki 47,44).

Aiškių PD-L1 raiškos ribų naviko atsako vertinamųjų baigčių, PFS ir OS prognozavimui patikimai nustatyti negalima. Žvalgomųjų daugiavariacinių analizių duomenys parodė pacientų ir navikų ypatybes (funkcinė būklė pagal ECOG, M stadija, pradinė LDH koncentracija, BRAF mutacijos buvimas, PD-L1 raiška ir lytis), kurios gali turėti įtakos išgyvenamumo duomenims.

#### Veiksmingumas pagal BRAF būklę

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF(V600) mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų vartoti nivolumabo derinį su ipilimumabu, PFS mediana buvo atitinkamai 16,76 mėn. (95 % PI – nuo 8,28 iki 32,0) ir 11,17 mėn. (95 % PI – nuo 7,0 iki 19,32), nivolumabo monoterapijos grupės – atitinkamai 5,62 mėn. (95 % PI – nuo 2,79 iki 9,46) ir 8,18 mėn. (95 % PI – nuo 5,13 iki 19,55). BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų ipilimumabo monoterapijai, PFS mediana buvo atitinkamai 3,09 mėn. (95 % PI – nuo 2,79 iki 5,19) ir 2,83 mėn. (95 % PI – nuo 2,76 iki 3,06).

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų vartoti ipilimumabo derinį su nivolumabu, ORR buvo atitinkamai 67,0 % (95 % PI – nuo 57,0 iki 75,9, n = 103) ir 54,0 % (95 % PI – nuo 47,1 iki 60,9, n = 211), nivolumabo monoterapijos grupės – atitinkamai 37,87 % (95 % PI – nuo 28,2 iki 48,1, n = 98) ir 48,2 % (95 % PI – nuo 41,4 iki 55,0, n = 218). BRAF[V600] mutacijai teigiamų ir natūralaus tipo BRAF turėjusių pacientų, randomizuotų ipilimumabo monoterapijai, ORR buvo atitinkamai 23,0 % (95 % PI – nuo 15,2 iki 32,5, n = 100) ir 17,2 % (95 % PI – nuo 12,4 iki 22,9, n = 215),

Po 90 mėn. trukusio stebėjimo BRAF[V600] mutacijai teigiami sudėtinio gydymo grupės pacientai OS medianos nebuvo pasiekę, o nivolumabo monoterapijos grupėje ji buvo 45,5 mėn. BRAF[V600] mutacijai teigiamų ipilimumabo monoterapijos grupės pacientų OS mediana buvo 24,6 mėn.

Natūralaus tipo BRAF turėjusių sudėtinio gydymo grupės pacientų OS mediana buvo 39,06 mėn., nivolumabo monoterapijos grupės – 34,37 mėn., o ipilimumabo monoterapijos grupės – 18,5 mėn. Ipilimumabo derinio su nivolumabu, plg. su nivolumabo monoterapija, OS HR buvo 0,66 (95 % PI – nuo 0,44 iki 0,98) BRAF[V600] mutacijai teigiamiems ir 0,95 (95 % PI – nuo 0,74 iki 1,22) – natūralaus tipo BRAF turėjusiems pacientams.

#### Randomizuotas 2 fazės nivolumabo derinio su ipilimumabu lyginimo su vien ipilimumabu tyrimas (CA209069)

CA209069 buvo randomizuotas dvigubai aklas 2 fazės tyrimas. Jo metu nivolumabo derinio su ipilimumabu saugumas ir veiksmingumas lygintas su vien ipilimumabo poveikiu stebint 142 pacientus, sirgusius progresavusia (neoperuotina arba metastazavusia) melanoma. Įtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip tyrimo CA209067, o pagrindinė analizė atlikta natūralaus BRAF tipo melanoma sirgusiems pacientams (jų buvo 77 %). Sudėtinio gydymo grupės pacientų ORR tyrėjo vertinimu buvo 61 % (95 % PI – nuo 48,9 iki 72,4, n = 72), vien ipilimumabo grupės – 11 % (95 % PI – nuo 3,0 iki 25,4, n = 37). Apskaičiuotas derinio grupės pacientų 2 ir 3 metų OS buvo atitinkamai 68 % (95 % PI – nuo 56 iki 78) ir 61 % (95 % PI – nuo 49 iki 71) (n = 73), o ipilimumabo grupės – atitinkamai 53 % (95 % PI – nuo 36 iki 68) ir 44 % (95 % PI – nuo 28 iki 60) (n = 37).

#### Adjuvantinis melanomos gydymas

##### Randomizuotas 3 fazės gydymo nivolumabu plg. su placebo tyrimas (CA20976K)

Nivolumabo 480 mg monoterapijos saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems visiškai išoperuota melanoma, buvo vertinami 3 fazės randomizuoto dvigubai koduoto tyrimo (CA20976K) metu. Šiame tyrime dalyvavo suaugę 0 arba 1 balo pagal ECOG funkcinės būklės pacientai, sirgę IIB arba IIC stadijos pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) 8 leidimo kriterijus histologijos būdu patvirtinta ir visiškai išoperuota melanoma. Įtraukimui buvo būtina visiška pirminės melanomos rezekcija su neigiama riba ir neigiama sarginio limfmazgio biopsija 12 savičių iki randomizacijos. Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 raiškos. Į tyrimą neįtraukti pacientai su akių / gyslainės arba gleivinės melanoma, aktyvia autoimunine liga, bet kokia liga, kuriai reikalingas sisteminis gydymas kortikosteroidais ( $\geq 10$  mg prednizono ar atitinkamo vaistinio preparato kasdien) arba kitais imunosupresantais, taip pat pacientai, kuriems anksčiau taikytas melanomos gydymas, išskyrus operaciją.

Iš viso 790 pacientų randomizuota (2:1) vartoti 480 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 4 savaites (n = 526) ar placebo (n = 264) iki 1 metų arba iki ligos atsinaujinimo ar nepriimtino toksinio poveikio. Randomizavimas stratifikuotas pagal AJCC 8 leidimo T-kategoriją (T3b, T4a ir T4b). Naviko vertinimas atliktas kas 26 savaites 1–3 metais ir kas 52 savaites 3–5 metais. Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo išgyvenamumas neatsinaujinus ligai (angl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS (tyrėjo vertinimu) apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo iš šių įvykių: pirmojo ligos atsinaujinimo (lokalios, regioninės arba tolimosios metastazės susidarymo), naujos pirminės melanomos arba mirties dėl bet kurios priežasties. Antriniai veiksmingumo rodikliai buvo OS ir išgyvenamumas be atokiųjų metastazių (angl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Pradinės abejų grupių tiriamųjų savybės buvo iš esmės gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – nuo 19 iki 92), 61 % buvo vyrai, 98 % – baltaodžiai. Pradinis funkcinės būklės pagal ECOG rodiklis buvo 0 (94 %) arba 1 (6 %). Šešiasdešimt procentų sirgo IIB stadijos, o 40 % – IIC stadijos liga.

Iš anksto numatyta tarpinė analizė, atlikta po bent 7,8 mėn. stebėjimo, parodė statistiškai reikšmingai palankesnę nivolumabo poveikį RFS, palyginti su placebo: HR = 0,42 (95 % PI – 0,30; 0,59; p < 0,0001). Atnaujintoje aprašomojoje RFS analizėje (minimali stebėjimo trukmė – 15,6 mėn.), RFS ir toliau buvo geresnis nivolumabo grupėje, HR – 0,53 (95 % PI – 0,40; 0,71). OS duomenys buvo nebrandūs. Analizių su 15,6 mėn. minimalia stebėjimo trukme rezultatai apibendrinti 13 lentelėje ir 8 pav.

**13 lentelė. Veiksmingumo duomenys (tyrimas CA20976K)**

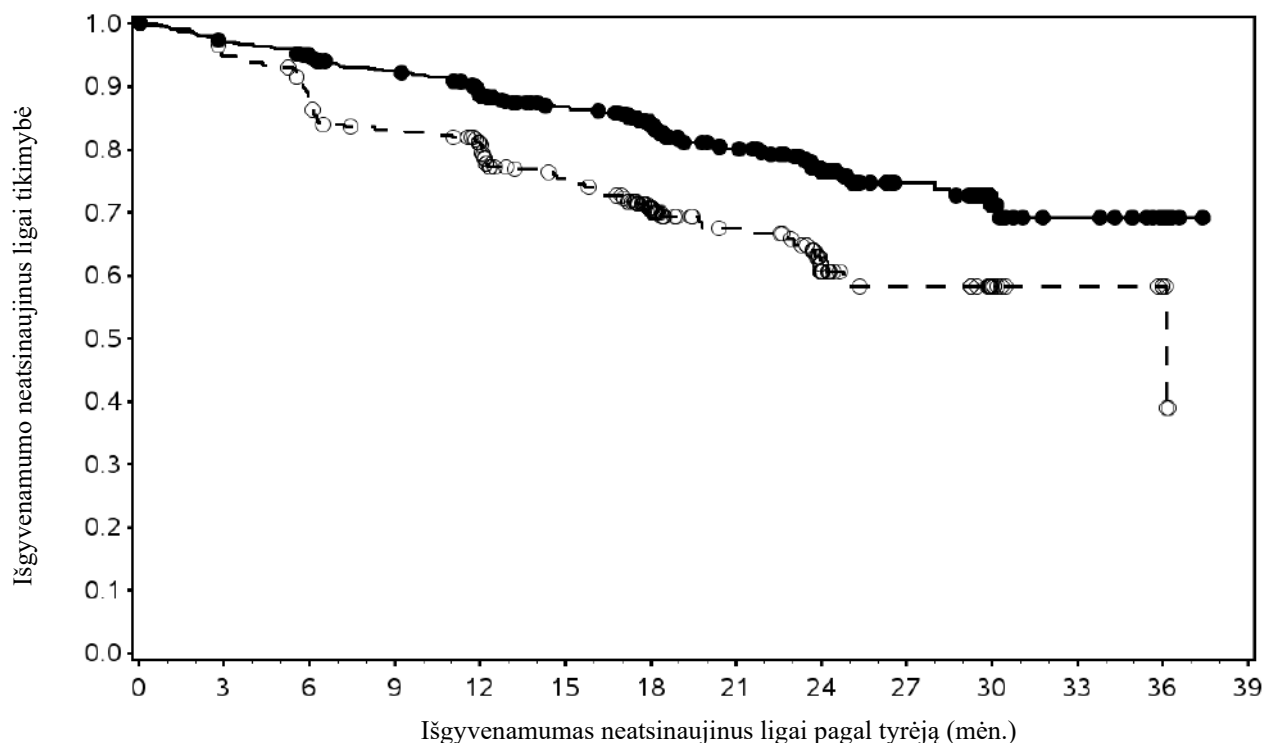
	Nivolumabas (n = 526)	Placebas (n = 264)
<b>Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai po bent 15,6 mėn. stebėjimo</b>		
<b>Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai</b>		
Įvykiai	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Rizikos santykis (HR) <sup>a</sup> 95 % PI		0,53 (0,40, 0,71)
Mediana (95 % PI), mėn.	NP	36,14 (24,77, NP)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. <sup>b</sup>	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Dažnis (95 % PI) po 18 mėn. <sup>b</sup>	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

<sup>a</sup> Apskaičiuota naudojant stratifikuotą Cox proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Remiantis Kaplan-Meier įverčiais.

RFS nauda buvo pastovi pagrindiniuose pogrupiuose, įskaitant ligos stadiją, T kategoriją ir amžių.

8 pav. Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai (CA20976K)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas

526 492 474 456 422 386 291 210 122 74 40 22 13 0

Placebas

264 244 224 208 193 165 120 77 44 25 12 7 4 0

—●— Nivolumabas (102 iš 526 įvykių), mediana ir 95 % PI – NP

---○--- Placebas (84 atvejai iš 264), mediana ir 95 % PI – 36,14 (24,77, NP)

Nivolumabas plg. su placebo: rizikos santykis ir 95 % PI – 0,53 (0,40; 0,71)

Remiantis 2023 m. vasario 21 d. (po bent 15,6 stebėjimo mėn.) gautais duomenimis

Gauti 302 iš 790 (38,2 %) randomizuotų pacientų (atitinkamai 36,3 % nivolumabo ir 42,0 % placebo grupėse) naviko PD-L1 raiškos duomenys, nes PD-L1 raiška nebuvo randomizacijos stratifikavimo veiksnys. Tiriamosios RFS analizės pagal PD-L1 raišką duomenimis, nivolumabo HR, palyginti su placebo, buvo 0,43 (95 % PI: 0,22, 0,84) pacientų (n = 167), kurių PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, 0,82 (95 % PI: 0,44, 1,54) pacientų (n = 135), kurių PD-L1 raiška  $< 1$  %, ir 0,50 (95 % PI: 0,34, 0,73) pacientų (n = 488), kurių PD-L1 raiška nenustatoma / nepranešta / neįvertinama.

#### Randomizuotas 3 fazės nivolumabo lyginimo su 10 mg/kg ipilimumabo tyrimas (CA209238)

Nivolumabo 3 mg/kg monoterapijos saugumas ir veiksmingumas visiškai išoperuota melanoma sergantiems pacientams gydyti buvo vertinami 3 fazės randomizuoto dvigubai koduoto tyrimo (CA209238) metu. Šiame tyrime dalyvavo suaugę 0 arba 1 balo pagal ECOG funkcinės būklės pacientai, sirgę IIIB/C arba IV stadijos pagal Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer*, AJCC) 7 leidimo kriterijus histologijos būdu patvirtinta ir visiškai išoperuota melanoma (atitinkamai turėję bent vieną pažeistą limfmazgį arba metastazę pagal AJCC 8 leidimo kriterijus). Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 raiškos. Į tyrimą neįtraukta šių pacientų: anksčiau sirgusių autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių reikėjo gydyti sisteminio poveikio kortikosteroidais ( $\geq 10$  mg prednizono per parą ar ekvivalentine bet kurio kito doze) arba kitais imunosupresantais; anksčiau gydytų nuo melanomos (išskyrus tuos, kuriems atlikta operacija, taikyta adjuvantinė radioterapija neurochirurgijos būdu pašalinus centrinės nervų sistemos pažeidimą, ir jeigu adjuvantinis gydymas interferonu baigtas likus bent 6 mėn. iki randomizacijos); anksčiau gydytų anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 arba anti CTLA-4 antikūnais (įskaitant ipilimumabą, visus kitus antikūnus ir vaistinius preparatus, specifiskai nutaikytus į T ląstelių kostimuliaciją arba imuninės kontrolės punkto kelius).

Iš viso 906 pacientai buvo atsitiktine tvarka parinkti vartoti 3 mg/kg nivolumabo (kas 2 sav., n = 453) arba 10 mg/kg ipilimumabo (4 dozes kas 3 sav. ir paskui kas 12 sav. pradedant po 24 sav., n = 453) iki 1 metų. Atsitiktinė parinktis stratifikuota pagal naviko PD-L1 raišką ( $\geq 5\%$  ir  $< 5\%$ , įskaitant nenustatomą) bei ligos AJCC stadiją. Naviko būklė vertinta kas 12 sav. pirmuosius 2 metus ir kas 6 mėn. vėliau. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas neatsinaujinus ligai (angl. *recurrence-free survival*, RFS). RFS (tyrėjo vertinimu) apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo iš šių įvykių: pirmojo ligos atsinaujinimo (lokalios, regioninės arba tolimosios metastazės susidarymo), naujos pirminės melanomos arba mirties dėl bet kurios priežasties.

Pradinės abiejų grupių tiriamųjų savybės buvo iš esmės gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 55 metai (diapazonas – nuo 18 iki 86), 58 % buvo vyrai, 95 % – baltodžiai. Pradinis funkcinės būklės pagal ECOG rodiklis buvo 0 (90 %) arba 1 (10 %). Dauguma (81 %) pacientų sirgo III, 19 % – IV AJCC stadijos liga. 48 % pacientų turėjo makroskopinių limfmazgių, 32 % navikas buvo išopėjęs. 42 % pacientų buvo BRAF V600 mutacijai teigiami, 45 % turėjo natūralaus tipo BRAF, 13 % BRAF būklė buvo nežinoma. 34 % pacientų navikų PD-L1 raiška, nustatyta atlikus klinikinio tyrimo mėginį, buvo bent 5 %, 62 % – mažesnė kaip 5 %. Pacientų, turėjusių kiekybiškai įvertintą naviko PD-L1 raišką, pasiskirstymas buvo subalansuotas tarp gydymo grupių. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1-IHC 28-8 pharmDx mėginiais.

Iš anksto numatyta tarpinė analizė, atlikta po bent 18 mėn. stebėjimo, parodė statistiškai reikšmingai palankesnę nivolumabo poveikį RFS, palyginus su ipilimumabu: HR = 0,65 (97,56 % PI – 0,51; 0,83; stratifikuoto logaritminio rango  $p < 0,0001$ ). Po bent 24 mėn. stebėjimo atnaujinus aprašomąją RFS analizę, RFS pailgėjimą patvirtino HR = 0,66 (95 % PI – 0,54; 0,81;  $p < 0,0001$ ), o OS duomenys buvo nebrandūs. Veiksmingumo duomenys stebėjus bent 36 mėn. (iš anksto numatyta galutinė RFS analizė) ir 48 mėn. (iš anksto numatyta galutinė OS analizė) pateikiami 14 lentelėje bei 9 ir 10 pav. (visa randomizuota populiacija).

**14 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209238)**

	<b>Nivolumabas (n = 453)</b>	<b>Ipilimumabas 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Galutinė iš anksto numatyta analizė</b>		
<b>Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai po bent 36 mėn. stebėjimo</b>		
Atvejų skaičius	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,68
95 % PI		(0,56; 0,82)
p reikšmė		$p < 0,0001$
Mediana (95 % PI), mėn.	NP (38,67; NP)	24,87 (16,62; 35,12)
<b>Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai po bent 48 mėn. stebėjimo</b>		
Atvejų skaičius	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,71
95 % PI		(0,60; 0,86)
Mediana (95 % PI) mėn.	52,37 (42,51; NP)	24,08 (16,56; 35,09)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Dažnis (95 % PI) po 18 mėn.	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Dažnis (95 % PI) po 36 mėn.	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Dažnis (95 % PI) po 48 mėn.	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)

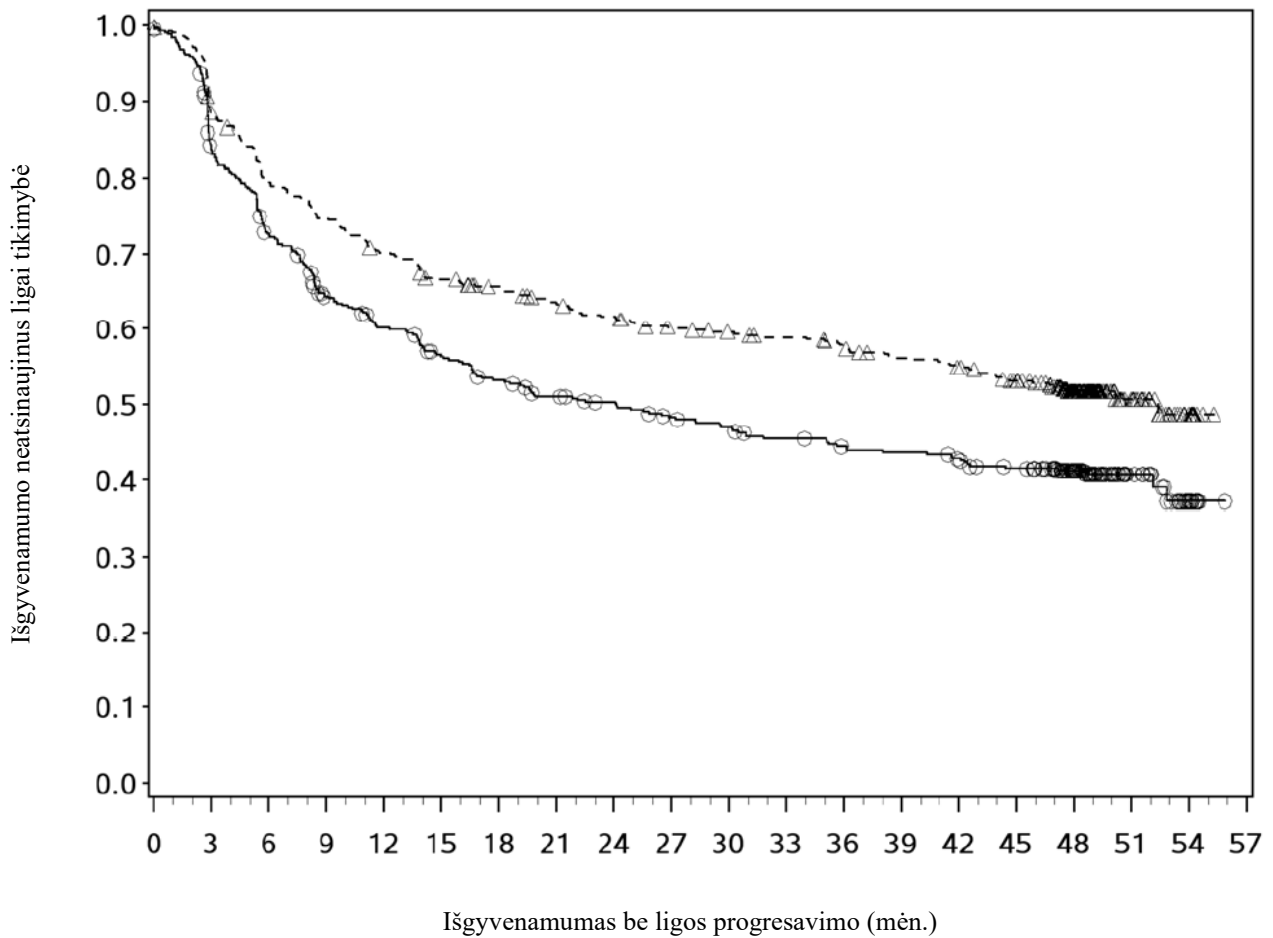


	<b>Nivolumabas (n = 453)</b>	<b>Ipilimumabas 10 mg/kg (n = 453)</b>
<b>Galutinė iš anksto numatyta analizė</b>		
<b>Bendras išgyvenamumas po bent 48 mėn. stebėjimo</b>		
Atvejų skaičius	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,87
95,03 % PI		(0,66; 1,14)
p reikšmė		0,3148
Mediana (95 % PI), mėn.	Nepasiekta	Nepasiekta
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Dažnis (95 % PI) po 18 mėn.	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Dažnis (95 % PI) po 36 mėn.	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Dažnis (95 % PI) po 48 mėn.	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

<sup>a</sup> Apskaičiuota naudojant stratifikuotą proporcingos rizikos modelį.

Po bent 36 mėn. trukusio stebėjimo tyrimas parodė statistiškai reikšmingą vartoti nivolumabą randomizuotų pacientų RFS pailgėjimą palyginus ipilimumabo 10 mg/kg grupe. Palankus poveikis RFS nuosekliai nustatytas įvairiuose pogrupiuose, sudarytuose pagal PD-L1 raišką navike, BRAF būklę ir ligos stadiją. Po bent 48 mėn. stebėjimo (žr. 9 pav.) tyrimas toliau rodė ilgesnį nivolumabo grupės pacientų RFS, palyginus su ipilimumabo grupe. Palankus poveikis RFS nustatytas visuose pogrupiuose.

9 pav. Išgyvenamumas neatsinaujinus ligai (CA209238)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas

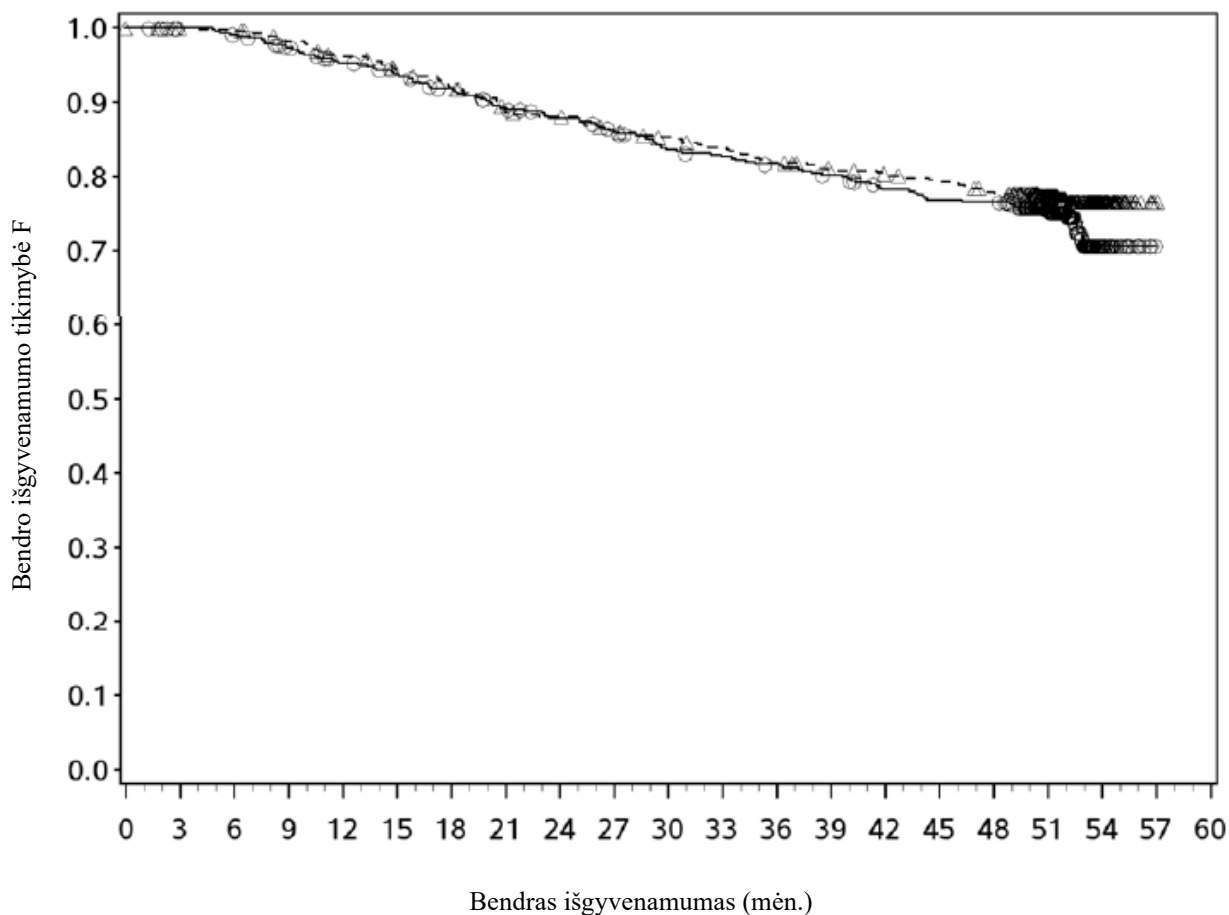
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumabas

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

---△--- Nivolumabas    —○— Ipilimumabas

10 pav. Bendras išgyvenamumas (CA209238)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas

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

Ipilimumabas

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumabas —○— Ipilimumabas

Po bent 48 mėn. stebėjimo (10 pav.) OS mediana nebuvo pasiekta nė vienoje grupėje (HR = 0,87, 95,03 % PI – 0,66; 1,14; p reikšmė – 0,3148). Bendro išgyvenamumo duomenų vertinimą apsunkina vėliau taikyto veiksmingo vėžio gydymo poveikis. Sisteminis gydymas vėliau taikytas atitinkamai 33 % ir 42 % nivolumabo ir ipilimumabo grupių pacientų. Imunoterapija (anti-PD1, antikūnai prieš CTLA-4 antikūnus ir kt.) vėliau taikyta atitinkamai 23 % ir 34 % nivolumabo ir ipilimumabo grupių pacientų.

Gyvenimo kokybė (angl. *quality of life*, QoL) vartojant nivolumabą išliko stabili ir panaši kaip iš pradžių. Tai nustatyta pagal validuotas ir patikimas skales, pvz., Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) QLQ-C30, EQ-5D naudingumo rodiklį ir vizualinę analoginę skalę (angl. *visual analog scale*, VAS).

*Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys*

NSLPV neoadjuvantinis gydymas

Randomizuotas, atviras, 3 fazės tyrimas, lyginantis nivolumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinį su chemoterapija platinos pagrindu (CA209816)

Nivolumabo derinio su 3 ciklais chemoterapijos platinos pagrindu saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus 3 fazės, randomizuotą, atvirą tyrimą (CA209816). Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 arba 1 balo, su išmatuojamais navikais (pagal RECIST

1.1 versija) ir kurių navikai buvo operabilūs, histologiškai patvirtinti IB ( $\geq 4$  cm), II arba IIIA stadijos NSLVP (pagal AJCC / Tarptautinio vėžio kontrolės sąjungos (angl. *Union for International Cancer Control*, UICC) 7 leidimo kriterijus).

Atrankos kriterijai, apibūdinantys pacientus su didele atsinaujinimo rizika, kurie įtraukti į terapinę indikaciją, ir atspindi pacientų populiaciją su II–III A stadijos liga pagal AJCC / UICC 7 leidimo kriterijus yra tokie: bet koks pacientas su  $\geq 5$  cm dydžio naviku; bet koks pacientas su N1 arba N2 liga (nepriklausomai nuo pagrindinio naviko dydžio); pacientai su keliais navikų mazgais toje pačioje skiltyje arba skirtingose ipsilateralinėse skiltyse; pacientai su invaziniais krūtinės ląstos struktūrų navikais (tiesiogiai pažeidžia visceralinę pleurą, parietalinę pleurą, krūtinės ląstos sienelę, diafragmą, diafragminį nervą, tarpuplaučio pleurą, parietalinį perikardą, tarpuplautį, širdį, didžiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, keterą); arba navikai, apimantys pagrindinį bronchą; arba navikai, susiję su atelektaze arba obstrukciniu pneumonitu, išplitusiu iki vartų srities arba apimančiu visą plautį.

Į tyrimą neįtraukti pacientai su N2 būklės navikais, kurie taip pat yra išplitę į tarpuplautį, širdį, didžiąsias kraujagysles, trachėją, grįžtamąjį gerklų nervą, stemplę, slankstelio kūną, keterą arba su atskirais naviko mazgais skirtingose ipsilateralinėse skiltyse.

Į tyrimą neįtraukti pacientai su neoperabiliu arba metastazavusiu NSLVP, nustatytais EGFR mutacijomis arba ALK translokacijomis (EGFR mutacijų arba ALK translokacijų testavimas įtraukimo į tyrimą metu nebūtinai), sergantys 2 ar didesnio laipsnio periferine neuropatija, aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, kurioms būtina sisteminė imunosupresija. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko PD-L1 raiškos lygį ( $\geq 1$  % ir  $< 1$  % arba kiekybiškai nevertinama), ligos stadiją (IB/II ir IIIA) ir lytį (vyrai ir moterys). Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodu.

Iš viso 358 pacientai buvo randomizuoti vartoti nivolumabo derinį su chemoterapija platinos pagrindu ( $n = 179$ ) arba chemoterapiją platinos pagrindu ( $n = 179$ ). Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupės pacientai gavo 360 mg nivolumabo į veną, suleidžiamo per 30 min. kartu su chemoterapija platinos pagrindu kas 3 sav. iki 3 ciklų. Chemoterapijos grupės pacientai kas 3 savaites gavo iki 3 ciklų chemoterapijos platinos pagrindu. Chemoterapiją platinos pagrindu sudarė tyrėjo parinktas gydymas 175 mg/m<sup>2</sup> arba 200 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio ir AUC 5 arba AUC 6 karboplatina (bet kokia histologinė struktūra); 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos (neplokščialąstelinė histologinė struktūra) arba 1 000 mg/m<sup>2</sup> arba 1 250 mg/m<sup>2</sup> gemcitabino ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos (plokščialąstelinė histologinė struktūra). Chemoterapijos grupėje dvi papildomos gydymo režimo galimybės buvo 25 mg/m<sup>2</sup> arba 30 mg/m<sup>2</sup> vinorelbino ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos; arba 60 mg/m<sup>2</sup> arba 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio ir 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos (bet kokia histologija).

Navikas vertintas gydymo pradžioje, 14 dienų laikotarpyje po operacijos, kas 12 sav. po operacijos 2 metus, tada kas 6 mėn. 3 metus ir kas metus 5 metus iki ligos atsinaujinimo arba progresavimo. Pirminiai veiksmingumo rodikliai buvo išgyvenamumas be reiškinų (angl. *event-free survival*, EFS), paremtas BICR vertinimu, ir patologijos bendras atsako rodiklis (angl. *complete response rate*, pCR), naudojant aklą nepriklausomą patologijos vertinimą (angl. *blinded-independent pathology review*, BIPR). OS buvo pagrindinis antrinis veiksmingumo rodiklis, o tiriamosios vertinamosios baigtys apėmė chirurgijos galimybes.

Pradinės ketinamų gydyti pacientų charakteristikos buvo subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 65 metai (diapazonas – 34–84 metai), 51 % tirtų pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 7 % – 75 metų ir vyresni, 50 % – azijiečiai, 47 % – baltaodžiai ir 71 % – vyrai. Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (67 %) arba 1 (33 %), 50 % pacientų PD-L1 buvo  $\geq 1$  %, 43 % PD-L1 buvo  $< 1$  %, 5 % buvo IB stadijos, 17 % buvo IIA stadijos, 13 % buvo IIB stadijos ir 64 % buvo IIIA stadijos, 51 % naviko histologinė struktūra buvo plokščialąstelinė, 49 % – neplokščialąstelinė, 89 % pacientų rūkė anksčiau arba tyrimo metu. Galutinio pasirinkimo operacija atlikta 83 % pacientų nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje ir 75 % pacientų chemoterapijos grupėje. Adjuvantinis sisteminis gydymas taikytas 14,8 % pacientų nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje ir 25 % pacientų chemoterapijos grupėje.

Galutinės pCR analizės ir iš anksto numatytos tarpinės EFS analizės (minimali stebėjimo trukmė: 21 mėn.), taikomos visiems randomizuotiems pacientams, metu nustatytas statistškai reikšmingas pCR ir EFS pagerėjimas pacientams, atsitiktinai priskirtiems į nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupę, lyginant su vien tik chemoterapija. Bendras pCR buvo 24 % nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupės pacientams ir 2,2 % chemoterapijos grupės pacientams (pCR skirtumas 21,6, 99 %PI: 13,0, 30,3; pCR šansų santykis 13,9, 99 % PI: 3,49, 55,75; stratifikuota p reikšmė < 0,0001). EFS mediana buvo 31,6 mėn. nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje ir 20,8 mėn. chemoterapijos grupėje (HR = 0,63, 97,38 % PI: 0,43, 0,91; stratifikuotos logaritminio rango p-reikšmė 0,0052). Nivolumabo ir chemoterapijos deriniu gydytiems pacientams OS HR buvo 0,57 % (99,67 % PI: 0,30, 1,07), lyginant su vien chemoterapija.

Tiriamoji pogrupio analizė pagal naviko PD-L1 raišką ir ligos stadiją

Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, o ligos stadija II-IIIa, pogrupio pagrindiniai efektyvumo rezultatai iš tiriamosios analizės su mažiausiai 32,9 mėn. stebėjimo laikotarpiu apibendrinti 15 lentelėje.

**15 lentelė. Pacientų, kurių navikas PD-L1  $\geq 1$  % o ligos stadija II-IIIa, veiksmingumo duomenys\* (CA209816)**

	nivolumabas + chemoterapija (n = 81)	chemoterapija (n = 86)
<b>Išgyvenamumas be atvejų pagal BICR</b>		
Atvejai	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,49
95 % PI		(0,29; 0,83)
Mediana (mėn.) <sup>b</sup>	NR	26,71
95 % PI	(44,42, NR)	(13,40, NR)
<b>Bendras patologijos atsakas pagal BIPR</b>		
Atsakas	26 (32,1 %)	2 (2,3 %)
95 % PI <sup>c</sup>	(22,2, 43,4)	(0,3, 8,1)
pCR skirtumas (95 % PI) <sup>d</sup>		29,8 % (19,0, 40,7)

<sup>a</sup> Apskaičiuota naudojant nestratifikuotą Cox proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Įvertis pagal *Kaplan-Meier*.

<sup>c</sup> Apskaičiuota *Clopper* ir *Pearson* metodu.

<sup>d</sup> Neįvertinto skirtumo dvipusis 95 % pasikliautinis intervalas buvo apskaičiuotas naudojant „Newcombe“ metodą.

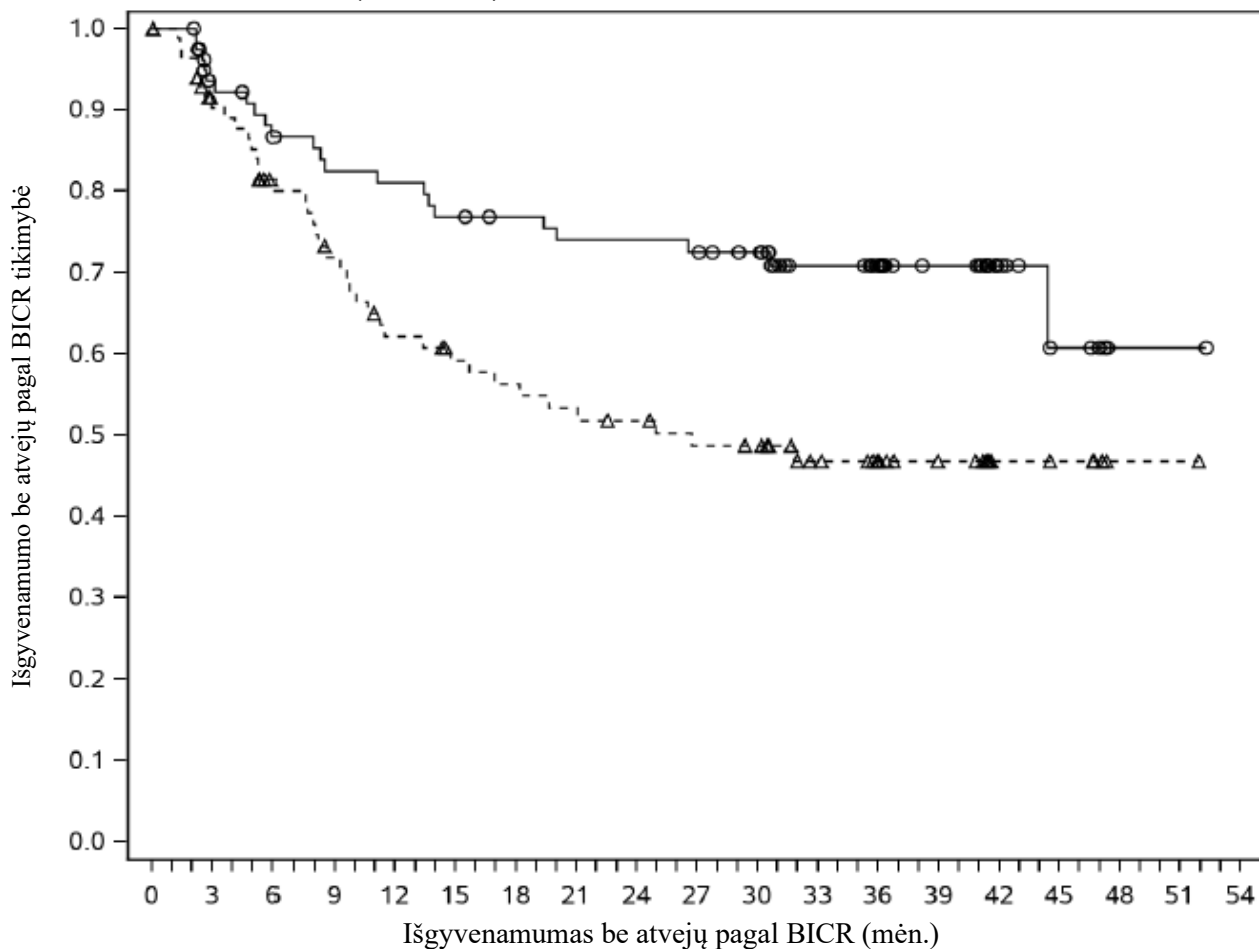
\* 7-ojo AJCC/UICC leidimo kriterijai.

Minimali EFS stebėjimo trukmė buvo 32,9 mėn., duomenys buvo renkami iki: 2022 m. rugsėjo 6 d.

pCR duomenys buvo renkami iki: 2020 m. liepos 28 d.

Pacientų pogrupio, kurio navikų PD-L1 raiška  $\geq 1$  %, o ligos stadija II-IIIa ir stebėjimo laikotarpis iki 32,9 mėn. *Kaplan-Meier* EFS kreivės atvaizduotos 11 pav.

11 pav. Pacientų, kurių navikų PD-L1  $\geq 1\%$ , o ligos stadija II-IIIa Kaplan-Meier EFS kreivės (CA209816)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + chemoterapija

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

Chemoterapija

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

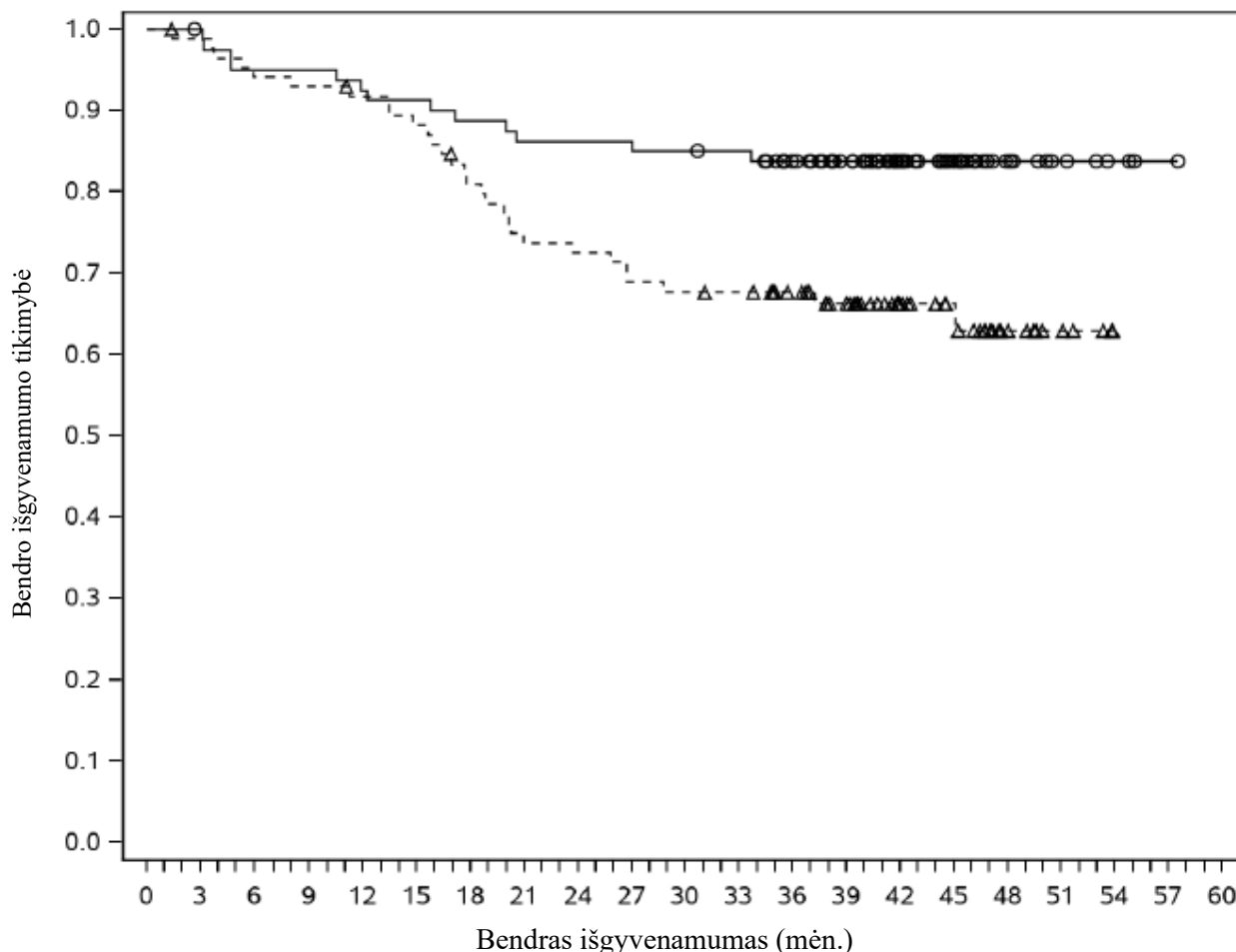
—○— Nivolumabas + chemoterapija (22 iš 81 atvejų), mediana ir 95 % PI: NR (44,42, NR)

---△--- Chemoterapija (39 atvejai iš 86), mediana ir 95 % PI: 26,71 (13,40, NR)

Remiantis 2022 m. rugsėjo 6 d., minimali stebėjimo trukmė – 32,9 mėn.

Atnaujintos EFS analizės metu buvo atlikta tarpinė OS analizė (minimali stebėjimo trukmė – 32,9 mėn.). Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1\%$ , o ligos stadija II-IIIa, OS tiriamasis, aprašomasis HR buvo 0,43 (95 % PI: 0,22, 0,83), nivolumabo derinio su chemoterapija grupę palyginus su chemoterapijos grupe. Pacientų, kurių navikų PD-L1 raiška  $\geq 1\%$ , o ligos stadija II-IIIa, pogrupio Kaplan-Meier OS kreivės po bent 32,9 mėn. stebėjimo pateikiamos 12 pav.

12 pav. Pacientų, kurių navikų PD-L1  $\geq 1\%$ , o ligos stadija II-IIIa Kaplan-Meier OS kreivės (CA209816)



Riziką turinčių žmonių skaičius

Nivolumabas + chemoterapija

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

Chemoterapija

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

—○— Nivolumabas + chemoterapija (13 iš 81 atvejų), mediana ir 95 % PI: NR

---△--- Nivolumabas (29 iš 86 atvejų), mediana ir 95 % PI: NR

Remiantis duomenimis surinktais iki 2022 m. rugsėjo 6 d., minimali stebėjimo trukmė – 32,9 mėn.

### NSLPV pirmaeilis gydymas

#### Randomizuotas 3 fazės nivolumabo derinio su ipilimumabu ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais lyginimo su 4 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais lyginimo tyrimas (CA2099LA)

360 mg nivolumabo kas 3 savaites derinio su 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą CA2099LA. Į jį įtraukti pacientai nuo 18 metų amžiaus, sirgę histologiškai patvirtintu neplokščialąstelinio arba plokščialąstelinio IV stadijos arba atsinaujinusiu NSLPV (pagal 7-ą Plaučių vėžio klasifikacijos tyrimų tarptautinę asociaciją, angl. *7<sup>th</sup> International Association for the Study of Lung Cancer classification*), kurių būklė pagal ECOG buvo 0 arba 1, anksčiau nuo vėžio negydyti EGFR ir ALK inhibitoriais. Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės.

Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, turėjusių jautrumą didinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, aktyvių (negydytų) metastazių smegenyse, sirgusių karcinomatозiniu meningitu, aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba medicininėmis būklėmis, kurioms reikalinga sisteminė imunosupresija. Gydytų metastazių smegenyse turėjusius pacientus buvo leidžiama įtraukti, jeigu jų neurologinė būklė buvo sugrįžusi į pradinę likus bent 2 savaitėms iki įtraukimo ir jie nevartojo kortikosteroidų arba

vartojo tą pačią arba mažinamą dozę, atitinkančią  $< 10$  mg prednizono per parą. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko histologinę struktūrą (plokščialąstelinis ir neplokščialąstelinis), jo PD-L1 raiškos lygmenį ( $\geq 1\%$  Ar  $< 1\%$ ) ir paciento lytį.

Iš viso 719 pacientai buvo randomizuoti vartoti nivolumabo derinį su ipilimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu ( $n = 361$ ) arba chemoterapiją platinos pagrindu ( $n = 358$ ). Nivolumabo derinį su ipilimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu grupės pacientai vartojo 360 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 3 savaites derinant su 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 6 savaites ir 2 chemoterapijos platinos pagrindu ciklais kas 3 savaites. Chemoterapijos grupės pacientams taikyti 4 chemoterapijos platinos pagrindu ciklai kas 3 savaites; neplokščialąstelinio vėžio sirgusiems pacientams buvo leidžiama taip pat taikyti palaikomąjį gydymą pemetreksedu arba jo netaikyti. Neplokščialąstelinio NSLPV chemoterapiją platinos pagrindu sudarė karboplatina (AUC 5 arba 6) ir 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo arba 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos ir 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo, o plokščialąstelinio NSLPV – karboplatina (AUC 6) ir 200 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio.

Gydymas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Ligai pradėjus progresuoti, gydymą buvo galima tęsti, jeigu paciento klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo nuomone, gydymas toliau teikė klinikinę naudą. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu siejamo nepageidaujamo reiškimo, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Naviko vertinimas kartotas kas 6 savaites pirmuosius 12 mėn. po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės ir paskui kas 12 savaičių, kol liga pradės progresuoti arba kol bus nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas.

Į tyrimą CA2099LA įtrauktų tiriamųjų pradinės savybės tarp grupių buvo iš esmės subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 65 metai (diapazonas – 26-86), 51 % buvo 65 metų ir vyresni, 10 % buvo 75 metų ir vyresni. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (89 %) ir vyrai (70 %). Pradinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 (31 %) arba 1 (68 %), 57 % pacientų PD-L1 buvo  $\geq 1\%$ , 37 % PD-L1 buvo  $< 1\%$ , 31 % naviko histologinė struktūra buvo plokščialąstelinė, 69 % – neplokščialąstelinė, 17 % turėjo metastazių smegenyse, 86 % rūkė anksčiau arba tyrimo metu. Imunoterapija anksčiau netaikyta nė vienam pacientui.

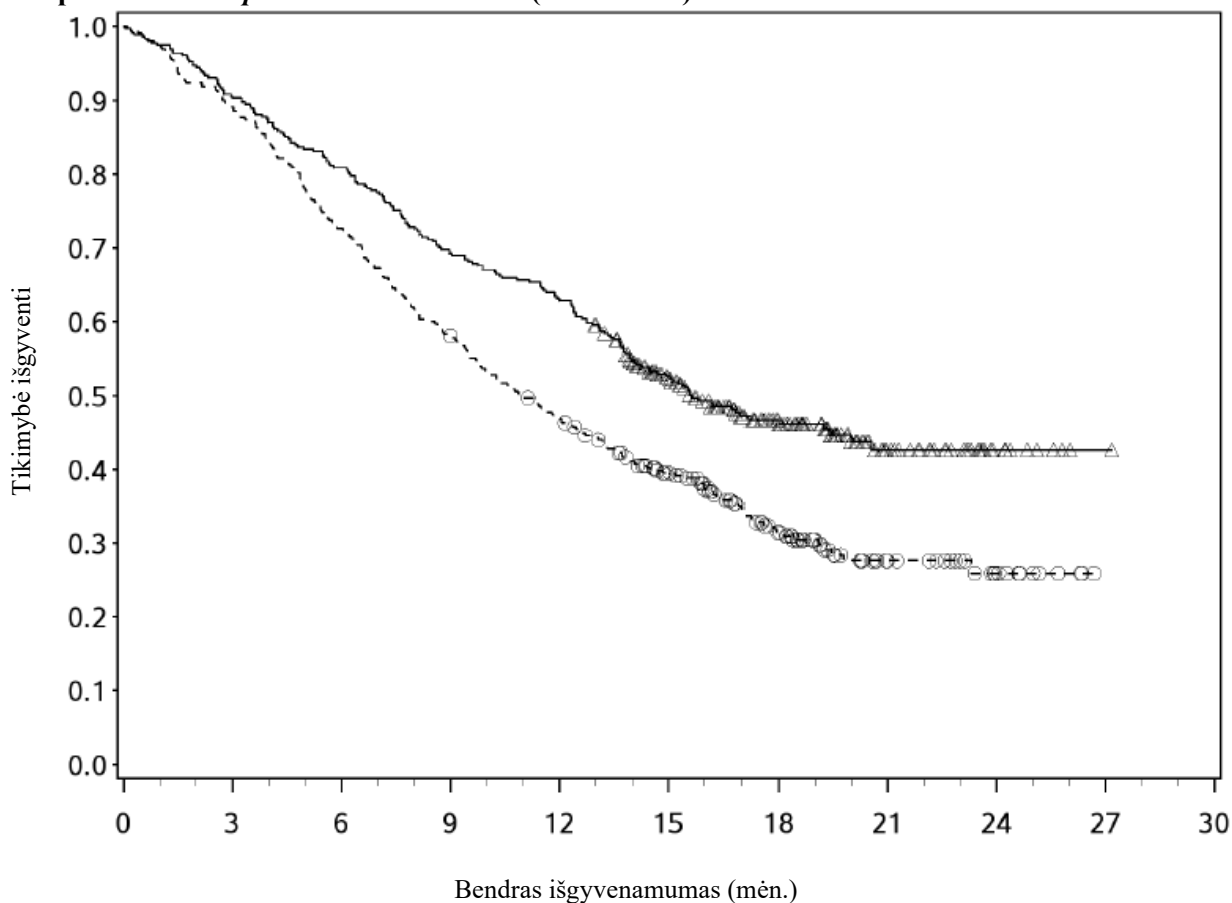
Pagrindinė CA2099LA veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS. Papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo PFS, ORR ir atsako trukmė, nustatyta aklos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) būdu.

Iš anksto numatyta tarpinė analizė, atlikta po 351 įvykio, sudariusio 87 % galutinei analizei numatyto skaičiaus, parodė statistiškai reikšmingą palankų poveikį OS, PFS ir ORR vartojant nivolumabo derinį su ipilimumabu ir chemoterapija platinos pagrindu palyginus su vien chemoterapija platinos pagrindu. Minimali OS stebėjimo trukmė buvo 8,1 mėn.

Veiksmingumo rezultatai parodyti 13 pav. (atnaujinta OS analizė atliekant minimalų stebėjimą 12,7 mėn.) ir 16 lentelėje (pirminė analizė atliekant minimalų stebėjimą 8,1 mėn.). Atnaujinta veiksmingumo analizė atlikta visus pacientus stebėjus bent 12,7 mėn. (žr. 13 pav.). Atliekant šią analizę, OS rizikos santykis buvo 0,66 (95 % PI: 0,55, 0,80), o PFS rizikos santykis – 0,68 (95 % PI: 0,57, 0,82).



13 pav. **Kaplan-Meier OS kreivės (CA2099LA)**



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas + chemoterapija										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Chemoterapija										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

—△— Nivolumabas + ipilimumabas + chemoterapija (190 iš 361 atvejo), mediana ir 95 % PI: 15,64 (13,93, 19,98)

---○--- Chemoterapija (242 iš 358 atveju), mediana ir 95 % PI: 10,91 (9,46, 12,55)

16 lentelė. **Veiksmingumo duomenys (CA2099LA)**

	<b>Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija (n = 361)</b>	<b>Chemoterapija (n = 358)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Rizikos santykis (96,71 % PI) <sup>a</sup>		0,69 (0,55; 0,87)
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė <sup>b</sup>		0,0006
Mediana (mėn.) (95 % PI)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

	<b>Ipilimumabas + nivolumabas + chemoterapija (n = 361)</b>	<b>Chemoterapija (n = 358)</b>
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Rizikos santykis (97,48 % PI) <sup>a</sup>		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė <sup>c</sup>		0,0001
Mediana (mėn.) <sup>d</sup> (95 % PI)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
<b>Bendras atsako dažnis<sup>e</sup></b>		
(95 % PI)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
Stratifikuota CMH testo p reikšmė <sup>f</sup>		0,0003
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
<b>Atsako trukmė</b>		
Mediana (mėn.) (95 % PI) <sup>d</sup>	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% kai trukmė ≥ 6 mėn. <sup>g</sup>	74	41

<sup>a</sup> Apskaičiuota naudojant stratifikuotą *Cox* proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,0329.

<sup>c</sup> p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,0252.

<sup>d</sup> *Kaplan-Meier* įvertis.

<sup>e</sup> Dalis pacientų, turėjusių visišką arba dalinį atsaką, PI apskaičiuotas *Clopper* ir *Pearson* metodu.

<sup>f</sup> p reikšmė lyginta su šiai tarpinei analizei taikyta alfa = 0,025.

<sup>g</sup> Remiantis *Kaplan-Meier* atsako trukmės įverčiu.

CMH – Cochran-Mantel-Haenszel

Sisteminis gydymas vėliau taikytas 28,8 % sudėtinio gydymo ir 41,1 % chemoterapijos grupės pacientų. Imunoterapija (įskaitant anti-PD-1, anti-PD-L1 ir anti-CTLA4) vėliau taikyta atitinkamai 3,9 % sudėtinio gydymo ir 27,9 % chemoterapijos grupės pacientų.

Tyrimo CA2099LA pogrupių aprašomoji analizė parodė palankesnę ipilimumabo derinio su nivolumabu ir chemoterapija poveikį OS (palyginus su vien chemoterapija) plokščialąstelinės (HR [95 % PI] 0,65 [0,46, 0,93], n = 227) ir neplokščialąstelinės histologinės struktūros navikais (HR [95 % PI] 0,72 [0,55, 0,93], n = 492) sirgusiems pacientams.

17 lentelėje apibendrinti veiksmingumo analizės (OS, PFS ir ORR) iš anksto numatytiems pogrupiams duomenys pagal naviko PD-L1 raišką.

**17 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal naviko PD-L1 raišką (CA2099LA)**

	nivolumabas + Ipilimumabas + chemoterapija	Chemoterapija	Nivolumabas + Ipilimumabas + chemoterapija	Chemoterapija	nivolumabas + Ipilimumabas + chemoterapija	Chemoterapija	nivolumabas + Ipilimumabas + chemoterapija	Chemoterapija
	PD-L1 < 1 % (n = 264)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 406)		PD-L1 nuo ≥ 1 % iki 49 % (n = 233)		PD-L1 ≥ 50 % (n = 173)	
OS rizikos santykis (95 % PI) <sup>a</sup>	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 rizikos santykis (95 % PI) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Rizikos santykis apskaičiuotas naudojant nestratifikuoatą Cox proporcingos rizikos modelį.

Iš viso į tyrimą įtraukta 70 NSLPV sirgusių pacientų nuo 75 metų amžiaus (37 pacientai į ipilimumabo derinio su nivolumabu ir chemoterapija grupę ir 33 – į chemoterapijos grupę). Palyginus ipilimumabo kartu su nivolumabu ir chemoterapija grupę su chemoterapijos grupe, šios tiriamųjų dalies OS HR buvo 1,36 (95 % PI: 0,74, 2,52), o PFS HR – 1,12 (95 % PI: 0,64, 1,96). Ipilimumabo derinio su nivolumabu ir chemoterapija grupės pacientų ORR buvo 27,0 %, chemoterapijos – 15,2 %. Nivolumabo derinio su ipilimumabu ir chemoterapija vartojimą nutraukė 43 % 75 metų ir vyresnių pacientų. Nivolumabo derinio su ipilimumabu ir chemoterapija veiksmingumo ir saugumo duomenų šiai pacientų populiacijai nepakanka.

Pogrūpių analizė parodė, kad nivolumabo derinio su ipilimumabu ir chemoterapija palankus poveikis niekada nerūkusių pacientų išgyvenamumui yra prastesnis negu chemoterapijos. Vis tik dėl mažo pacientų skaičiaus negalima daryti galutinių išvadų iš šių duomenų.

### NSLPV gydymas po chemoterapijos Plokščialąstelinis NSLPV

#### Randomizuotas 3 fazės lyginimo su docetakseliu tyrimas (CA209017)

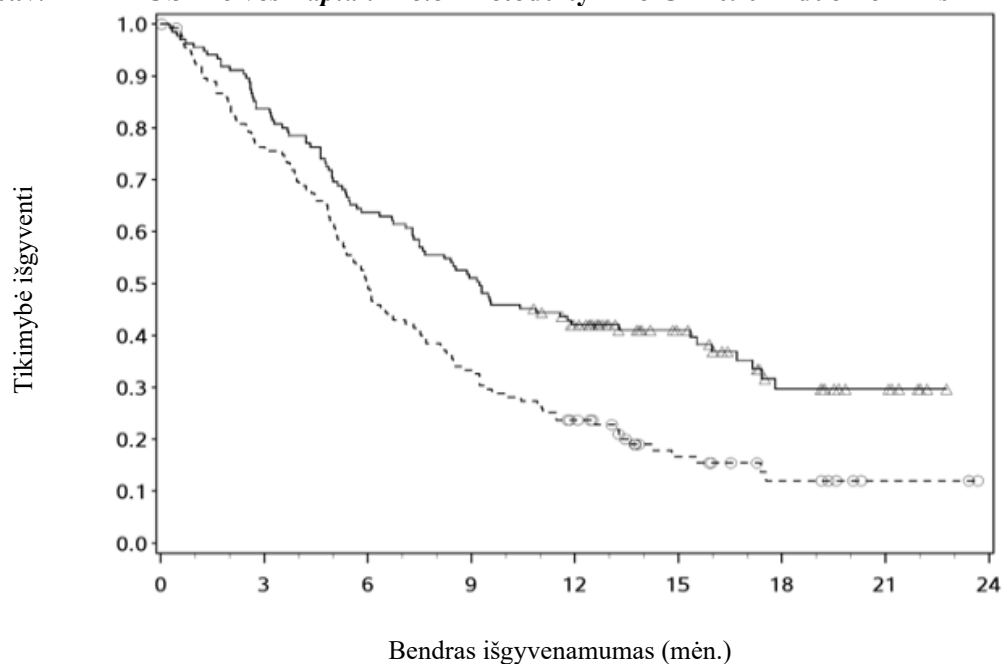
Nivolumabo 3 mg/kg vartojimo progresavusio arba metastazavusio plokščialąstelinio NSLPV monoterapijai saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atliekant 3 fazės randomizuotą aklą tyrimą CA209017. Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo ankstesnės chemoterapijos dviem vaistiniais preparatais platinos pagrindu metu arba vėliau, o funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Tiriamieji buvo įtraukiami nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, kurie sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga arba turėjo aktyvių metastazių smegenyse. Gydytų metastazių smegenyse turėjusių pacientus buvo leidžiama įtraukti į tyrimą, jeigu jų neurologinė būklė buvo grįžusi į pradinę likus bent 2 savaitėms iki įtraukimo, ir jie nevartojo kortikosteroidų arba vartojo pastovią ar mažinančią jų dozę, atitinkančią < 10 mg prednizono per parą.

Iš viso 272 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta leisti 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių kas 2 savaites (n = 135) arba 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio kas 3 savaites (n = 137). Gydymas tęstas tol, kol tai buvo kliniškai naudinga arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko vertinimai buvo atliekami remiantis RECIST kriterijų 1.1 versija praėjus 9 savaitėms po randomizacijos ir paskui kas 6 savaites. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS, svarbiausios antrinės – ORR ir PFS tyrėjo vertinimu. Be to, vertintas simptomų palengvėjimas pagal plaučių vėžio simptomų rodiklį (angl. *Lung Cancer Symptom Score*, toliau – LCSS) ir bendra sveikatos būklė pagal vidutinį simptomų naštos rodiklį ir vizualinę analoginę skalę (angl. *EQ-5D Visual Analogue Scale*, EQ-VAS).

Pradinės į abi grupes įtrauktų pacientų savybės buvo subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 39-85), 44 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 11 % – 75 metų arba vyresni. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (93 %) ir vyrai (76 %). 31 % sirgo progresuojančia liga ir turėjo užfiksuotą geriausią atsaką į paskutinę gydymo schemą, 45 % nivolumabo skirta praėjus iki 3 mėn. po paskutinio ankstesnio gydymo. 24 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 balų ir 76 % – 1 balu.

OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu pavaizduotos 14 pav.

14 pav. OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu tyrimo CA209017 duomenimis



Riziką turinčių žmonių skaičius

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

—△— Nivolumabas 3 mg/kg (86/135 įvykių), mediana – 9,23 (95 % PI – nuo 7,33 iki 13,27)  
 ---○--- Docetakselis (113/137 įvykių), mediana – 6,01 (95 % PI – nuo 5,13 iki 7,33)

Palankus poveikis OS nuosekliai nustatytas visuose pacientų pogrupiuose. Išgyvenamumas pailgėjo nepriklausomai nuo to, ar navikas buvo laikomas PD-L1 teigiamu, ar PD-L1 neigiamu (t.y. ar raiška navikinių ląstelių membranose buvo žemiau ar aukščiau 1 %, 5 % ar 10 % ribos). Vis dėlto šio biologinio žymens (naviko PD-L1 raiškos) vaidmuo pilnai neištirtas. Per mažiausiai 24,2 mėnesio stebėjimą, išlikęs OS palankus poveikis nuosekliai nustatytas visuose pogrupiuose.

CA209017 tyrime dalyvavo nedaug 75 metų ir vyresnių pacientų (11 buvo nivolumabo ir 18 – docetakselio grupėje). Skaitine reikšme nivolumabo poveikis buvo silpnesnis pagal šiuos rodiklius: OS (santykinė rizika [HR] – 1,85, 95 % PI – nuo 0,76 iki 4,51), PFS (santykinė rizika [HR] – 1,76, 95 % PI – nuo 0,77 iki 4,05) ir ORR (9,1 % plg. su 16,7 %). Vis dėlto galutinių išvadų iš šių duomenų daryti negalima dėl mažo tiriamųjų skaičiaus.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 18 lentelėje.

**18 lentelė. Veiksmingumo duomenys (tyrimas CA209017)**

	<b>Nivolumabas (n = 135)</b>	<b>Docetakselis (n = 137)</b>
<b>Pirminė analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 10,6 mėnesio		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Įvykiai	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Rizikos santykis (HR)		0,59
96,85 % PI		(nuo 0,43 iki 0,81)
p reikšmė		0,0002
Mediana (95 % PI) mėn.	9,23 (nuo 7,33 iki 13,27)	6,01 (nuo 5,13 iki 7,33)
Procentas (95 % PI) po 12 mėn.	42,1 (nuo 33,7 iki 50,3)	23,7 (nuo 16,9 iki 31,1)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>		
(95 % PI)	27 (20,0 %) (nuo 13,6 iki 27,7)	12 (8,8 %) (nuo 4,6 iki 14,8)
Šansų (odds) santykis (95 % PI)		2,64 (nuo 1,27 iki 5,49)
p reikšmė		0,0083
Visiškas atsakas (CR)	1 (0,7 %)	0
Dalinis atsakas (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabili liga (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	Nepasiekta (nuo 2,9 iki 20,5 <sup>+</sup> )	8,4 (nuo 1,4 <sup>+</sup> iki 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	2,2 (nuo 1,6 iki 11,8)	2,1 (nuo 1,8 iki 9,5)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Įvykiai	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Rizikos santykis (HR)		0,62
95 % PI		(nuo 0,47 iki 0,81)
p reikšmė		< 0,0004
Mediana (95 % PI) mėn.	3,48 (nuo 2,14 iki 4,86)	2,83 (nuo 2,10 iki 3,52)
Procentas (95 % PI) po 12 mėn.	20,8 (nuo 14,0 iki 28,4)	6,4 (nuo 2,9 iki 11,8)
<b>Atnaujinta analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 24,2 mėnesio		
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>a</sup></b>		
Įvykiai	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Rizikos santykis (HR)		0,62
95 % PI		(nuo 0,47 iki 0,80)
Procentas (95 % PI) po 24 mėnesių	22,9 (nuo 16,2 iki 30,3)	8 (nuo 4,3 iki 13,3)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>		
(95 % PI)	20,0 % (nuo 13,6 iki 27,7)	8,8 % (nuo 4,6 iki 14,8)

	<b>Nivolumabas (n = 135)</b>	<b>Docetakselis (n = 137)</b>
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	25,2 (nuo 2,9 iki 30,4)	8,4 (nuo 1,4 <sup>+</sup> iki 18,0 <sup>+</sup> )
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Procentas (95 % PI) po 24 mėn.	15,6 (nuo 9,7 iki 22,7)	Visi pacientai turėjo ar tai progresavimą, buvo cenzūruoti ar tai pasitraukė iš stebėjimo.
<b>Atnaujinta analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 62,6 mėn.		
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>a</sup></b>		
Įvykiai	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Rizikos santykis (HR)		0,62
95 % PI		(0,48, 0,79)
Procentas (95 % PI) po 60 mėn.	12,3 (7,4, 18,5)	3,6 (1,4, 7,8)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>		
(95 % PI)	20,0 % (13,6, 27,7)	8,8 % (4,6, 14,8)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	25,2 (2,9–70,6 <sup>+</sup> )	7,5 (0,0 <sup>+</sup> –18,0 <sup>+</sup> )
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Procentas (95 % PI) po 60 mėn.	9,4 (4,8, 15,8)	Visi pacientai progresavo, buvo cenzūruoti arba pasitraukė iš stebėjimo.

<sup>a</sup> Šeši pacientai (4 %) randomizuoti docetakseliui bet kuriuo metu pervesti į gydymą nivolumabu.  
 “+” Cenzūruotų duomenų ženklas.

Pacientų, kuriems palengvėjo su liga susiję simptomai pagal LCSS skalę, dalis nivolumabo ir docetakselio grupėse buvo panaši (atitinkamai 18,5 % ir 21,2 %). Abejų gydymo grupių pacientų vidutinis EQ-VAS rodiklis ilgainiui didėjo – tai rodo geresnę bendrą toliau gydytų pacientų sveikatos būklę.

#### Vienos grupės 2 fazės tyrimas (CA209063)

CA209063 buvo vienos grupės atviras tyrimas. Jame dalyvavo 117 pacientų, sirgusių lokaliai progresavusiu arba metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV, kuriems iki tol buvo taikytas dviejų ar daugiau pasirinkimų gydymas. Kiti įtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip tyrime CA209017. ORR 3 mg/kg nivolumabo vartojusiems pacientams buvo 14,5 % (95 % PI – nuo 8,7 iki 22,2 %), OS mediana – 8,21 mėn. (95 % PI – nuo 6,05 iki 10,9 mėn.), PFS mediana – 1,87 mėn. (95 % PI – nuo 1,77 iki 3,15 mėn.). PFS vertintas pagal RECIST 1.1 versiją. Apskaičiuota 1 metus išgyvenusių pacientų dalis buvo 41 %.

#### Vienos grupės 2 fazės tyrimas (CA209171)

CA209171 buvo vienos grupės atviras anksčiau gydytų progresavusiu arba metastazavusiu plokščialąstelinio NSLPV sergančių pacientų monoterapijos nivolumabu tyrimas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo saugumas, antrinė – veiksmingumas. 103 iš 811 gydytų pacientų (13 %) būklė pagal ECOG įvertinta 2 balais, 686 (85 %) buvo jaunesni kaip 75 metų ir 125 (15 %) – 75 metų ir vyresni. Jokiams gydytiems pacientams naujų saugumo signalų nenustatyta, bendras nivolumabo saugumo pobūdis visiems pogrupiams buvo panašus. Veiksmingumo duomenys, pagrįsti tyrėjo nustatytu ORR, pateikiami 19 lentelėje toliau.

**19 lentelė. Tyrimo CA209171 ORR (pacientų, kurių atsaką buvo galima įvertinti, duomenys – iš viso ir pagal pogrupius)**

Rezultatai	Iš viso	ECOG PS 2	< 75 metų	Nuo 75 metų
N (turėjusių atsaką) / N (įvertinamų) <sup>a</sup> (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % PI <sup>b</sup>	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

<sup>a</sup> Įskaitant patvirtintus ir nepatvirtintus atsakus. Skenavimas buvo privalomas tik po 8-9 ir 52 savaitių.

<sup>b</sup> CR+PR, pasikliautinas intervalas nustatytas *Clopper* ir *Pearson* metodu.

### Neplokščialąstelinis NSLPV

#### Randomizuotas 3 fazės lyginimo su docetakseliu tyrimas (CA209057)

Nivolumabo 3 mg/kg vartojimo progresavusio arba metastazavusio neplokščialąstelinio NSLPV monoterapijai saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atliekant 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą CA209057. Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo ankstesnės chemoterapijos dviem vaistiniais preparatais platinos pagrindu (buvo galimas ir palaikomasis gydymas) metu arba vėliau, o funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Pacientams, kuriems buvo EGFR mutacija arba ALK translokacija, buvo leidžiamas papildomas TKI gydymo pasirinkimas. Tiriamieji buvo įtraukiami nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, kurie sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis, simptomine intersticine plaučių liga arba turėjo aktyvių metastazių smegenyse. Gydytų metastazių smegenyse turėjusių pacientus buvo leidžiama įtraukti į tyrimą, jeigu jų neurologinė būklė buvo grįžusi į pradinę likus bent 2 savaitėms iki įtraukimo, ir jie nevarė kortikosteroidų arba vartojo pastovią ar mažėjančią jų dozę, atitinkančią < 10 mg prednizono per parą.

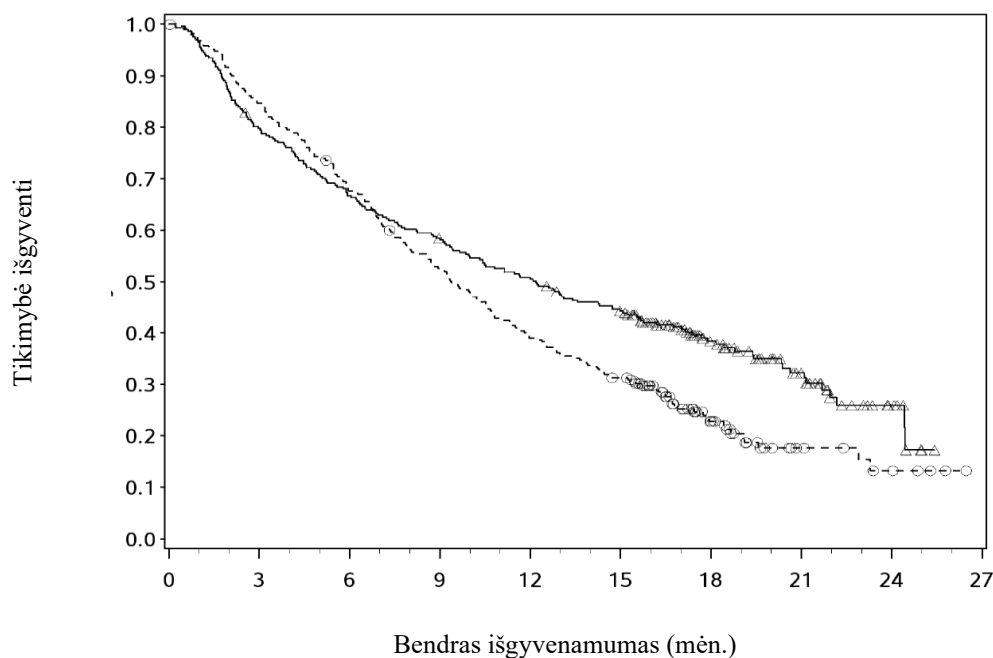
Iš viso 582 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta leisti 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių kas 2 savaites (n = 292) arba 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio kas 3 savaites (n = 290). Gydymas tęstas tol, kol tai buvo kliniškai naudinga arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko vertinimai buvo atliekami remiantis RECIST 1.1 versijos kriterijais. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS, svarbiausios antrinės – ORR ir PFS tyrėjo vertinimu. Be to, buvo atlikta papildoma iš anksto numatyta pogrupių analizė, siekiant vertinti veiksmingumą pagal naviko PD-L1 raišką (iš anksto numatyti raiškos lygiai buvo 1 %, 5 % ir 10 %). Vertinimas pagal atskirus PD-L1 raiškos intervalus į iš anksto numatytą analizę įtrauktas nebuvo, kadangi imties dydžiai intervalų ribose buvo maži.

Navikinio audinio mėginiai iki tyrimo buvo sistemingai imami prieš priskiriant pacientą atsitiktinei imčiai, kad būtų galima atlikti iš anksto numatytą veiksmingumo pagal naviko PD-L1 raišką analizę. Naviko PD-L1 raiška buvo vertinama naudojant PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testą.

Pacientų amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – 21-85), 34 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 7 % – 75 metų arba vyresni. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (92 %) ir vyrai (55 %). 31 % pacientų pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 balų ir 69 % – 1 balu. Septyniasdešimt devyni procentai pacientų buvo esami ar buvę rūkaliai.

OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu pavaizduotos 15 pav.

15 pav. OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu tyrimo CA209057 duomenimis



Riziką turinčių žmonių skaičius

Nivolumabas 3 mg/kg									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetakselis									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumabas 3 mg/kg (190/292 įvykių), mediana – 12,19 (95 % PI – nuo 9,66 iki 14,98)

---○--- Docetakselis (223/290 įvykių), mediana – 9,36 (95 % PI: – nuo 8,05 iki 10,68)

Tyrimo metu atlikus iš anksto numatytą tarpinę analizę, kai gauta duomenų apie 413 įvykių (93 % galutinei analizei suplanuotų įvykių), nustatytas statistiškai reikšmingas OS pailgėjimas pacientams, kurie atsitiktinai buvo priskirti vartoti nivolumabo, palyginti su vartojusiais docetakselio. Veiksmingumo duomenys pateikiami 20 lentelėje.

20 lentelė. Veiksmingumo duomenys (tyrimas CA209057)

	Nivolumabas (n = 292)	Docetakselis (n = 290)
<b>Iš anksto numatyta tarpinė analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 13,2 mėnesio		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Įvykiai	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup> (95,92 % PI) p reikšmė <sup>b</sup>		0,73 (nuo 0,59 iki 0,89) 0,0015
Mediana (95 % PI) mėn.	12,19 (nuo 9,66 iki 14,98)	9,36 (nuo 8,05 iki 10,68)
Procentas (95 % PI) po 12 mėn.	50,5 (nuo 44,6 iki 56,1)	39,0 (nuo 33,3 iki 44,6)



	<b>Nivolumabas (n = 292)</b>	<b>Docetakselis (n = 290)</b>
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>	56 (19,2 %)	36 (12,4 %)
(95 % PI)	(nuo 14,8 iki 24,2)	(nuo 8,8 iki 16,8)
Šansų santykis (95 % PI)	1,68 (nuo 1,07 iki 2,64)	
p reikšmė	0,0246	
Visiškas atsakas (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Dalinis atsakas (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabili liga (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	17,15 (nuo 1,8 iki 22,6 <sup>+</sup> )	5,55 (nuo 1,2 <sup>+</sup> iki 15,2 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	2,10 (nuo 1,2 iki 8,6)	2,61 (1,4 iki 6,3)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Įvykiai	234 (80,1 %)	245 (nuo 84,5 %)
Rizikos santykis	0,92	
95 % PI	(nuo 0,77 iki 1,11)	
p reikšmė	0,3932	
Mediana (95 % PI) mėn.	2,33 (nuo 2,17 iki 3,32)	4,21 (nuo 3,45 iki 4,86)
Procentas (95 % PI) po 12 mėn.	18,5 (nuo 14,1 iki 23,4)	8,1 (nuo 5,1 iki 12,0)
<b>Atnaujinta analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 24,2 mėnesio		
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>c</sup></b>		
Įvykiai	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>	0,75	
(95 % PI)	(nuo 0,63 iki 0,91)	
Procentas (95 % PI) po 24 mėn.	28,7 (nuo 23,6 iki 34,0)	15,8 (nuo 11,9 iki 20,3)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>	19,2 %	12,4 %
(95 % PI)	(nuo 14,8 iki 24,2)	(nuo 8,8 iki 16,8)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	17,2 (nuo 1,8 iki 33,7 <sup>+</sup> )	5,6 (1,2 <sup>+</sup> iki 16,8)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Procentas (95 % PI) po 24 mėn.	11,9 (nuo 8,3 iki 16,2)	1,0 (nuo 0,2 iki 3,3)

	<b>Nivolumabas (n = 292)</b>	<b>Docetakselis (n = 290)</b>
<b>Atnaujinta analizė</b>		
Minimalus tolesnis stebėjimas: 62,7 mėn.		
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>d</sup></b>		
Įvykiai	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Rizikos santykis (HR) <sup>a</sup> (95 % PI)		0,70 (0,58, 0,83)
Procentas (95 % PI) po 60 mėn.	14,0 (10,2, 18,3)	2,1 (0,9, 4,4)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b> (95 % PI)	19,5 % (15,1, 24,5)	12,4 % (8,8, 16,8)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	17,2 (1,8–70,4 <sup>+</sup> )	5,6 (0,0 <sup>+</sup> –33,4)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Procentas (95 % PI) po 60 mėn.	7,5 (4,5, 11,4)	Visi pacientai progresavo, buvo cenzūruoti arba pasitraukė iš stebėjimo.

<sup>a</sup> Gauta naudojant stratifikuotą proporcinį rizikos modelį.

<sup>b</sup> P reikšmė gauta atlikus *log-rank* testą, stratifikuojant pagal ankstesnį palaikomąjį gydymą ir gydymo pasirinkimo lygį; atitinkamas O'Brien-Fleming veiksmingumo ribinis reikšmingumo lygmuo yra 0,0408.

<sup>c</sup> Šešiolika pacientų (6 %) randomizuoti docetakseliui bet kuriuo metu pervesti į gydymą nivolumabu.

<sup>d</sup> Septyniolika pacientų (6 %) randomizuoti docetakseliui bet kuriuo metu pervesti į gydymą nivolumabu.

\*\*\* Cenzūruotų duomenų ženklas.

Naviko PD-L1 raiškos kiekybinis vertinimas buvo atliktas 79 % nivolumabo ir 77 % docetakselio grupės pacientams. Naviko PD-L1 raiškos lygiai dviejose (nivolumabo ir docetakselio) gydymo grupėse buvo pasiskirstę panašiai vertinant kiekvieną iš anksto numatytą PD-L1 raiškos lygį:  $\geq 1$  % (53 %, palyginti su 55 %),  $\geq 5$  % (41 %, palyginti su 38 %) arba  $\geq 10$  % (37 %, palyginti su 35 %).

Pacientams, kurių naviko PD-L1 raiška buvo bet kokio iš anksto numatyto lygio, nivolumabo grupėje, palyginti su docetakselio grupe, buvo didesnė palankaus poveikio išgyvenamumui tikimybė, o pacientų, kurių naviko PD-L1 raiška buvo maža arba jos nebuvo, išgyvenamumas grupėse buvo panašus. Vertinant ORR, didėjanti PD-L1 raiška buvo susijusi su didesniu ORR. Panašiai kaip ir bendrojoje populiacijoje, pacientams, kuriems PD-L1 raiškos nebuvo, atsako trukmės mediana vartojant nivolumabo (palyginti su docetakseliu) padidėjo (18,3 mėnesio, palyginti su 5,6 mėnesio) ir pacientams, kuriems buvo PD-L1 raiška (16,0 mėnesių, palyginti su 5,6 mėnesio).

21 lentelėje apibendrinti ORR ir OS duomenys pagal naviko PD-L1 raišką.

**21 lentelė. ORR ir OS duomenys pagal naviko PD-L1 raišką (tyrimas CA209057)**

PD-L1 raiška	Nivolumabas	Docetakselis	
<b>ORR pagal naviko PD-L1 raišką</b>			
Minimalus tolesnis stebėjimas: 13,2 mėnesio			
			<b>Šansų santykis (95 % PI)</b>
<1 %	10/108 (9,3 %) 95 % PI: nuo 4,5 iki 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % PI: nuo 8,6 iki 23,3	0,59 (nuo 0,22 iki 1,48)
≥1 %	38/123 (30,9 %) 95 % PI: nuo 22,9 iki 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % PI: nuo 7,0 iki 19,3	3,22 (nuo 1,60 iki 6,71)
≥1 % to <10 % <sup>a</sup>	6/37 (16,2 %) 95 % PI: nuo 6,2 iki 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % PI: nuo 3,8 iki 24,6	1,51 (nuo 0,35 iki 6,85)
≥10 % to <50 % <sup>a</sup>	5/20 (25,0 %) 95 % PI: nuo 8,7 iki 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % PI: nuo 9,0 iki 38,9	1,24 (nuo 0,26 iki 5,48)
≥50 % <sup>a</sup>	27/66 (40,9 %) 95 % PI: nuo 29,0 iki 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % PI: nuo 1,4 iki 17,9	9,92 (nuo 2,68 iki 54,09)
<b>OS pagal naviko PD-L1 raišką</b>			
Minimalus tolesnis stebėjimas: 13,2 mėnesio			
	<b>Atvejų skaičius (pacientų skaičius)</b>		<b>Nestratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)</b>
<1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (nuo 0,66 iki 1,24)
≥1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (nuo 0,43 iki 0,82)
Nuo ≥1 % iki <10 % <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (nuo 0,79 iki 2,24)
Nuo ≥10 % iki <50 % <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (nuo 0,30 iki 1,23)
≥50 % <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (nuo 0,20 iki 0,53)
<b>Atnaujinta analizė</b>			
Minimalus tolesnis stebėjimas: 24,2 mėnesio			
<1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (nuo 0,67 iki 1,22)
≥1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (nuo 0,47 iki 0,83)
<b>Atnaujinta analizė</b>			
Minimalus tolesnis stebėjimas: 62,7 mėn.			
<1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

<sup>a</sup> *Post-hoc* analizė; šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai, kadangi pogrupių imties dydis buvo mažas, be to, analizės metu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testas analitiniu požiūriu nebuvo validuotas 10 % ar 50 % raiškos lygiams.

Per pirmuosius 3 mėnesius mirė didesnė dalis nivolumabo grupės pacientų (59/292, 20,2 %), palyginti su docetakselio grupės pacientais (44/290, 15,2 %). *Post-hoc* žvalgomosios daugiaveiksnės analizės rezultatai parodė, kad didesnė mirties rizika per pirmuosius 3 mėnesius gali būti pacientams, kuriems yra blogesnę prognozę rodančių veiksnių ir (arba) agresyvesne liga bei kartu maža (pvz., < 50 %) PD-L1 raiška navike arba jos nebuvimas

Pogrupių analizės metu nebuvo patvirtintas palankus poveikis išgyvenamumui (palyginti su docetakselio poveikiu) pacientams, kurie niekada nerūkė ar kurių navike buvo EGFR aktyvinančių mutacijų; vis dėlto, kadangi pacientų skaičius buvo mažas, galutinių išvadų remiantis šiais duomenimis padaryti negalima.

## *Piktybinė pleuros mezotelioma*

### Randomizuotas 3 fazės nivolumabo ir ipilimumabo derinio lyginimo su chemoterapija tyrimas (CA209743)

3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites derinio saugumas ir veiksmingumas įvertinti atlikus 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą (CA209743). Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę histologiškai patvirtinta anksčiau negydyta epitelioidinės arba kitokios histologinės struktūros piktybine pleuros mezotelioma, kurių funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu ir netaikyta paliatyvi radioterapija per paskutines 14 dienų iki pirmojo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Tiriamieji buvo įtraukiami nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės.

Į tyrimą neįtraukta pacientų, kurie sirgo pirmine pilvaplėvės, perikardo, sėklidžių arba *tunica vaginalis* mezotelioma, intersticine plaučių liga, aktyvia autoimunine liga, sisteminio poveikio imunosupresantais gydyta liga arba turėjo metastazių smegenyse (išskyrus atvejį, kai atlikta chirurginė rezekcija arba taikyta stereotaksinė radioterapija ir nebuvo progresavimo per paskutinius 3 mėn. iki įtraukimo į tyrimą). Randomizacija buvo stratifikuota pagal histologinę struktūrą (epitelioidinė plg. su sarkomatoidine arba mišraus potipio) ir lytį (vyriška plg. su moteriška)

Iš viso 605 pacientai buvo randomizuoti į nivolumabo ir ipilimumabo derinio (n = 303) bei chemoterapijos (n = 302) grupes. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupės pacientams buvo infuzuojama 3 mg/kg nivolumabo per 30 min. į veną kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo per 30 min. į veną kas 6 savaites iki 2 metų. Chemoterapijos grupės pacientams taikyta iki 6 chemoterapijos ciklų (kiekvienas truko po 21 dieną). Chemoterapiją sudarė 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos ir 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo arba 5 AUC karboplatinos ir 500 mg/m<sup>2</sup> pemetreksedo.

Gydymas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Ligai pradėjus progresuoti, gydymą buvo galima tęsti, jeigu paciento klinikinė būklė buvo stabili ir, tyrėjo nuomone, gydymas toliau teikė klinikinę naudą. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu siejamos nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Naviko vertinimas kartotas kas 6 savaites pirmuosius 12 mėn. po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės ir paskui kas 12 savaičių, kol liga pradės progresuoti arba bus nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas.

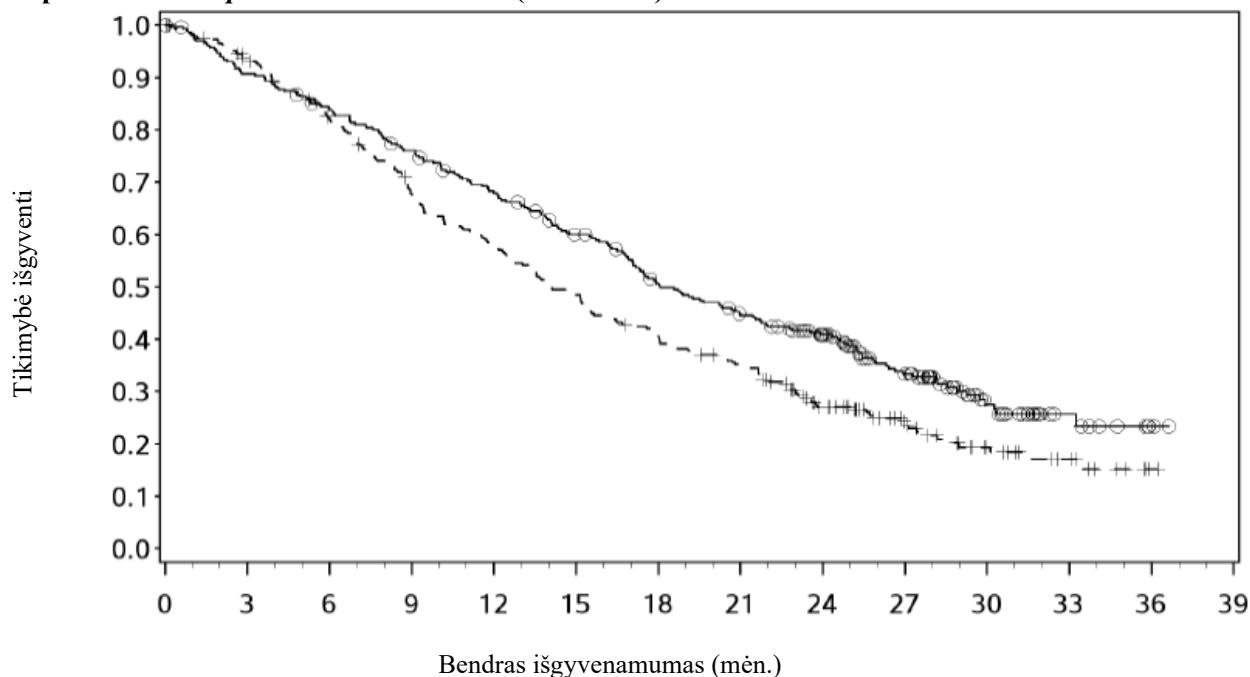
Pradinės į tyrimo CA209743 grupes įtrauktų pacientų savybės buvo gerai subalansuotos. Jų amžiaus mediana buvo 69 metai (diapazonas – 25-89), 72 % buvo ≥ 65 metų ir 26 % ≥ 75 metų. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (85 %) ir vyriškos lyties (77 %). Tiriamųjų pradinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 (40 %) ar 1 (60 %) balu, 80 % pacientų PD-L1 raiška buvo ≥ 1 %, 20 % PD-L1 raiška buvo < 1 %. 75 % navikas turėjo epitelioidinę ir 25 % kitokią histologinę struktūrą.

Pagrindinė CA209743 tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS, svariausias antrinės vertinamosios baigtys – PFS, ORR ir atsako trukmė BICR vertinimu pagal modifikuotus RECIST kriterijus pleuros mezoteliomai. Šių antrinių vertinamųjų baigčių aprašomosios analizės pateikiamos 22 lentelėje.

Iš anksto numatyta šio tyrimo duomenų tarpinė analizė, atlikta užfiksavus 419 (t.y. 89 % numatytų galutinei analizei) įvykių parodė, kad vartoti nivolumabo ir ipilimumabo derinį randomizuotų pacientų OS yra statistiškai reikšmingai ilgesnis negu chemoterapijos grupės. OS stebėtas bent 22 mėn.

Veiksmingumo duomenys pateikiami 16 pav. ir 22 lentelėje.

16 pav. **Kaplan-Meier OS kreivės (CA209743)**



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Chemoterapija

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

---○--- Nivolumabas + ipilimumabas (200 iš 303 įvykių), mediana – 18,07 (95 % PI – nuo 16,82 iki 21,45)

---+--- Chemoterapija (219 iš 302 įvykių), mediana – 14,09 (95 % PI – nuo 12,45 iki 16,23)

22 lentelė. **Veiksmingumo duomenys (CA209743)**

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 303)	Chemoterapija (n = 302)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	200 (66 %)	219 (73 %)
Rizikos santykis (HR) (96,85 % PI) <sup>a</sup>		0,74 (0,60, 0,91)
Stratifikuota logaritminio rango p reikšmė <sup>b</sup>		0,002
Mediana (mėn.) <sup>c</sup> (95 % PI)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn. <sup>c</sup>	41 % (35,1, 46,5)	27 % (21,9, 32,4)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius	218 (72 %)	209 (69 %)
Rizikos santykis (HR) (95 % PI) <sup>a</sup>		1,0 (0,82, 1,21)
Mediana (mėn.) <sup>c</sup> (95 % PI)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)

	<b>Nivolumabas + ipilimumabas (n = 303)</b>	<b>Chemoterapija (n = 302)</b>
<b>Bendras atsako dažnis</b>	40 %	43 %
(95 % PI)	(34,1, 45,4)	(37,1, 48,5)
Visiškas atsakas (CR)	1,7 %	0
Dalinis atsakas (PR)	38 %	43 %
<b>Atsako trukmė</b>		
Mediana (mėn.) <sup>c</sup>	11,0	6,7
(95 % PI)	(8,1, 16,5)	(5,3, 7,1)

<sup>a</sup> Apskaičiuota naudojant stratifikuotos *Cox* proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Šios tarpinės analizės metu p reikšmė palyginta su priskirta alfa reikšme (0,0345).

<sup>c</sup> Įvertis pagal *Kaplan-Meier*.

Vėliau sisteminis gydymas taikytas atitinkamai 44,2 % ir 40,7 % sudėtinio gydymo ir chemoterapijos grupės pacientų. Imunoterapija, įskaitant anti-PD-1, anti-PD-L1 ir anti-CTLA-4 vėliau taikyta atitinkamai 3,3 % ir 20,2 % sudėtinio gydymo ir chemoterapijos grupės pacientų.

23 lentelėje apibendrinti veiksmingumo (OS, PFS ir ORR) analizių duomenys iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal histologinę struktūrą.

**23 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal histologinį pogrupį (CA209743)**

	<b>Epitelioidinis (n = 471)</b>		<b>Neepitelioidinis (n = 134)</b>	
	<b>Nivolumabas + ipilimumabas (n = 236)</b>	<b>Chemoterapija (n = 235)</b>	<b>Nivolumabas + ipilimumabas (n = 67)</b>	<b>Chemoterapija (n = 67)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>				
Atvejų skaičius	157	164	43	55
Rizikos santykis (HR)		0,85		0,46
(95 % PI) <sup>a</sup>		(0,68, 1,06)		(0,31, 0,70)
Mediana (mėn.)	18,73	16,23	16,89	8,80
(95 % PI)	(17,05, 21,72)	(14,09, 19,15)	(11,83, 25,20)	(7,62, 11,76)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>				
Rizikos santykis (HR)		1,14		0,58
(95 % PI) <sup>a</sup>		(0,92, 1,41)		(0,38, 0,90)
Mediana (mėn.)	6,18	7,66	8,31	5,59
(95 % PI)	(5,49, 7,03)	(7,03, 8,31)	(3,84, 11,01)	(5,13, 7,16)
<b>Bendras atsako dažnis</b>	38,6%	47,2%	43,3%	26,9%
(95 % PI) <sup>b</sup>	(32,3, 45,1)	(40,7, 53,8)	(31,2, 56,0)	(16,8, 39,1)
<b>Atsako trukmė</b>	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (mėn.)	(7,16, 14,59)	(5,59, 7,13)	(8,31, nenustatyta)	(2,79, 7,03)
(95 % PI) <sup>c</sup>				

<sup>a</sup> Rizikos santykis (HR) apskaičiuotas naudojant nestratifikuotos *Cox* proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Pasikliautinas intervalas apskaičiuotas *Clopper* ir *Pearson* metodu.

<sup>c</sup> Mediana apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu.

24 lentelėje apibendrinti veiksmingumo (OS, PFS ir ORR) analizių duomenys iš anksto numatytuose pogrupiuose, sudarytuose pagal pradinę naviko PD-L1 raišką.

**24 lentelė. Veiksmingumo duomenys pagal naviko PD-L1 raišką (CA209743)**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 57)	Chemoterapija (n = 78)	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 232)	Chemoterapija (n = 219)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>				
Atvejų skaičius	40	58	150	157
Rizikos santykis (HR) (95 % PI) <sup>a</sup>		0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)
Mediana (mėn.) (95 % PI) <sup>b</sup>	17,3 (10,1, 24,3)	16,5 (13,4, 20,5)	18,0 (16,8, 21,5)	13,3 (11,6, 15,4)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>				
Rizikos santykis (HR) (95 % PI) <sup>a</sup>		1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)
Mediana (mėn.) (95 % PI) <sup>b</sup>	4,1 (2,7, 5,6)	8,3 (7,0, 11,1)	7,0 (5,8, 8,5)	7,1 (6,2, 7,6)
<b>Bendras atsako dažnis</b> (95 % PI) <sup>c</sup>	21,1 % (11,4, 33,9)	38,5 % (27,7, 50,2)	43,5 % (37,1, 50,2)	44,3 % (37,6, 51,1)

<sup>a</sup> Rizikos santykis (HR) apskaičiuotas naudojant nestratifikuotos Cox proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Mediana apskaičiuota *Kaplan-Meier* metodu.

<sup>c</sup> Pasikliautinas intervalas apskaičiuotas *Clopper* ir *Pearson* metodu.

Iš viso į tyrimą CA209743 įtraukti 157 PPM sirgę 75 metų ir vyresni pacientai (78 vartojo nivolumabo ir ipilimumabo derinį, 79 taikyta chemoterapija). OS HR nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupės pacientams, palyginus su chemoterapijos grupe, buvo 1,02 (95 % PI – nuo 0,70 iki 1,48). Nustatyta, kad 75 metų ir vyresniems pacientams, vartojusiems nivolumabo ir ipilimumabo derinį, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vartojimą dažniau negu visiems taip gydytiems kartu paėmus (žr. 4.8 skyrių). Vis tik dėl žvalgomojo šio pogrupio analizės pobūdžio galutinių išvadų daryti negalima.

### *Inkštų ląstelių karcinoma*

#### Randomizuotas 3 fazės nivolumabo monoterapijos lyginant su everolimuzu tyrimas (CA209025)

Nivolumabo 3 mg/kg vartojimo progresavusios ILK su šviesiųjų ląstelių komponentu monoterapijai saugumas ir veiksmingumas buvo vertintas atliekant 3 fazės randomizuotą atvirą tyrimą CA209025. Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo po vieno ar dviejų ankstesnių antiangiogeninių gydymų ir ne daugiau kaip iš viso 3 ankstesnių sisteminių gydymų. Pacientų įvertinimas pagal Karnofsky funkcinės būklės skalę (angl. *Karnofsky Performance Score*, KPS) buvo ≥70 %. Į šį tyrimą pacientai buvo įtraukiami neatsižvelgiant į naviko PD-L1 būklę. Neįtraukta pacientų, kurie įtraukimo metu ar anksčiau turėjo negydytų metastazių smegenyse, anksčiau buvo gydomi žinduolių rapamicino taikiniu (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) inhibitoriumi, sirgo aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba buvo būklė, kai būtinas gydymas sisteminio poveikio imunosupresantais.

Iš viso 821 pacientui atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta leisti 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių kas 2 savaites (n = 410) arba gerti 10 mg everolimuzo paros dozę (n = 411). Gydymas tęstas tol, kol tai buvo kliniškai naudinga arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Pirmasis naviko įvertinimas buvo atliekamas praėjus 8 savaitėms po randomizacijos ir po to kartojamas kas 8 savaites pirmaisiais metais bei vėliau kas 12 savaitių iki progresavimo ar gydymo nutraukimo (priklausomai

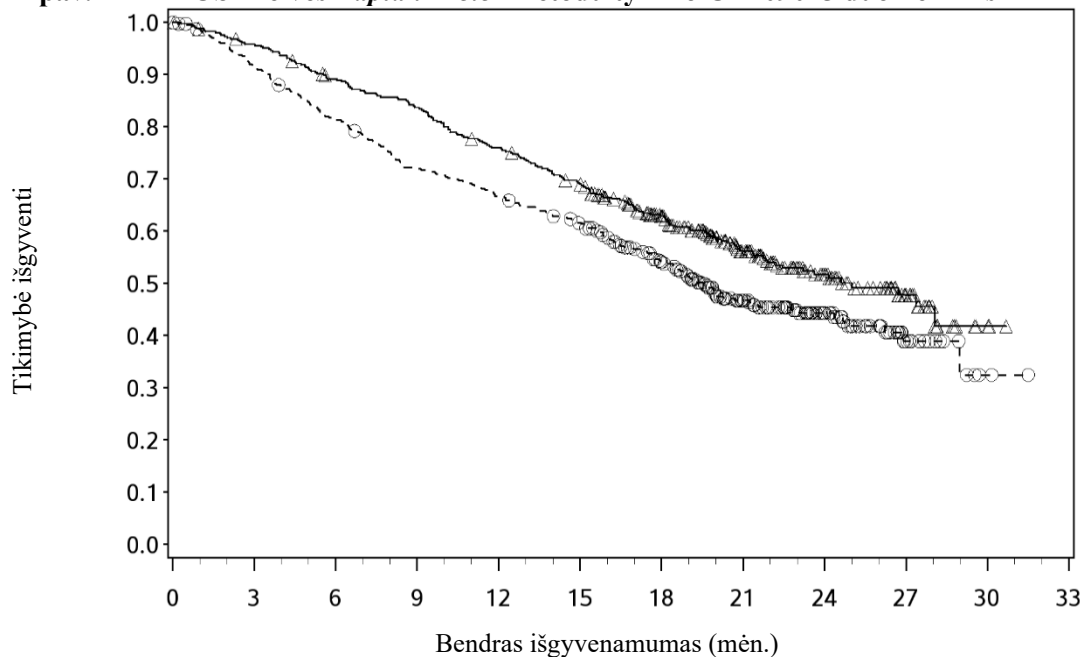
nuo to, kas pasireiškėdavo anksčiau). Naviko vertinimas buvo tęsiamas po gydymo nutraukimo, jei pacientas gydymą nutraukdavo dėl kitokių priežasčių nei progresavimas. Gydymas po pradinio tyrėjo remiantis RECIST 1.1 versija nustatyto progresavimo buvo leidžiamas, jei tyrėjo sprendimu pacientui gydymas buvo kliniškai naudingas ir tiriamasis vaistinis preparatas buvo gerai toleruojamas. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS, antrinės – ORR ir PFS tyrėjo vertinimu.

Pradinės charakteristikos dviejose grupėse buvo pasiskirsčiusios tolygiai. Pacientų amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – 18-88), 40 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni, 9 % – 75 metų arba vyresni. Dauguma pacientų buvo vyrai (75 %) ir baltaodžiai (88 %), buvo įtraukti visų *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) rizikos grupių pacientai, pradinis KPS įvertinimas buvo 70-80 % ir 90-100 % atitinkamai 34 % ir 66 % pacientų. Daugumai (72 %) pacientų anksčiau buvo taikytas vienas antiangiogeninis gydymas. Laiko nuo pradinės diagnozės nustatymo iki priskyrimo atsitiktinei imčiai mediana buvo 2,6 metų ir nivolumabo, ir everolimuzo grupėse. Gydymo trukmės mediana buvo 5,5 mėnesio (diapazonas – nuo 0 iki 29,6<sup>+</sup> mėnesio) nivolumabu gydytų pacientų grupėje ir 3,7 mėnesio (diapazonas – nuo 6 dienų iki 25,7<sup>+</sup> mėnesio) everolimuzu gydytų pacientų grupėje.

Po progresavimo nivolumabo vartojimą tęsė 44 % pacientų.

OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu pavaizduotos 17 pav.

17 pav. OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu tyrimo CA209025 duomenimis



Riziką turinčių žmonių skaičius

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

—△— Nivolumabas 3 mg/kg (183/410 įvykių), mediana – 25,00 (95 % PI – nuo 21,75 iki neaktualu)

---○--- Everolimuzas 10 mg (215/411 įvykių), mediana – 19,55 (95 % PI – nuo 17,64 iki 23,06)

Tyrimo metu atlikus iš anksto numatytą tarpinę analizę, kai gauta duomenų apie 398 įvykius (70 % galutinei analizei suplanuotų įvykių), nustatytas statistiškai reikšmingas OS pailgėjimas pacientams, kurie atsitiktinai buvo priskirti vartoti nivolumabo, palyginti su vartojusiais everolimuzą (25 lentelė ir 17 pav.). Palankus poveikis OS stebėtas nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos lygio. Veiksmingumo duomenys pateikiami 25 lentelėje.



**25 lentelė. Veiksmingumo duomenys (tyrimas CA209025)**

	<b>Nivolumabas (n = 410)</b>	<b>Everolimuzas (n = 411)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Įvykiai	183 (45 %)	215 (52 %)
Rizikos santykis		0,73
98,52 % PI		(nuo 0,57 iki 0,93)
p reikšmė		0,0018
Mediana (95 % PI)	25,0 (nuo 21,7 iki NA)	19,6 (nuo 17,6 iki 23,1)
Procentas (95 % PI)		
Po 6 mėn.	89,2 (nuo 85,7 iki 91,8)	81,2 (nuo 77,0 iki 84,7)
Po 12 mėn.	76,0 (nuo 71,5 iki 79,9)	66,7 (nuo 61,8 iki 71,0)
<b>Objektyvus atsakas</b>		
(95 % PI)	103 (25,1 %) (nuo 21,0 iki 29,6)	22 (5,4 %) (nuo 3,4 iki 8,0)
Šansų santykis (95 % PI)		5,98 (nuo 3,68 iki 9,72)
p reikšmė		< 0,0001
Visiškas atsakas (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Dalinis atsakas (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabili liga (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	11,99 (nuo 0,0-27,6 <sup>+</sup> )	11,99 (nuo 0,0 <sup>+</sup> -22,2 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	3,5 (nuo 1,4 iki 24,8)	3,7 (nuo 1,5 iki 11,2)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Įvykiai	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Rizikos santykis		0,88
95 % PI		(nuo 0,75 iki 1,03)
p reikšmė		0,1135
Mediana (95 % PI)	4,6 (nuo 3,71 iki 5,39)	4,4 (nuo 3,71 iki 5,52)

„+“ Rodo cenzūruotus duomenis.

NA – neapskaičiuojamas.

Laiko iki objektyvaus atsako pasireiškimo po gydymo nivolumabu pradžios mediana buvo 3,5 mėn. (diapazonas – nuo 1,4 iki 24,8 mėn.) Keturiasdešimt devyniems (47,6 %) pacientams tęsėsi pasireiškęs atsakas (jo trukmė buvo nuo 0,0 iki 27,6<sup>+</sup> mėn.

Bendras išgyvenamumas gali pasireikšti kartu su bėgant laikui pasireiškiančiu su liga susijusių simptomų ir ligai nespecifinės gyvenimo kokybės QoL pagerėjimu, nustatomu naudojant validuotas ir patikimas skales: funkcinį vėžio gydymo ir inkstų simptomų įvertinimą - su liga susijusius simptomus (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*, FKSI-DRS) ir EuroQoL EQ-5D. Akivaizdžiai reikšmingas simptomų palengvėjimas (MID=2 balų pokytis FKSI-DRS skalėje;  $p < 0,001$ ) ir laikas iki pagerėjimo (HR = 1,66 (nuo 1,33 iki 2,08),  $p < 0,001$ ) buvo reikšmingai geresni nivolumabo vartojusių pacientų grupėje. Nors abiejose tyrimo grupėse buvo skiriamas aktyvus gydymas, QoL duomenis reikia interpretuoti atsargiai atsižvelgiant į tai, kad tyrimas buvo atviras.

### 3b/4 fazės saugumo tyrimas (CA209374)

Papildomų saugumo ir aprašomųjų veiksmingumo duomenų yra gauta iš CA209374 tyrimo (atviro, 3b/4 fazės tyrimo, kurio metu buvo taikyta monoterapija nivolumabu po 240 mg kas 2 savaites pacientams, sergantiems progresavusia arba metastazavusia ILK (n = 142), įskaitant 44 pacientus su neaiškia ląstelių histologija).

Asmenims su neaiškia ląstelių histologija, kurie buvo stebimi mažiausiai apytiksliai 16,7 mėnesio, objektyvaus atsako dažnis ir atsako trukmės mediana buvo atitinkamai 13,6 % ir 10,2 mėnesio. Klinikinis aktyvumas buvo stebima nepriklausomai nuo naviko PD-L1 ekspresijos būklės.

### Randomizuotas 3 fazės nivolumabo ir ipilimumabo derinio lyginimo su sunitinibu tyrimas (CA209214)

Nivolumabo 3 mg/kg ir ipilimumabo 1 mg/kg derinio saugumas ir veiksmingumas progresavusiai / metastazavusiai ILK gydyti vertinti 3 fazės randomizuoto atviro tyrimo CA209214 metu. Jame dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę anksčiau negydyta progresavusia arba metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma su skaidriųjų ląstelių komponentu. Pagrindinę veiksmingumo tyrimo populiaciją sudarė pacientai, turėję vidutinę arba didelę riziką ir bent 1 iš 6 prognozių rizikos faktorių pagal Tarptautinio metastazavusio ILK duomenų bazės konsorciumo (angl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC) kriterijus (nuo pradinės inkstų ląstelių karcinomos diagnozės nustatymo iki randomizacijos turėjo būti praėję iki 1 metų, būklė pagal *Karnofsky* < 80 %, hemoglobino koncentracija mažesnė už apatinę normos ribą, koreguota kalcio koncentracija > 10 mg/dl, trombocitų skaičius didesnis už viršutinę normos ribą ir absoliutus neutrofilų skaičius didesnis už viršutinę normos ribą). Pacientų įtraukimas į šį tyrimą nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės. Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, kurių būklė pagal *Karnofsky* įvertinta < 70 %, tuo metu ar anksčiau turėjusių metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis arba ligomis, dėl kurių teko vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų. Pacientai buvo stratifikuoti pagal IMDC prognozės rodiklį ir regioną.

847 iš 1096 pacientų, randomizuotų į šį tyrimą, sirgo vidutinės arba didelės rizikos ILK. 425 iš jų buvo leidžiama 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 min. derinant su 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 30 min. kas 3 savaites (4 dozės) ir paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites, o 422 – 50 mg sunitinibo per parą 4 savaitių vartojimo su 2 savaitių pertraukomis ciklais. Gydytas būdavo tęsiamas tol, kol jis būdavo kliniškai naudingas, arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko būklė iš pradžių vertinta praėjus 12 savaitių po randomizacijos, paskui – pirmuosius metus kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių, kol liga pradės progresuoti arba kol gydymas bus nutrauktas (iki vėlesnio iš šių įvykių). Tyrėjui nustačius ligos progresavimą pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, gydymą buvo leidžiama tęsti tada, kai, tyrėjo vertinimu, tai buvo kliniškai naudinga ir pacientas toleravo tiriamąjį vaistinį preparatą. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams buvo BICR nustatyti OS, ORR ir PFS.

Pradinės pacientų charakteristikos iš esmės tarp abiejų grupių buvo gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – nuo 21 iki 85), 38 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni ir 8 % – 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo vyrai (73 %), baltaodžiai (87 %), 31 % ir 69 % pacientų pradinis KPS buvo atitinkamai 70-80 % ir 90-100 %. Tiek 3 mg/kg nivolumabo ir 1 mg/kg ipilimumabo derinio, tiek sunitinibo grupės pacientams laikotarpio nuo pradinio diagnozės nustatymo iki randomizacijos mediana buvo 0,4 metų. Gydymo trukmės mediana buvo 7,9 mėn. (diapazonas – nuo 1 dienos iki 21,4<sup>+</sup> mėn.) nivolumabo ir ipilimumabo derinio bei 7,8 mėn. (diapazonas – nuo 1 dienos iki 20,2<sup>+</sup> mėn.) – sunitinibo grupės pacientams. 29 % pacientų ligai pradėjus progresuoti toliau vartojo ipilimumabą ir nivolumabą.

Veiksmingumo duomenys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams pateikiami 26 lentelėje (pirminė analizė atlikta po bent 17,5 mėn. stebėjimo ir vėlesnė – po bent 60 mėn. stebėjimo) bei 18 pav. (po bent 60 mėn. stebėjimo).

OS duomenys, gauti atlikus papildomą aprašomąją analizę po bent 60 mėn. stebėjimo atitinka gautus pirminės analizės metu).

**26 lentelė. Veiksmingumo duomenys vidutinę ir didelę riziką turėjusiems pacientams (CA209214)**

	<b>Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 425)</b>	<b>Sunitinibas (n = 422)</b>
<b>Pirminė analizė (po bent 17,5 mėn. stebėjimo)</b>		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	140 (33 %)	188 (45 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,63
99,8 % PI		(0,44; 0,89)
p reikšmė <sup>b, c</sup>		p < 0,0001
Mediana (95 % PI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1, NE)
Dažnis (95 % PI)		
Po 6 mėn.	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Po 12 mėn.	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,82
99,1 % PI		(0,64; 1,05)
p reikšmė <sup>b, h</sup>		0,0331
Mediana (95 % PI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas (BICR)</b>		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % PI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
ORR skirtumas (95 % PI) <sup>d</sup>		16,0 (9,8; 22,2)
p reikšmė <sup>e, f</sup>		p < 0,0001
Visiškas atsakas (angl. <i>Complete response</i> , CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Dalinis atsakas (angl. <i>Partial response</i> , PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabili liga (angl., <i>stable disease</i> , SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
<b>Atsako trukmės mediana <sup>g</sup></b>		
Mėn. (diapazonas)	NE (1,4 <sup>+</sup> -25,5 <sup>+</sup> )	18,17 (11,3 <sup>+</sup> -23,6 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	<b>Nivolumabas ir ipilimumabas (n = 425)</b>	<b>Sunitinibas (n = 422)</b>
<b>Atnaujinta analizė *</b> (po bent 60 mėn. stebėjimo)		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	242 (57 %)	282 (67 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,68
95 % PI		(0,58, 0,81)
Mediana (95 % PI)	46,95 (35,35, 57,43)	26,64 (22,08, 33,54)
Dažnis (95 % PI)		
Po 24 mėn.	66,3 (61,5, 70,6)	52,4 (47,4, 57,1)
Po 36 mėn.	54,6 (49,7, 59,3)	43,7 (38,7, 48,5)
Po 48 mėn.	49,9 (44,9, 54,6)	35,8 (31,1, 40,5)
Po 60 mėn.	43,0 (38,1, 47,7)	31,3 (26,8, 35,9)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,73
95 % PI		(0,61, 0,87)
Mediana (95 % PI)	11,6 (8,44, 16,63)	8,3 (7,03, 10,41)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas (BICR)</b>		
95 % PI	(37,4, 47,0)	(22,6, 31,3)
ORR skirtumas (95 % PI) <sup>d,e</sup>		16,2 (10,0, 22,5)
Visiškas atsakas	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Dalinis atsakas	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabili liga	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
<b>Atsako trukmės mediana <sup>g</sup></b>		
Mėn. (diapazonas)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

<sup>a</sup> Pagal stratifikuotos proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> Pagal stratifikuotą logaritminio rango testą.

<sup>c</sup> p reikšmė lyginama su alfa 0,002, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

<sup>d</sup> Pagal strata koreguotas skirtumas.

<sup>e</sup> Stratifikuotu *DerSimonian-Laird* metodu.

<sup>f</sup> p reikšmė lyginama su alfa 0,001, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

<sup>g</sup> *Kaplan-Meier* metodu.

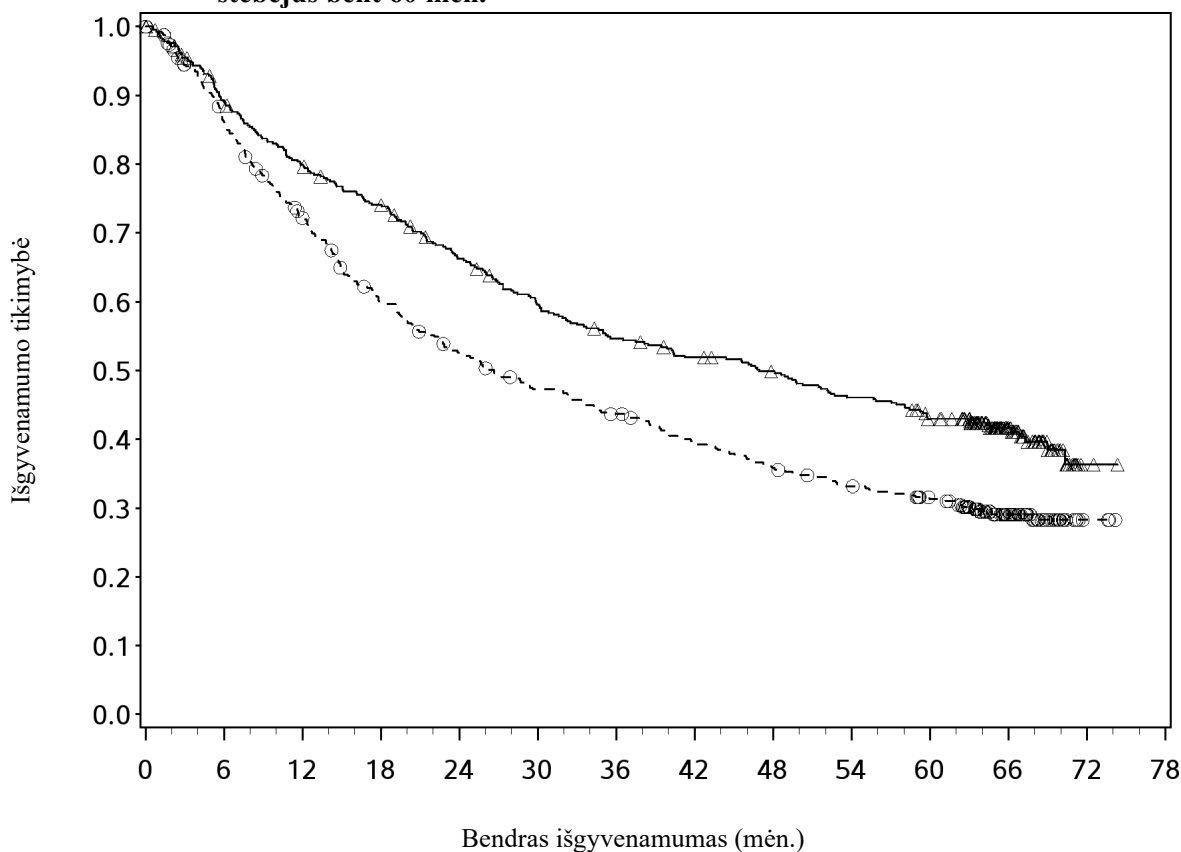
<sup>h</sup> p reikšmė lyginama su alfa 0,009, kad būtų pasiektas statistinio reikšmingumo lygmuo.

“+” rodo cenzūruotus duomenis.

NE – negalima įvertinti.

\* Iki 2021 m. vasario 26 d. gautų duomenų aprašomoji analizė.

18 pav. *Kaplan-Meier OS kreivės vidutinės ir didelės rizikos pacientams (CA209214) stebėjus bent 60 mėn.*



Tiriamųjų su rizika skaičius

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

—△— Nivolumabas + ipilimumabas (242 iš 425 atvejų), mediana ir 95 % PI: 46,95 (35,35, 57,43)

---○--- Sunitinibas (282 iš 422 atvejų), mediana ir 95 % PI: 26,64 (22,08, 33,54)

Aprašomoji OS analizė atnaujinta visus pacientus stebėjus bent 24 mėn. Atliekant šią analizę, rizikos santykis buvo 0,66 (99,8 % PI 0,48-0,91); sudėtinio gydymo grupėje užfiksuota 166 įvykių 425 tiriamiesiems, o sunitinibo – 209 atvejai 422 tiriamiesiems. Palankus ipilimumabo derinio su nivolumabu (palyginus su sunitinibu) poveikis vidutinę ir didelę riziką turėjusių pacientų OS nustatytas nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos. Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientai, kurių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ , OS medianos nepasiekė, o sunitinibo grupėje ji buvo 19,61 mėn. (HR = 0,52, 95 % PI – nuo 0,34 iki 0,78). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupės pacientams, kuriems PD-L1 raiška  $< 1\%$ , OS mediana buvo 34,7 mėn., o sunitinibo – 32,2 mėn. (HR = 0,70, 95 % PI – nuo 0,54 iki 0,92).

Be to, į CA209214 tyrimą randomizuoti 249 palankios (pagal IMDC kriterijus) rizikos pacientai, iš kurių 125 vartojo nivolumabą ir ipilimumabą, o 124 – sunitinibą. Jie nebuvo vertinami kaip pagrindinės veiksmingumo populiacijos dalis. Po bent 24 mėn. stebėjimo palankios rizikos pacientams, kartu vartojusiems nivolumabą ir ipilimumabą (palyginus su sunitinibu), OS rizikos santykis buvo 1,13 (95 % PI – nuo 0,64 iki 1,99,  $p = 0,6710$ ). Po bent 60 mėn. stebėjimo OS HR buvo 0,94 (95 % PI: 0,65, 1,37).

Ipilimumabo derinio su nivolumabu pacientų, kurių navikai histologiškai sudaryti tik ne iš skaidriųjų ląstelių, pirmaeiliam ILK gydymui duomenų nėra.

8 % pacientų, dalyvavusių tyrime CA20921475 ir turėjusių vidutinę arba didelę riziką, buvo 75 metų ir vyresni. Po bent 17,5 mėn. stebėjimo nivolumabo ir ipilimumabo derinio poveikis šio pogrupio OS skaitine reikšme buvo mažesnis (RS – 0,97, 95 % PI – nuo 0,48 iki 1,95) negu bendros populiacijos. Vis dėlto šis pogrupis buvo mažas, todėl galutinių išvadų daryti negalima.

Randomizuotas 3 fazės nivolumabo ir kabozantinibo derinio palyginimo su sunitinibu tyrimas (CA2099ER)

240 mg nivolumabo ir 40 mg kabozantinibo derinio saugumas ir veiksmingumas progresavusio ar metastazavusio ILK pirmos eilės gydymui įvertinti 3 fazės randomizuoto atviro tyrimo CA2099ER metu. Į jį buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę progresavusia arba metastazavusia ILK su skaidriųjų ląstelių komponentu. Jų būklė pagal *Karnofsky* (angl. *Karnofsky Performance Status, KPS*) buvo įvertinta  $\geq 70$  %, o navikas buvo išmatuojamo dydžio pagal RECIST v1.1. Įtraukimas į tyrimą nepriklausė nuo *PD-L1* būklės ir *IMDC* rizikos grupės. Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, sirgusių autoimuninėmis ar kitomis ligomis, dėl kurių reikėjo sisteminio poveikio imunosupresantų, taip pat anksčiau vartojusių antikūnų prieš *PD-1*, *PD-L2*, *CD137* arba *CTLA-4*, turėjusių antihipertenziniais vaistinais preparatais prastai valdomą hipertenziją, aktyvių metastazių smegenyse arba nevaldomą antinksčių nepakankamumą. Pacientai buvo stratifikuoti pagal *IMDC* prognozės rodiklį, *PD-L1* raišką navike ir regioną.

Iš viso 651 pacientas randomizuotas vartoti 240 mg nivolumabo į veną kas 2 savaites derinant su 40 mg kabozantinibo 1 kartą per parą (n = 323) arba 50 mg sunitinibo per parą per burną kas 4 savaites su paskesne 2 savaitių pertrauka (n = 328). Gydymas tęstas tol, kol vartojant nivolumabą liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Tyrėjui nustatčius pradinį ligos progresavimą pagal RECIST 1.1 versiją, gydymą buvo galima tęsti, jeigu, tyrėjo nuomone, gydymas teikė klinikinę naudą ir pacientas toleravo vaistinį preparatą. Pirmas naviko vertinimas po pradinio atliktas praėjus 12 savaitių ( $\pm 7$  dienos) po randomizacijos. Paskui naviko būklė vertinta kas 6 savaites ( $\pm 7$  dienos) iki 60-os savaitės ir vėliau kas 12 savaitių ( $\pm 14$  dienų), kol *BICR* patvirtins radiografinį ligos progresavimą. Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo *BICR* nustatytas *PFS*. Svarbiausios papildomos (antrinės) veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *OS* ir *ORR*.

Pradinės abiejų grupių tiriamųjų savybės buvo gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 61 metai (diapazonas – nuo 28 iki 90), 38,4 % buvo 65 metų ir vyresni, 9,5 % – 75 metų ir vyresni. Dauguma pacientų buvo vyrai (73,9 %) ir baltaodžiai (81,9 %), 8 % – azijiečiai. 23,2 % ir 76,5 % pacientų pradinis *KPS* rodiklis buvo atitinkamai 70-80 % ir 90-100 %. 22,6 % pacientų priklausė palankios rizikos kategorijai pagal *IMDC*, 57,6 % – tarpinės ir 19,7 % – prastos. 72,5 % pacientų naviko *PD-L1* raiška buvo  $< 1$  % arba nenustatyta, 24,9 % ji buvo  $\geq 1$  %. 11,5 % pacientų navikai turėjo sarkomatoidinių bruožų. Gydymo nivolumabo ir kabozantinibo deriniu trukmės mediana buvo 14,26 mėn. (diapazonas – nuo 0,2 iki 27,3 mėn.), o sunitinibu – 9,23 mėn. (diapazonas – nuo 0,8 iki 27,6 mėn.).

Šis tyrimas parodė statistiškai reikšmingai palankesnę nivolumabo derinio su kabozantinibu poveikį *PFS*, *OS* ir *ORR* palyginus su sunitinibu grupe. Veiksmingumo duomenys, gauti atlikus pirminę analizę (minimali stebėjimo trukmė – 10,6 mėn., stebėjimo trukmės mediana – 18,1 mėn.), pateikiami 27 lentelėje.

**27 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA2099ER)**

	Nivolumabas + kabozantinibas (n = 323)	Sunitinibas (n = 328)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejų skaičius	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,51
95 % PI		(0,41, 0,64)
p reikšmė <sup>b, c</sup>		$< 0,0001$
Mediana (95 % PI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)

	<b>Nivolumabas + kabozantinibas (n = 323)</b>	<b>Sunitinibas (n = 328)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>	0,60	
98,89 % PI	(0,40, 0,89)	
p reikšmė <sup>b,c,e</sup>	0,0010	
Mediana (95 % PI)	NA	NA (22,6, NA)
Dažnis (95 % PI)		
po 6 mėn.	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas (BICR)</b>		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % PI) <sup>f</sup>	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
ORR skirtumas (95 % PI) <sup>g</sup>	28,6 (21,7, 35,6)	
p reikšmė <sup>h</sup>	< 0,0001	
Visiškas atsakas (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Dalinis atsakas (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabili liga (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
<b>Atsako trukmės mediana<sup>d</sup></b>		
Mėnesiai (diapazonas)	20,17 (17,31, NA)	11,47 (8,31, 18,43)
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėnesiai (diapazonas)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Gauta naudojant stratifikuotą *Cox* proporcinės rizikos modelį. Rizikos santykis nurodytas palyginus nivolumabą + kabozantinibą su sunitinibu.

<sup>b</sup> Logaritminio rango testas stratifikuotas pagal *IMDC* prognozinės rizikos rodiklį (0, 1-2, 3-6), naviko *PD-L1* raišką ( $\geq 1$  % plg. su  $< 1$  % arba nenustatyta) ir regioną (JAV / Kanada / Vakarų Europa / Šiaurės Europa, likęs pasaulis) kaip nurodė *IRT*.

<sup>c</sup> Dvipusės p reikšmės apskaičiuotos naudojant paprastą logaritminio rango testą.

<sup>d</sup> Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais.

<sup>e</sup> p reikšmės statistinio reikšmingumo riba yra  $< 0,0111$ .

<sup>f</sup> PI apskaičiuoti *Clopper* ir *Pearson* metodu.

<sup>g</sup> Pagal sluoksnį (*stratum*) koreguotas objektyvaus atsako dažnio skirtumas (nivolumabas + kabozantinibas plg. su sunitinibu) *DerSimonian-Laird* metodu.

<sup>h</sup> *CMH* testo dvipusė p reikšmė.

NA – neapskaičiuojama.

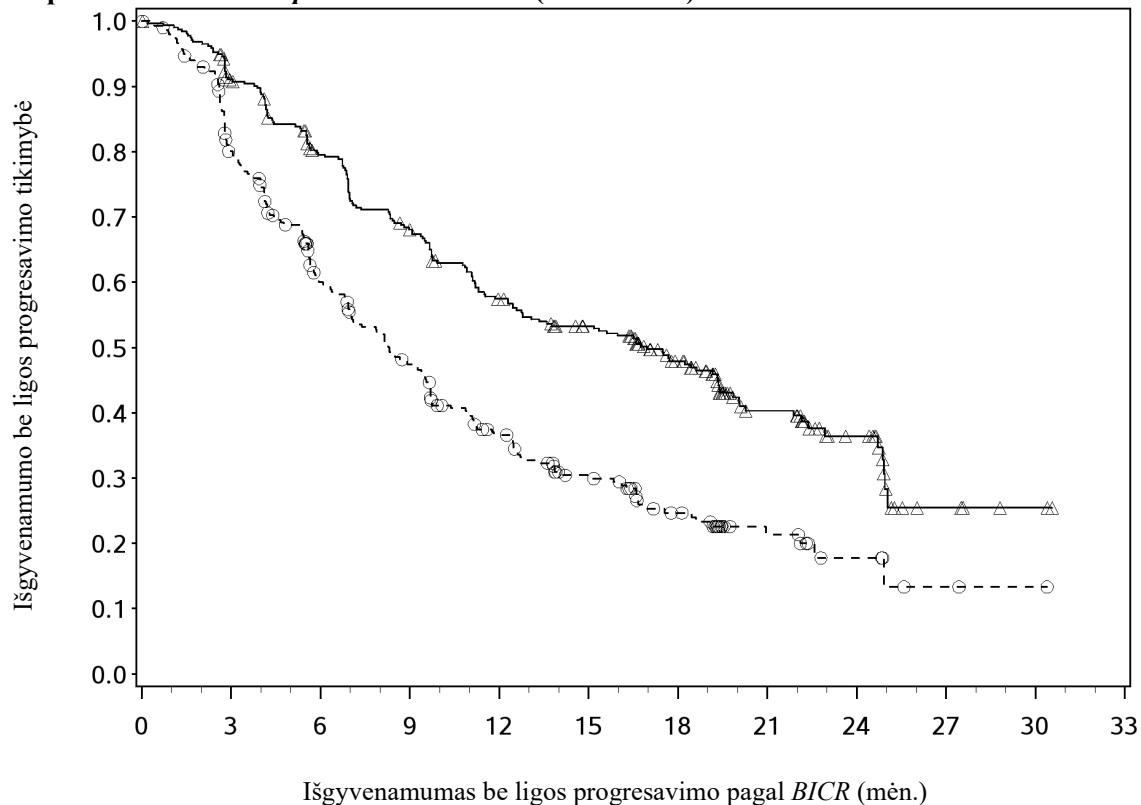
Atlikta ir pagal naują vėžio gydymą cenzūruotų *PFS* duomenų pirminė analizė (26 lentelė). Necenzūruoti ir pagal vėlesnį vėžio gydymą cenzūruoti *PFS* duomenys atitiko vieni kitus.

Palankus poveikis nivolumabo ir kabozantinibo derinį vartojusių pacientų *PFS* (palyginus su sunitinibo grupe) nustatytas nepriklausomai nuo *IMDC* rizikos kategorijos. Palankios rizikos grupės pacientai, vartoję nivolumabą ir kabozantinibą, *PFS* medianos nepasiekė, o vartojusiems sunitinibą ji buvo 12,81 mėn. ( $HR = 0,60$ ; 95 % PI – nuo 0,37 iki 0,98). Tarpinės rizikos grupės pacientų, vartojusių nivolumabo ir kabozantinibo derinį, *PFS* mediana buvo 17,71 mėn., o vartojusių sunitinibą – 8,38 mėn. ( $HR = 0,54$ , 95 % PI – nuo 0,41 iki 0,73). Prastos rizikos grupės pacientų, vartojusių nivolumabo ir kabozantinibo derinį, *PFS* mediana buvo 12,29 mėn., o vartojusių sunitinibą – 4,21 mėn. ( $HR = 0,36$ , 95 % PI – nuo 0,23 iki 0,58).

Palankesnis poveikis nivolumabą ir kabozantinibą vartojusių pacientų *PFS* (palyginus su sunitinibo grupe) nustatytas nepriklausomai nuo naviko *PD-L1* raiškos. Nivolumabo ir kabozantinibo derinio grupės pacientų, kurių naviko *PD-L1* raiška buvo  $\geq 1$  %, *PFS* mediana buvo 13,08 mėn., o sunitinibo grupės – 4,67 mėn. ( $HR = 0,45$ , 95 % PI – nuo 0,29 iki 0,68). Nivolumabo ir kabozantinibo derinio grupės pacientų, kurių naviko *PD-L1* raiška buvo  $< 1$  %, *PFS* mediana buvo 19,84 mėn., o sunitinibo grupės – 9,26 mėn. ( $HR = 0,50$ , 95 % PI – nuo 0,38 iki 0,65).

*PFS* ir *OS* analizės pakartotos visus pacientus stebėjus bent 16,0 mėn. ir stebėjimo trukmės medianai pasiekus 23,5 mėn. (žr. 19 ir 20 pav.). *PFS* rizikos santykis buvo 0,52 (95 % PI – nuo 0,43 iki 0,64). *OS* rizikos santykis buvo 0,66 (95 % PI – nuo 0,50 iki 0,87). Atnaujinti veiksmingumo (*PFS* ir *OS*) duomenys pagal *IMDC* rizikos kategorijas ir *PD-L1* raišką patvirtino pradinius. Kartojant analizę *PFS* buvo medianą pasiekę ir palankios rizikos grupės pacientai.

19 pav. *PFS Kaplan-Meier kreivės (CA2099ER)*



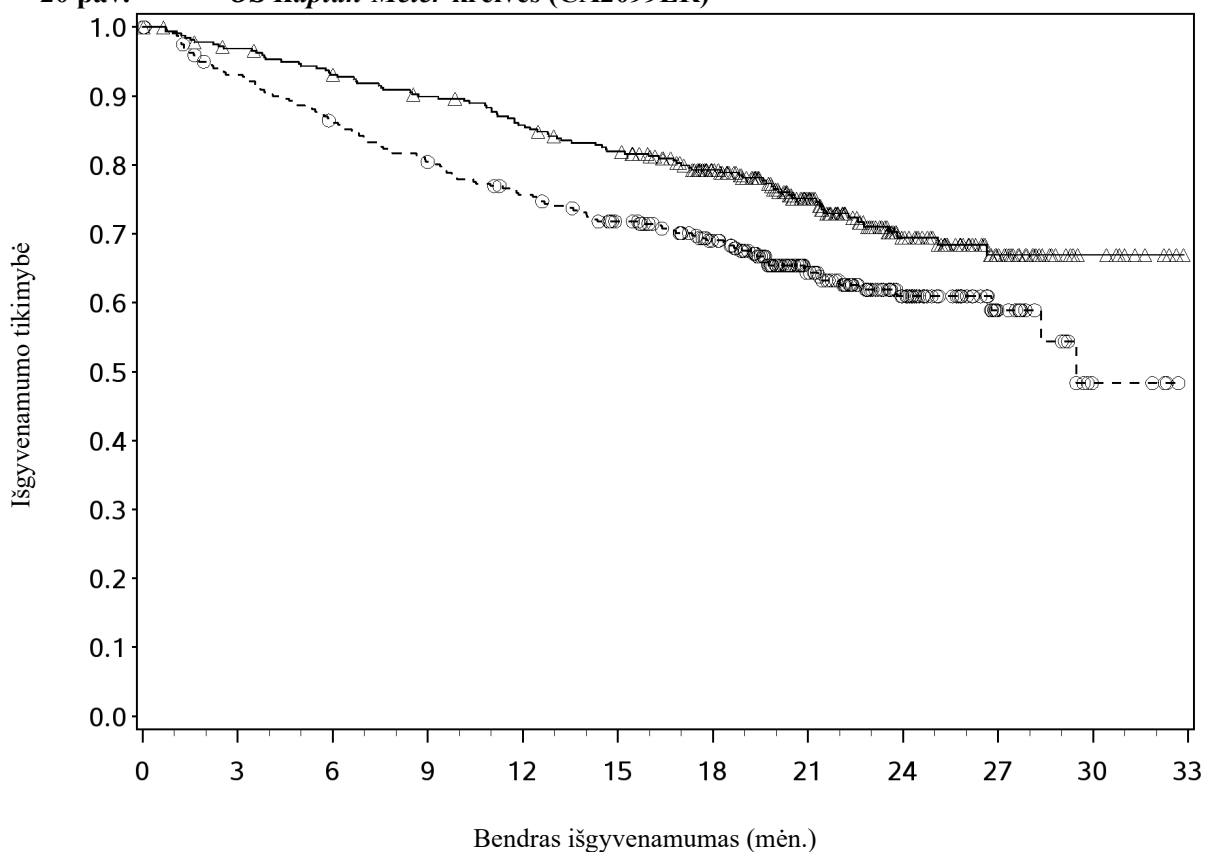
Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + kabozantinibas											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinibas											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumabas + kabozantinibas (175 iš 323 įvykių), mediana ir 95,0 % PI – 16,95 (12,58, 19,38)  
 ---○--- Sunitinibas (206 iš 328 įvykių), mediana ir 95,0 % PI – 8,31 (6,93, 9,69)



20 pav. OS Kaplan-Meier kreivės (CA2099ER)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + kabozantinibas											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinibas											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumabas + kabozantinibas (86 iš 323 įvykių), mediana ir 95 % PI NA.  
 ---○--- Sunitinibas (116 iš 328 įvykių), mediana ir 95 % PI – 29,47 (28,35, NA).

### Klasikinė Hodžkino limfoma

Nivolumabo 3 mg/kg saugumas ir veiksmingumas atsinaujinusios ar refraktorinės kHL monoterapijai po AKLT vertintas dviejuose daugiacentriuose atvirose vienos grupės tyrimuose (CA209205 ir CA209039).

CA209205 – tai 2 fazės atvirasis daugelio kohortų vienos grupės nivolumabo vartojimo kHL gydyti tyrimas. Jame dalyvauja 243 pacientai, kuriems atlikta AKLT: A kohortoje yra 63 pacientai (26 %), anksčiau nevartoję brentuksimabo vedotino, B kohortoje – 80 pacientų (33 %), vartojusių brentuksimabo vedotino po nepavykusios AKTL ir C kohortoje – 100 pacientų (41%), vartojusių brentuksimabo vedotiną prieš AKTL ir (arba) po jos, iš kurių 33 (14 %) vartojo brentuksimabo vedotiną tik prieš AKLT. Visiems pacientams taikyta nivolumabo monoterapija (po 3 mg/kg į veną per 60 min. kas 2 savaites). Naviko reakcija pirmą kartą įvertinta praėjus 9 savaitėms nuo gydymo pradžios ir toliau vertintas, kol liga pradės progresuoti arba iki gydymo pabaigos. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo NRVK nustatytas objektyvios reakcijos į gydymą dažnis. Tarp papildomų veiksmingumo vertinamųjų baigčių buvo reakcijos į gydymą trukmė, PFS ir OS.

CA209039 yra 1b fazės atvirasis daugelio centrų nivolumabo dozės didinimo ir daugelio jo dozių poveikio sergant atsinaujinusiais ar refraktoriniais piktybiniais kraujo navikais tyrimas; 23 iš jų įtrauktų pacientų sirgo kHL ir vartojo 3 mg/kg nivolumabo monoterapijai, 15 iš jų jau buvo taikytas paskutinės eilės gydymas brentuksimabu vedotinu po AKLT (panašiai kaip ir CA209205 tyrimo B kohortai). Navikų reakcija pirmą kartą įvertinta praėjus 4 savaitėms nuo gydymo pradžios ir toliau

vertinta, kol liga pradės progresuoti arba iki gydymo pabaigos. Veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo tyrėjo nustatytas objektyvios reakcijos į gydymą dažnis, retrospektyviai įvertintas NRVK, ir reakcijos į gydymą trukmė.

Paskui 80 pacientų, įtrauktų į CA209205 tyrimo B kohortą, ir 15 pacientų, dalyvavusių CA209039 tyrime po AKLT ir gydymo brentuksimabu vedotinu, duomenys buvo apibendrinti. Taip pat pateikiami papildomi tyrimo CA209205 C kohortos 100 pacientų, gydytų brentuksimabu prieš AKLT ir (arba) po jos, duomenys. Pradinės abiejų tyrimų ir kohortų pacientų savybės buvo panašios (žr. 28 lentelę toliau).

**28 lentelė. Pradinės CA209205 tyrimo B kohortos, C kohortos ir CA209039 tyrimo pacientų savybės**

	<b>CA209205 B kohorta ir CA209039 (n = 95)</b>	<b>CA209205 B kohorta<sup>a</sup> (n = 80)</b>	<b>CA209039 (n = 15)</b>	<b>CA209205 C kohorta<sup>b</sup> (n = 100)</b>
Amžiaus mediana metais (diapazonas)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19-69)
Lytis	61 (64 %) vyr. 34 (36 %) mot.	51 (64 %) M 29 (36 %) F	10 (67 %) M 5 (33 %) F	56 (56 %) vyr. 44 (44 %) mot.
ECOG būklė				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
Anksčiau taikytas $\geq 5$ eilių sisteminis gydymas	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Anksčiau gydyti spinduliais	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Ankstesnės AKLT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
$\geq 2$	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Laikotarpio nuo paskutinės AKLT iki pirmos tiriamojo vaistinio preparato dozės mediana metais (minimumas-maksimumas)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0)

<sup>a</sup> 18 iš 80 (22,5 %) CA209205 B kohortos pacientų iš pradžių turėjo B simptomų.

<sup>b</sup> 25 iš 100 (25 %) CA209205 C kohortos pacientų iš pradžių turėjo B simptomų.

Abiejų tyrimų metu nustatytą veiksmingumą vertino tas pats NRVK. Gauti duomenys pateikiami 29 lentelėje.

**29 lentelė. Veiksmingumo atsinaujinusia ar atsparia klasikine Hodžkino limfoma sergantiems pacientams duomenys**

	<b>CA209205 kohorta B<sup>a</sup> ir CA209039 (n = 95 / 12,0)</b>	<b>CA209205 B kohorta<sup>a</sup> (n = 80 / 12,0)</b>	<b>CA209039 (n = 15 / 12,0)</b>
<b>Pacientų skaičius (n) /minimali stebėjimo trukmė (mėn.)</b>			
<b>Objektyvus atsakas, n (%) (95 % PI)</b>	63 (66 %); (56, 76)	54 (68 %); (56, 78)	9 (60 %); (32, 84)
Pilnutinė remisija (CR), n (%) (95 % PI)	6 (6 %); (2, 13)	6 (8 %); (3, 16)	0 (0 %); (0, 22)
Dalinė remisija (PR), n (%) (95 % PI)	57 (60 %); (49, 70)	48 (60 %); (48, 71)	9 (60 %); (32, 84)
<b>Stabili liga, n (%)</b>	22 (23)	17 (21)	5 (33)
<b>Atsako trukmė (mėn.)<sup>b</sup></b>			
Mediana (95 % PI)	13,1 (9,5, NA)	13,1 (8,7, NA)	12,0 (1,8, NA)
Diapazonas	nuo 0,0 <sup>+</sup> iki 23,1 <sup>+</sup>	nuo 0,0 <sup>+</sup> iki 14,2 <sup>+</sup>	nuo 1,8 iki 23,1 <sup>+</sup>

	CA209205 kohorta B <sup>a</sup> ir CA209039	CA209205 B kohorta <sup>a</sup>	CA209039
<b>Pacientų skaičius (n) /minimali stebėjimo trukmė (mėn.)</b>	<b>(n = 95 / 12,0)</b>	<b>(n = 80 / 12,0)</b>	<b>(n = 15 / 12,0)</b>
<b>Laiko iki atsako mediana</b>			
Mėn. (diapazonas)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
<b>Stebėjimo trukmės mediana</b>			
Mėn. (diapazonas)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>			
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	57 (45, 68)	55 (41, 66)	69 (37, 88)

„+“ rodo cenzūruotus duomenis.

<sup>a</sup> Pateikiant paraišką stebėjimas dar buvo tęsiamas.

<sup>b</sup> Duomenys nestabilūs, nes B kohortos pacientų atsako trukmės duomenys buvo riboti dėl cenzūravimo.

NA – neapskaičiuojama

Atnaujinti veiksmingumo duomenys, gauti CA209205 tyrimo metu ilgiau stebėjus B kohortą (bent 68,7 mėn.) ir C kohortą (bent 61,9 mėn.), pateikiami toliau, 30 lentelėje.

**30 lentelė. Atnaujinti veiksmingumo pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia klasikine Hodžkino limfoma duomenys, gauti tyrimo CA209205 metu po ilgesnio stebėjimo**

	CA209205 B kohorta (n = 80 / 68,7)	CA209205 C kohorta (n = 100 / 61,9) <sup>a</sup>
<b>Pacientų skaičius (n) /minimali stebėjimo trukmė (mėn.)</b>		
<b>Objektyvus atsakas, n (%); (95 % PI)</b>	57 (71 %); (60, 81)	75 (75 %); (65, 83)
Pilnutinė remisija (CR), n (%); (95 % PI)	11 (14 %); (7, 23)	21 (21 %); (14, 30)
Dalinė remisija (PR), n (%); (95 % PI)	46 (58 %); (46, 69)	54 (54 %); (44, 64)
<b>Stabili liga, n (%)</b>	14 (18 %)	12 (12 %)
<b>Visų reagavusių į gydymą atsako trukmė (mėn.) <sup>b</sup></b>		
Mediana (95 % PI)	16,6 (9,3, 25,7)	18,2 (11,6, 30,9)
Diapazonas	0,0 <sup>+</sup> -71,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> -59,8 <sup>+</sup>
<b>Atsako (CR) trukmė (mėn.)</b>		
Mediana (95 % PI)	30,3 (2,4, NA)	26,4 (7,1, NA)
Diapazonas	0,7 <sup>+</sup> -50,0 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> - 55,7 <sup>+</sup>
<b>Atsako (PR) trukmė (mėn.)</b>		
Mediana (95 % PI)	10,6 (7,5, 25,3)	14,7 (9,4, 30,4)
Diapazonas	0,0 <sup>+</sup> -67,9 <sup>+</sup>	0,0 <sup>+</sup> -55,9 <sup>+</sup>
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8, 17,9)
<b>Stebėjimo trukmės mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4-70,4)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Mediana (95 % PI)	14,8 (11,0, 19,8)	15,1 (11,1, 19,1)
Dažnis (95 % PI po 12 mėn.)	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Dažnis (95 % PI po 24 mėn.)	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Dažnis (95 % PI po 60 mėn.)	16 (6, 29)	15 (6, 28)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Mediana	Nepasiekta	Nepasiekta
Dažnis (95 % PI po 12 mėn.)	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Dažnis (95 % PI po 24 mėn.)	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Dažnis (95 % PI po 60 mėn.)	72 (60, 81)	67 (56, 75)

„+“ rodo cenzūruotus duomenis.

<sup>a</sup> C kohortos pacientų (n = 33), vartojusių brentuksimabo vedotiną tik prieš AKLT, ORR buvo 73 % (95 % PI – nuo 55 iki 87), CR – 21 % (95 % PI – nuo 9 iki 39), PR – 52 % (95 % PI – nuo 34 iki 69). Atsako trukmės mediana buvo 13,5 mėn. (95 % PI – nuo 9,4 iki 30,9).

<sup>b</sup> Apskaičiuota pacientams, pasiekusiems CR arba PR.

NA – neapskaičiuojama

Iš pradžių B simptomų turėjo 22 % (53 iš 243) CA209205 tyrime dalyvavusių pacientų. Nivolumabas sukėlė greitą B simptomų išnykimą 88,7 % (47 iš 53) pacientų, laikotarpio iki jų išnykimo mediana buvo 1,9 mėn.

CA209205 tyrimo B kohortos 80 pacientų duomenų *post-hoc* analizė parodė, kad 37 anksčiau nereagavo į gydymą brentuksimabu vedotinu. Nivolumabo sukulto objektyvios reakcijos į gydymą dažnis šiems pacientams buvo 62,2 % (23/37). Atsako trukmės mediana buvo 25,6 mėn. (diapazonas – nuo 10,6 mėn. iki 56,5 mėn.).

### *Plokščialąstelinis galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžys*

Nivolumabo 3 mg/kg dozės saugumas ir veiksmingumas metastazavusio ar atsinaujinusio GKPLV monoterapijai vertintas 3 fazės randomizuoto atviro tyrimo CA209141 metu. Jame dalyvavo histologijos būdu patvirtintu atsinaujinusi arba metastazavusi III ar IV stadijos GKPLV (burnos ertmės, ryklės, gerklų) sirgę lokaliais būdais (operacija arba spinduliais su chemoterapija arba be jos) neišgydomi 18 metų ir vyresni pacientai, kurių liga progresavo gydymo platinos deriniais metu arba per 6 mėn. po jo, o funkcinės būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Ankstesnis gydymas platinos pagrindu buvo adjuvantinis, neoadjuvantinis arba pagrindinis, gydytas vėžys buvo atsinaujinęs arba metastazavęs. Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 raiškos ir infekavimo žmogaus papilomos virusu (HPV). Į šį tyrimą neįtraukta pacientų, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ar kitomis ligomis, dėl kurių reikėjo slopinti imunitetą, atsinaujinusia ar metastazavusia nosiaryklės karcinoma, nežinomos pradinės histologinės struktūros plokščialąsteline karcinoma, seilių liaukų ar neplokščialąstelinės struktūros vėžiu (pvz., gleivinės melanoma) arba turėję aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose. Pacientus, turėjusius gydytų metastazių smegenyse, leista įtraukti į tyrimą, jeigu jų neurologinė būklė likus bent 2 sav. iki įtraukimo buvo tokia kaip iš pradžių, ir jie nevaržo kortikosteroidų arba vartojo nuolatinę ar mažinamą dozę, atitinkančią < 10 mg prednizono per parą.

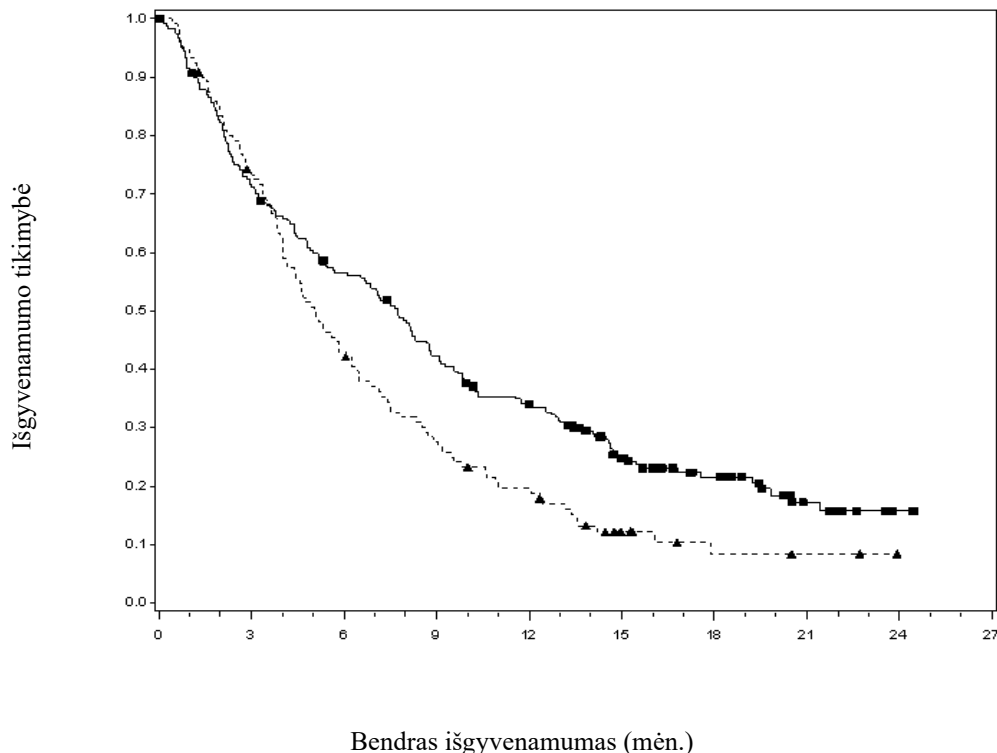
Iš viso 361 pacientas buvo randomizuotas leisti 3 mg/kg nivolumabo į veną (n = 240) per 60 min. kas 2 sav. arba (tyrėjo pasirinkimu) 400 mg/m<sup>2</sup> cetuksimabo įsotinimo dozę ir paskui po 250 mg/m<sup>2</sup> (n = 15) kas savaitę arba 40-60 mg/m<sup>2</sup> metotreksato kas savaitę (n = 52) arba 30-40 mg/m<sup>2</sup> docetakselio kas savaitę (n = 54). Randomizacija buvo stratifikuota pagal ankstesnį cetuksimabo vartojimą. Gydymas tęstas tol, kol jis buvo kliniškai naudingas ir toleruojamas. Navikas vertintas pagal 1.1 versijos RECIST kriterijus 9 sav. po randomizacijos ir paskui kas 6 sav. Tyrėjui nustačius ligos progresavimą pagal RECIST 1.1 versijos kriterijus, gydymą nivolumabu buvo leidžiama tęsti, jei, tyrėjo nuomone, buvo klinikinė nauda ir pacientas toleravo tiriamąjį vaistinį preparatą. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS, pagrindinės antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys – PFS ir ORR (tyrėjo vertinimu). Papildomai atliktos iš anksto numatytų grupių analizės veiksmingumui įvertinti pagal naviko PD-L1 raišką (numatytos jos ribos buvo 1 %, 5 % ir 10 %).

Iš anksto numatyta veiksmingumo analizei pagal naviko PD-L1 raišką prieš pradedant tyrimą (iki randomizacijos) buvo imami navikinio aidinio mėginiai. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx metodu.

Pradinės abiejų grupių pacientų savybės buvo iš esmės panašios. Amžiaus mediana buvo 60 metų (diapazonas – 28-83 metai), 31 % buvo 65 metų ir vyresni, 5 % – 75 metų ir vyresni, 83 % – vyrai, 83 % – baltaodžiai. Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG kriterijus buvo 0 balų (20 % tiriamųjų) arba 1 balas (78 % tiriamųjų), 77 % įtraukiant į tyrimą arba anksčiau rūkė, 90 % sirgo IV stadijos liga, 66 % turėjo bent 2 navikinius žindinius, 45 % iki tol buvo taikytas vienos eilės, 34 % – 2 eilių ir 20 % – 3 ar daugiau eilių sisteminis gydymas, 25 % buvo HPV-16 teigiami.

Šis tyrimas, kurio metu pacientai stebėti bent 11,4 mėn., parodė statistikai reikšmingai pailgėjusį į nivolumabo grupę (palyginus su tyrėjo parinkto gydymo) randomizuotų pacientų OS. OS Kaplan-Meier kreivės pateikiamos 21 pav., veiksmingumo duomenys – 31 lentelėje.

21 pav. OS Kaplan-Meier kreivės (CA209141)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas	240	169	132	98	76	45	27	12	3
Tyrėjo parinktas gydymas	121	88	51	32	22	9	4	3	0

- Nivolumabas 3 mg/kg (įvykis užfiksuotas 184 iš 240 tiriamųjų), mediana – 7,72 (95 % PI – 5,68; 8,77).
- ▲--- Tyrėjo parinktas gydymas (įvykis užfiksuotas 105 iš 121 tiriamojo), mediana – 5,06 (95 % PI – 4,04; 6,24)

31 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209141)

	Nivolumabas (n = 240)	Tyrėjo parinktas gydymas (n = 121)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejai	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Rizikos santykis <sup>a</sup>		0,71
(95 % PI)		(0,55; 0,90)
P reikšmė <sup>b</sup>		0,0048
Mediana (95 % PI) (mėn.)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Dažnis (95 % PI) po 18 mėn.	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	Nivolumabas (n = 240)	Tyrėjo parinktas gydymas (n = 121)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Atvejai	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Rizikos santykis		0,87
95 % PI		(0,69; 1,11)
P reikšmė		0,2597
Mediana (95 % PI) (mėn.)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas <sup>c</sup></b>		
(95 % PI)	32 (13,3 %) (9,3; 18,3)	7 (5,8 %) (2,4; 11,6)
Šansų santykis (95 % PI)		2,49 (1,07; 5,82)
Visiškas atsakas (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Dalinis atsakas (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabili liga (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
<b>Atsako trukmės mediana</b>		
Mėn. (diapazonas)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

<sup>a</sup> Gauta naudojant stratifikuotą proporcingos rizikos modelį.

<sup>b</sup> P reikšmė apskaičiuota atlikus logaritminio rango testą, stratifikuotą pagal ankstesnį cetuksimabo vartojimą. Atitinkamas O'Brien-Fleming veiksmingumo ribinis reikšmingumo lygmuo yra 0,0227.

<sup>c</sup> Iš nivolumabo grupės pacientų, kurių naviko PD-L1 raiška buvo < 1 %, dviem pasireiškė CR ir septyniems – PR.

Naviko PD-L1 raiška kiekybiškai įvertinta 67 % nivolumabo ir 82 % tyrėjo parinkto gydymo grupės pacientų. Abejų (nivolumabo ir tyrėjo parinkto gydymo) grupių navikų PD-L1 raiškos lygmuo buvo subalansuotas pagal kiekvieną jos lygmenį:  $\geq 1$  % turėjo atitinkamai 55 % ir 62 %,  $\geq 5$  % – 34 % ir 43 %, o  $\geq 10$  % – 27 % ir 34 % tiriamųjų.

Nivolumabo grupės pacientų išgyvenamumo pailgėjimo tikimybė buvo didesnė negu tyrėjo parinkto gydymo grupės visiems iš anksto numatytiems navikų PD-L1 raiškos lygiams. Palankaus poveikio OS dydis buvo nuoseklus esant  $\geq 1$  %,  $\geq 5$  % ir  $\geq 10$  % naviko PD-L1 raiškos lygmenims (žr. 32 lentelę).

**32 lentelė. OS pagal naviko PD-L1 raišką (CA209141)**

PD-L1 raiška	Nivolumabas	Tyrėjo parinktas gydymas	
OS pagal naviko PD-L1 raišką			
	Atvejų skaičius (pacientų skaičius)		Nestratifikuotas rizikos santykis (95 % PI)
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1$ %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5$ %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10$ %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

Atlikta žvalgomoji *post-hoc* analizė nevaliduotu metodu siekiant palyginti nivolumabo ir tyrėjo parinkto gydymo poveikį pagal naviko ląstelių PD-L1 raišką ir su naviku susijusių imuninių ląstelių (angl. *tumour associated immune cell*, TAIC) PD-L1 raišką. Ši analizė parodė ne vien naviko ląstelių PD-L1 raiškos, bet ir TAIC PD-L1 raiškos ryšį su nivolumabo nauda, palyginti su tyrėjo parinktu gydymu (žr. 33 lentelę). Vis tik dėl mažo pacientų skaičiaus pogrupiuose ir žvalgomojo analizės pobūdžio tvirtų išvadų iš šių duomenų daryti negalima.

**33 lentelė. Veiksmingumas pagal naviko ląstelių ir TAIC PD-L1 raišką (CA209141)**

	OS mediana <sup>a</sup> (mėn.)		PFS mediana <sup>a</sup> (mėn.)		ORR ( %)	
	HR <sup>b</sup> (95 % PI)		HR <sup>b</sup> (95 % PI)		HR <sup>b</sup> (95 % PI)	
	Nivolumabas	Tyrėjo parinktas gydymas	Nivolumabas	Tyrėjo parinktas gydymas	Nivolumabas	Tyrėjo parinktas gydymas
<b>PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC gausūs<sup>d</sup></b> (nivolumabas – 61, tyrėjo parinktas gydymas – 47)	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)
<b>PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1+ TAIC reti<sup>d</sup></b> (nivolumabas – 27, tyrėjo parinktas gydymas – 14)	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)
<b>PD-L1 &lt; 1 %, PD-L1+ TAIC gausūs<sup>d</sup></b> (nivolumabas – 43, tyrėjo parinktas gydymas – 25)	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)
<b>PD-L1 &lt; 1 %, PD-L1+ TAIC reti<sup>d</sup></b> (nivolumabas – 27, tyrėjo parinktas gydymas – 10)	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)

<sup>a</sup> OS ir PFS buvo vertinami *Kaplan-Meier* metodu.

<sup>b</sup> Kiekvieno pogrupio rizikos santykis apskaičiuotas naudojant *Cox* proporcingos rizikos modelį, kurio vienintelis kintamasis buvo gydymas.

<sup>c</sup> ORR pasikliautiniai intervalai apskaičiuoti *Clopper-Pearson* metodu.

<sup>d</sup> PD-L1+ TAIC naviko mikroaplinkoje buvo ištirti kiekybiškai ir remiantis patologo vertinimu apibūdinti kaip „daug“, „vidutiniškai“ arba „reti“. „Daug“ ir „vidutiniškai“ grupės buvo sujungtos į „gausūs“.

Pacientai, kurių pirminis vėžys, tyrėjo nuomone, buvo burnos ertmės ar ryklės, buvo ištirti dėl HPV p16 imunohistochemijos (IHC) metodu. Pailgėjęs OS nustatytas nepriklausomai nuo HPV būklės (HPV teigiamų HR = 0,63; 95 % PI: 0,38, 1,04, HPV neigiamų HR = 0,64; 95 % PI: 0,40, 1,03, nežinomo HPV – HR = 0,78, 95 % PI – 0,55, 1,10).

Baigtys pacientų vertinimu (angl. *patient-reported outcomes*, PROs) nagrinėtos naudojant EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 ir 3 lygių EQ-5D klausimynus. 15 savaičių trukusio stebėjimo laikotarpiu nivolumabą vartoję pacientai turėjo stabilias PROs, o gavusių tyrėjo parinktą gydymą veikla (pvz., fizinė, darbinė, socialinė), sveikatos būklė bei simptomai (pvz., nuovargis, dusulys, apetito stoka, skausmas, sensoriniai sutrikimai, socialinio kontakto problemos) reikšmingai pablogėjo. Vis dėlto šio tyrimo dizainas buvo atviras, todėl PROs duomenis reikia vertinti atsargiai.

## Urotelio karcinoma

### Išplitusios urotelio karcinomos gydymas

#### Atviras 2 fazės tyrimas (CA209275)

Nivolumabo 3 mg/kg monoterapijos saugumas ir veiksmingumas lokaliai progresavusia ar metastazavusia urotelio karcinoma sergantiems pacientams vertintas 2 fazės daugelyje centrų atlikto atviro vienos grupės tyrimo CA209275 metu.

Šiame tyrime dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai, sirgę progresavusia ar metastazavusia urotelio karcinoma, progresavusia taikant chemoterapiją, kurios schemoje buvo platinos preparatas, ar po jos arba per 12 mėn. po neoadjuvantinės arba adjuvantinės chemoterapijos, kurios schemoje buvo platinos preparatas. Įtraukti pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 arba 1 balu, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, turėjusių aktyvių metastazių smegenyse arba jų minkštuosiuose dangaluose, sergančių autoimuninėmis ligomis ir esant būklėms, dėl kurių reikėjo sisteminio imuniteto slopinimo. Taip pat neįtraukta metastazių kepenyse turėjusių pacientų, kuriems iki tol taikyta daugiau kaip 2 eilių chemoterapija.

Iš viso 270 pacientų, kuriems leista 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 min. kas 2 sav., buvo stebimi bent 8,3 mėn. ir tiko saugumui vertinti. Gydymas tęstas tol, kol buvo klinikinė nauda, arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko vertinimai pradėti praėjus 8 sav. nuo gydymo pradžios, vėliau kartoti kas 8 sav. iki 48 sav. ir paskui kas 12 sav., kol liga pradės progresuoti ir kol gydymas bus nutrauktas (vėlesnio iš šių dviejų įvykių). Baigus gydymą dėl kitos negu naviko progresavimas priežasties, jo vertinimai buvo tęsiami. Toliau gydyti nepaisant tyrėjo nustatyto pradinio ligos progresavimo pagal 1.1 versijos RECIST kriterijus buvo leidžiama tuomet, kai buvo klinikinė nauda, nebuvo greito ligos progresavimo, ir, tyrėjo nuomone, pacientas toleravo tiriamąjį vaistinį preparatą. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo BICR (koduota nepriklausoma centrine peržiūra (angl. *blinded independent central review*)) nustatytas ORR, papildomos – atsako trukmė, PFS ir OS.

Pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai (diapazonas – nuo 38 iki 90), 55 % buvo 65 metų ar vyresni ir 14 % – 75 metų ar vyresni. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (86 %) ir vyrai (78 %). Jų pradinė būklė pagal ECOG kriterijus įvertinta 0 (54 %) arba 1 (46 %).

#### **34 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209275)<sup>a</sup>**

	<b>Nivolumabas (n = 270)</b>
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas</b>	54 (20,0 %)
(95 % PI)	(15,4, 25,3)
Visiškas atsakas (CR)	8 (3,0 %)
Dalinis atsakas (PR)	46 (17,0 %)
Stabili liga (SD)	60 (22,2 %)
<b>Atsako trukmės mediana<sup>b</sup></b>	
Mėn. (diapazonas)	10,4 (1,9 <sup>+</sup> -12,0 <sup>+</sup> )
<b>Laikotarpio iki atsako mediana</b>	
Mėn. (diapazonas)	1,9 (1,6, 7,2)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>	
Atvejai (%)	216 (80 %)
Mediana (95 % PI), mėn.	2,0 (1,9, 2,6)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	26,1 (20,9, 31,5)
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>c</sup></b>	
Atvejai (%)	154 (57 %)
Mediana (95 % PI), mėn.	8,6 (6,05, 11,27)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	41,0 (34,8, 47,1)



	<b>Nivolumabas (n = 270)</b>	
	<b>Naviko PD-L1 raiška</b>	
	<b>&lt; 1 %</b>	<b>≥ 1 %</b>
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas (95 % PI)</b>	16 % (10,3, 22,7) n = 146	25 % (17,7, 33,6) n = 124
<b>Atsako trukmės mediana Mėn. (diapazonas)</b>	10,4 (3,7, 12,0 <sup>+</sup> )	nepasiekta (1,9 <sup>+</sup> , 12,0 <sup>+</sup> )
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>		
Mediana (95 % PI), mėn.	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Mediana (95 % PI), mėn.	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, NA)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

„+“ rodo cenzūruotus duomenis.

<sup>a</sup> stebėjimo trukmės mediana – 11,5 mėn.

<sup>b</sup> Duomenys nestabilūs dėl ribotos atsako trukmės.

<sup>c</sup> Įskaitant 4 su vaistiniu preparatu susijusias mirtis: po vieną dėl pneumonito, ūminio kvėpavimo nepakankamumo, kvėpavimo nepakankamumo bei kardiovaskulinio nepakankamumo.

NA – neapskaičiuojama

*Post-hoc* atliktų žvalgomųjų analizių duomenimis, įtakos klinikiškiems rezultatams galėjo turėti maža (pvz., < 1 %) arba nesama navikų PD-L1 raiška bei kitos pacientų savybės (pvz., metastazės kepenyse ar vidaus organuose, pradinė hemoglobino koncentracija < 10 g/dl ir 1 balu įvertinta būklė pagal ECOG).

#### Atviras 1/2 fazės tyrimas (CA209032)

CA209032 buvo atviras 1/2 fazės daugelio kohortų tyrimas. Jame buvo 78 pacientų kohorta (18 į ją įtrauktų tiriamųjų taikytas planinis kryžminis gydymas nivolumabo 3 mg/kg deriniu su 1 mg/kg ipilimumabo), kurios įtraukimo kriterijai buvo panašūs kaip tyrimo CA209275 metu taikant urotelio karcinomos monoterapiją 3 mg/kg nivolumabo. Po bent 9 mėn. trukusio stebėjimo tyrėjų patvirtinto ORR dažnis buvo 24,4 % (95 % PI – 15,3, 35,4). Atsako trukmės mediana nepasiekta (diapazonas – 4,4-16,6<sup>+</sup> mėn.). OS mediana buvo 9,7 mėn. (95 % PI – 7,26, 16,16), apskaičiuotas OS dažnis po 6 mėn. – 69,2 % (PI – 57,7, 78,2), po 12 mėn. – 45,6 % (PI – 34,2, 56,3).

#### Urotelio karcinomos adjuvantinis gydymas

##### Randomizuotas 3 fazės adjuvantinio gydymo nivolumabu ir placebo tyrimas (CA209274)

Nivolumabo monoterapijos saugumas ir veiksmingumas urotelio karcinomos adjuvantiniam gydymui buvo įvertintas 3 fazės daugiacentrio, randomizuoto, placebo kontroliuoto, dvigubai koduoto tyrimo (CA209274) metu. Tyrime dalyvavo pacientai (18 metų ir vyresni), kuriems buvo atlikta radikali urotelio karcinomos su invazija į raumenis (MIUC), kilusios iš šlapimo pūslės arba viršutinių šlapimo takų (inkstų geldelių arba šlapimtakių), rezekcija ir kuriems buvo didelė atsinaujinimo rizika. Didelę riziką apibrėžiantys MIUC patloginės stadijos kriterijai buvo ypT2-ypT4a arba ypN<sup>+</sup> tiems suaugusiems pacientams, kuriems buvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija cisplatina, bei pT3-pT4a arba pN<sup>+</sup> tiems, kuriems nebuvo taikyta neoadjuvantinė chemoterapija cisplatina ir kurie neatitiko adjuvantinės chemoterapijos cisplatina reikalavimų arba jos atsisakė. Tyrime dalyvavo pacientai nepriklausomai nuo PD-L1 būklės. Jų funkcinė būklė pagal ECOG buvo įvertinta 0 arba 1 balu (2 balai buvo leidžiami pacientams, kurie neatitiko neoadjuvantinės cisplatinos chemoterapijos reikalavimų). PD-L1 raiška naviko ląstelėse buvo nustatoma naudojant PD-L1 IHC 28 8 pharmDx mėginį. Į tyrimą neįtraukta pacientų, kurie sirgo aktyviomis, žinomomis ar įtariamomis autoimuninėmis ligomis arba per 28 dienas iki pirmojo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo buvo gydyti taikant bet kokią chemoterapiją, spindulinę terapiją, biologiniais vaistiniais preparatais nuo vėžio, vaistiniais preparatais į šlapimo pūslę arba tiriamaisiais vaistiniais preparatais.

Buvo randomizuoti 709 pacientai, kuriems kas 2 savaites buvo skiriama 240 mg nivolumabo (n = 353) arba placebo (n = 356), kol liga atsinaujins arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis, bet ne ilgiau kaip 1 metus. Iš jų 282 pacientų (140 nivolumabo ir 142 – placebo grupės) naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ . Randomizacija buvo stratifikuota pagal navikinių darinių būklę (N+ ir N0/x su  $< 10$  pašalintų darinių ar N0 su  $\geq 10$  pašalintų darinių), naviko ląstelių PD-L1 raišką ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  ar nenustatyta) ir neoadjuvantinės chemoterapijos cisplatina taikymą. Naviko vizualizacija turėjo būti atliekama kas 12 savaitių nuo pirmosios dozės iki 96 savaitės, paskui kas 16 savaitių nuo 96 iki 160 savaitės ir galiausiai kas 24 savaites iki recidyvo už urotelio trakto ribų arba gydymo nutraukimo (priklausomai nuo to, kas įvyko vėliau) iki 5 metų. Pirminės (pagrindinės) veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo visų randomizuotų pacientų išgyvenamumas be ligos (DFS) ir randomizuotų pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$ , DFS. DFS apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo dokumentais patvirtinto recidyvo, kurį nustatė tyrėjas (lokaliai urotelio trakte, lokaliai už urotelio trakto ribų ar tolimojo recidyvo) arba mirties dėl bet kokios priežasties (ankstesnio iš šių įvykių). Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas (OS).

Pradinės savybės visose gydymo grupėse buvo iš esmės panašios. Pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ , amžiaus mediana buvo 66 metai (diapazonas – 34-92), 76 % buvo vyrai ir 76 % - baltaodžiai. 82 % sirgo šlapimo pūslės vėžiu su invazija į raumenis (MIBC), 18 % - viršutinių šlapimo takų (inkstų geldelių ar šlapimtakų) urotelio karcinoma (UTUC), 42 % pacientų prieš tai taikytas neoadjuvantinis gydymas cisplatina, 45 % pacientų atliekant radikalią rezekciją metu buvo N+, funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 (61 %), 1 (37 %) arba 2 (2 %) balais, 7 % pacientų hemoglobino koncentracija buvo  $< 10$  g/dl.

Atlikus pradinę iš anksto nustatytą tarpinę analizę pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (nivolumabo grupės pacientų minimalus stebėjimo laikotarpis buvo 6,3 mėn., stebėjimo laikotarpio mediana – 22,1 mėn.), nustatytas statistiškai reikšmingai pailgėjęs DFS nivolumabo grupės pacientams (palyginus su placebo grupe). Tyrėjo parinkta DFS mediana nivolumabo grupės pacientams nepasiekta (95 % PI: 21,19, nepasiekta), placebo grupės pacientams ji buvo 8,41 mėn. (95 % PI: 5,59, 21,19); HR buvo 0,55 (98,72 % PI: 0,35, 0,85),  $p = 0,0005$ . Pradinė DFS analizė buvo cenzūruojama dėl naujo vėžio gydymo. Dėl naujo vėžio gydymo cenzūruoti DFS duomenys atitiko necenzūruotus.

Atnaujinta aprašomoji DFS analizė pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (nivolumabo grupės pacientų minimalus stebėjimo laikotarpis 11,4 mėn., jo mediana – 25,5 mėn.), patvirtino DFS pailgėjimą.

Šios atnaujintos aprašomosios analizės veiksmingumo duomenys pateikiami 35 lentelėje ir 22 pav.

**35 lentelė. Veiksmingumo duomenys pacientams, kurių naviko ląstelėse PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (CA209274)**

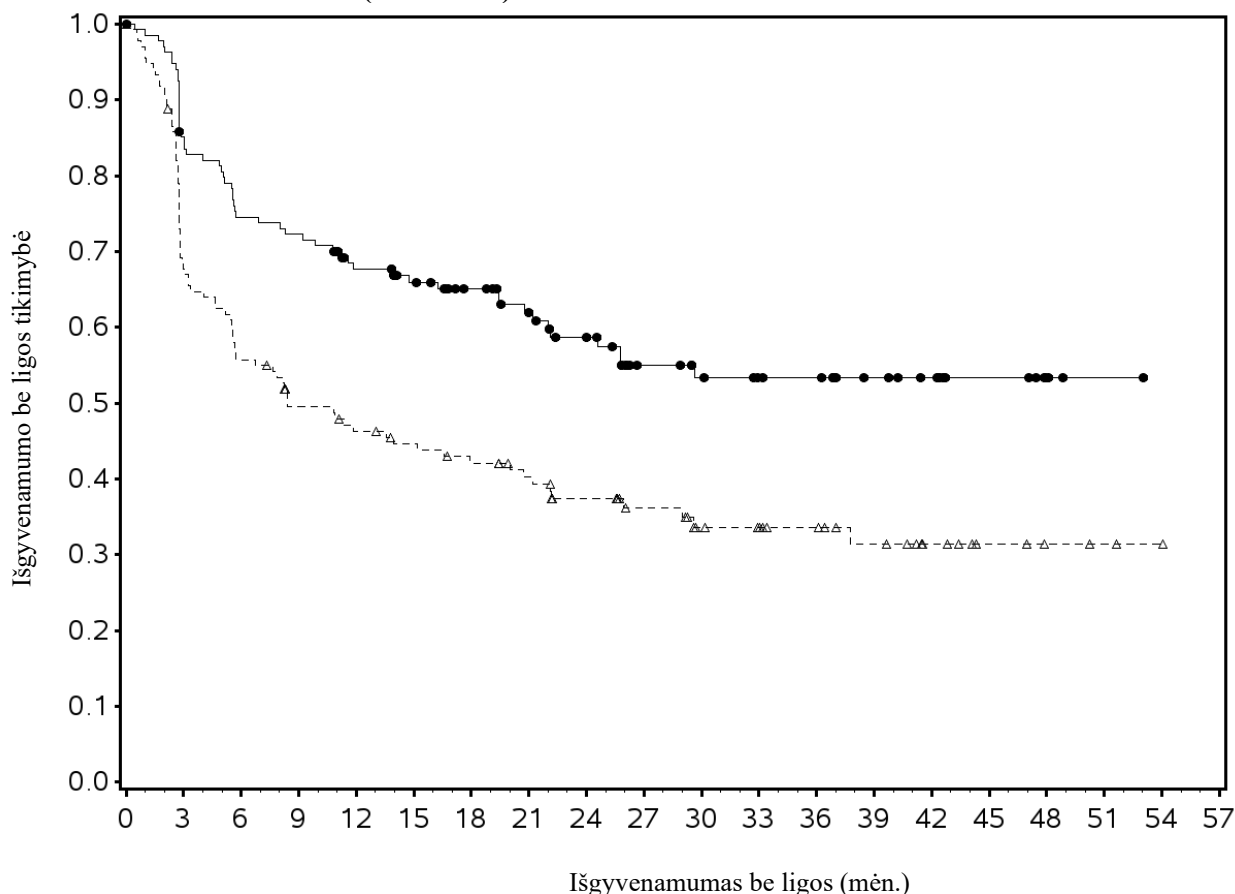
	Nivolumabas (n = 140)	Placebas (n = 142)
<b>Išgyvenamumas be ligos</b>	Bent 11,4 mėn. stebėjimas	
Atvejai (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>a</sup>	0,53 (0,38, 0,75)	
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>b</sup>	NP (22,11, NA)	8,41 (5,59, 20,04)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

NP – nepasiekta, NA - neapskaičiuojama.

<sup>a</sup> Stratifikuotas Cox proporcingos rizikos modelis. Rizikos santykis palyginus nivolumabo ir placebo grupes.

<sup>b</sup> Remiantis Kaplan-Meier įverčiais.

22 pav. **Kaplan-Meier DFS kreivės pacientams, kuriems PD-L1 raiška naviko ląstelėse buvo  $\geq 1\%$  (CA209274)**



Tiriamųjų su rizika skaičius

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Placebas	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumabas	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebas (85 iš 142 atvejų), mediana ir 95 % PI: 8,41 (5,59, 20,04)

—■— Nivolumabas (56 iš 140 atvejų), mediana ir 95 % PI: N.A. (22,11, N.A.)

Mažiausias stebėjimo laikotarpis - 11,4 mėn.

Atlikta iš anksto numatytų pogrupių žvalgomoji aprašomoji analizė pagal ankstesnį neoadjuvantinį gydymą cisplatina.

Pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  ir kuriems prieš tai taikytas neoadjuvantinis gydymas cisplatina, pogrupyje ( $n = 118$ ) DFS HR buvo 0,37 (95 % PI: 0,22, 0,64). DFS mediana nivolumabo grupėje nebuvo pasiekta, o placebo grupėje ji buvo 8,41 mėn. Pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  ir kuriems prieš tai netaikytas neoadjuvantinis gydymas cisplatina, pogrupyje ( $n = 164$ ) DFS HR buvo 0,69 (95 % PI: 0,44, 1,08). DFS mediana nivolumabo ir placebo grupėse atitinkamai buvo 29,67 ir 11,37 mėn.

#### *dMMR ar MSI-H storosios ir tiesiosios žarnos vėžys*

Nivolumabo 3 mg/kg derinio su ipilimumabu 1 mg/kg saugumas ir veiksmingumas metastazavusiam dMMR / MSI-H STŽV gydyti vertintas 2 fazės daugelyje centrų atlikto atviros vienos grupės tyrimo CA209142 metu.

Šiame tyrime dalyvavo 18 metų ir vyresni pacientai vietoje nustatčius dMMR ar MSI-H būklę, jeigu liga progresavo gydant fluoropirimidinu ir oksaliplatinu ar irinotekanu arba po šio gydymo, arba jei pasireiškė tokio gydymo netoleravimas. Jeigu paskutinis iki tol taikytas gydymas buvo adjuvantinė chemoterapija, tai liga turėjo būti progresavusi jos metu arba per 6 mėn. po jos. Įtraukti pacientai,

kurių funkcinė būklė pagal *ECOG* įvertinta 0 arba 1 balu, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 būklės. Neįtraukta pacientų, turėjusių aktyvių metastazių galvos smegenyse, sirgusių autoimuninėmis ligomis ar ligomis, dėl kurių reikėjo gydymo sisteminio poveikio imunosupresantais.

Iš viso 119 pacientų vartojo 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 min. ir 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 90 min. kas 3 savaites (4 dozes), o paskui vien 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites. Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol buvo palankus klinikinis poveikis arba kol pacientas nustodavo jį toleruoti. Naviko būklė vertinta pagal RECIST 1.1 versiją kas 6 savaites pirmąsias 24 savaites ir kas 12 savaičių vėliau. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjų nustatytas ORR. Antrinės vertinamosios baigtys buvo BICR nustatytas ORR ir atvejų, kai buvo pasiekta ligos kontrolė, dalis. Į ORR analizę įtraukta atsako trukmė ir laikas iki jo pasireiškimo. Žvalgomieji baigčių rodikliai buvo PFS ir OS.

Amžiaus mediana buvo 58 metai (diapazonas – nuo 21 iki 88), 32 % tirtų pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 9 % – 75 metų ir vyresni, 59 % – vyrai, 92 % – baltaodžiai. 45 % tiriamųjų pradinė būklė pagal *ECOG* įvertinta 0, ir 55 % – 1; 25 % pacientų turėjo BRAF mutacijų, 37 % – KRAS mutacijų ir 12 % mutacijų būklė buvo nežinoma. 109 iš 119 gydytų pacientų anksčiau taikyta metastazavusio vėžio chemoterapija fluoropirimidino pagrindu ir 9 – adjuvantinė. 118 iš 119 pacientų (99 %) prieš įtraukiant į tyrimą buvo vartoję fluorouracilą, 111 (93 %) – oksaliplatiną, 87 (73 %) – irinotekaną; 82 pacientai (69 %) – fluoropirimidiną, oksaliplatiną ir irinotekaną. 23 %, 36 %, 24 % ir 16 % pacientų anksčiau taikyti atitinkamai 1, 2, 3 ar 4 ir daugiau gydymai, o 29 % pacientų buvo vartoję EAFR inhibitorių.

Veiksmingumo duomenys (minimali stebėjimo trukmė – 46,9 mėn.; stebėjimo trukmės mediana – 51,1 mėn.) pateikiami 36 lentelėje.

**36 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209142 tyrimas)\***

	Nivolumabas + ipilimumabas (n = 119)
<b>Patvirtintas objektyvus atsakas, n (%)</b>	77 (64,7)
(95 % PI)	(55,4, 73,2)
Pilnas atsakas (CR), n (%)	15 (12,6)
Visiškas atsakas (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabili liga (SD), n (%)	25 (21,0)
<b>Atsako trukmės</b>	
Mediana (diapazonas), mėn.	NP (1,4, 58,0+)
<b>Atsako trukmės mediana</b>	
Mėn. (diapazonas)	2,8 (1,1, 37,1)

\* tyrėjo vertinimu.

„+“ rodo koreguotus duomenis.

NP – nepasiekta.

BICR nustatytas ORR buvo 61,3 % (95 % PI – 52,0, 70,1). Jį sudarė CR 20,2 % pacientų (95 % PI – 13,4, 28,5) ir PR 41,2 % pacientų (95 % PI – 32,2, 50,6); stabili liga užfiksuota 22,7 % pacientų. BICR vertinimų duomenys iš esmės atitiko tyrėjų. Patvirtintas atsakas pasireiškė nepriklausomai nuo BRAF ir KRAS mutacijų būklės ir naviko PD-L1 raiškos lygmens.

11 iš 119 pacientų (92 %) buvo 75 metų ir vyresni. 75 metų ir vyresniems pacientams tyrėjų nustatytas ORR buvo 45,5 % (95 % PI – 16,7, 76,6).

#### *Stemplės plokščiųjų ląstelių karcinoma*

#### *Randomizuotas 3 fazės nivolumabo monoterapijos anksčiau gydytiems pacientams tyrimas (ONO-4538-24/ CA209473)*

Nivolumabo 240 mg saugumas ir veiksmingumas neoperuotinos, pažengusios, atsinaujinusios arba metastazavusios stemplės plokščiųjų ląstelių karcinomos (SPLK) monoterapijai vertintas 3 fazės randomizuoto aktyviai kontroliuojamo, atviro tyrimo ONO-4538-24/CA209473 metu. Į šį tyrimą

įtraukti suaugę (20 metų ir vyresni) pacientai po bent vienos neveiksmingos arba netoleruotos chemoterapijos derinio fluoropirimidino ir platinos pagrindu (nuo naviko PD-L1 raiškos lygio įtraukimas nepriklausė). Į šį tyrimą neįtraukta pacientų po neveiksmingo arba netoleruoto gydymo taksanais, esant simptominių arba reikalavusių gydymo metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėms ligoms ar būklėmis, dėl kurių teko vartoti sisteminio poveikio imunosupresantų, arba esant aiškiai naviko invazijai į organus šalia stemplės (pvz., aortą arba kvėpavimo takus).

Iš viso 419 pacientų randomizuota santykiu 1:1 leisti 240 mg nivolumabo į veną per 30 min. kas 2 savaites (n = 210) arba tyrėjo parinktai chemoterapijai taksano pagrindu, t.y. 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselio į veną kas 3 savaites (n = 65) arba 100 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio į veną 1 kartą per savaitę (n = 144) 6 savaites su 1 savaitės pertrauka po to. Randomizacija buvo stratifikuota pagal geografinį regioną (Japonija arba visas pasaulis), metastazių pažeistų organų skaičių ( $\leq 1$  ar  $\geq 2$ ) ir naviko PD-L1 raišką ( $\geq 1\%$  plg. su  $< 1\%$  ar nenustatyta). Gydymas būdavo tęsiamas tol, kol gydytojas nustatydavo ligos progresavimą pagal RECIST 1.1 versiją, arba kol pasireikšdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Naviko būklė vertinta pirmus metus kas 6 savaites ir vėliau – kas 12 savaitių. Tyrėjui nustačius ligos progresavimą, nivolumabo vartojimą buvo leidžiama tęsti tais atvejais, kai liga greitai neprogresavo, tyrėjo vertinimu tai buvo kliniškai naudinga, pacientas toleravo gydymą, jo būklė buvo stabili, o gydymas ligai pradėjus progresuoti neatitolino ruošiamos intervencijos, skirtos išvengti sunkių ligos progresavimo komplikacijų (pvz., metastazių smegenyse). Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo OS. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo ORR ir PFS tyrėjo vertinimu. Be to, atliktos papildomos iš anksto numatytų pogrupių analizės siekiant įvertinti veiksmingumą pagal naviko PD-L1 raišką iš anksto numatytus 1% lygmenį. Naviko PD-L1 raiška tirta PD-L1 IHC 28-8 pharmDx mėginiu.

Abejų grupių tiriamųjų pradinės savybės buvo iš esmės gerai subalansuotos. Amžiaus mediana buvo 65 metai (diapazonas – nuo 33 iki 87), 53% tirtų pacientų buvo 65 metų ir vyresni, 10% – 75 metų ir vyresni, 87% – vyrai, 96% – azijiečiai ir 4% – baltodžiai. Po 50% tiriamųjų pradinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 ir 1.

Po bent 17,6 mėn. trukusio stebėjimo šis tyrimas parodė statistiškai reikšmingą pacientų, randomizuotų vartoti nivolumabą, OS pailgėjimą (palyginus su tyrėjo parinkta chemoterapija taksanais). Veiksmingumo duomenys pateikiami 37 lentelėje ir 23 pav.

Per pirmuosius 2,5 mėn. nivolumabo grupėje mirė daugiau pacientų negu chemoterapijos (atitinkamai 32 iš 210, 15,2% ir 15 iš 209, 7,2%). Specifinių faktorių, susijusių su ankstyva mirtimi, nenustatyta.

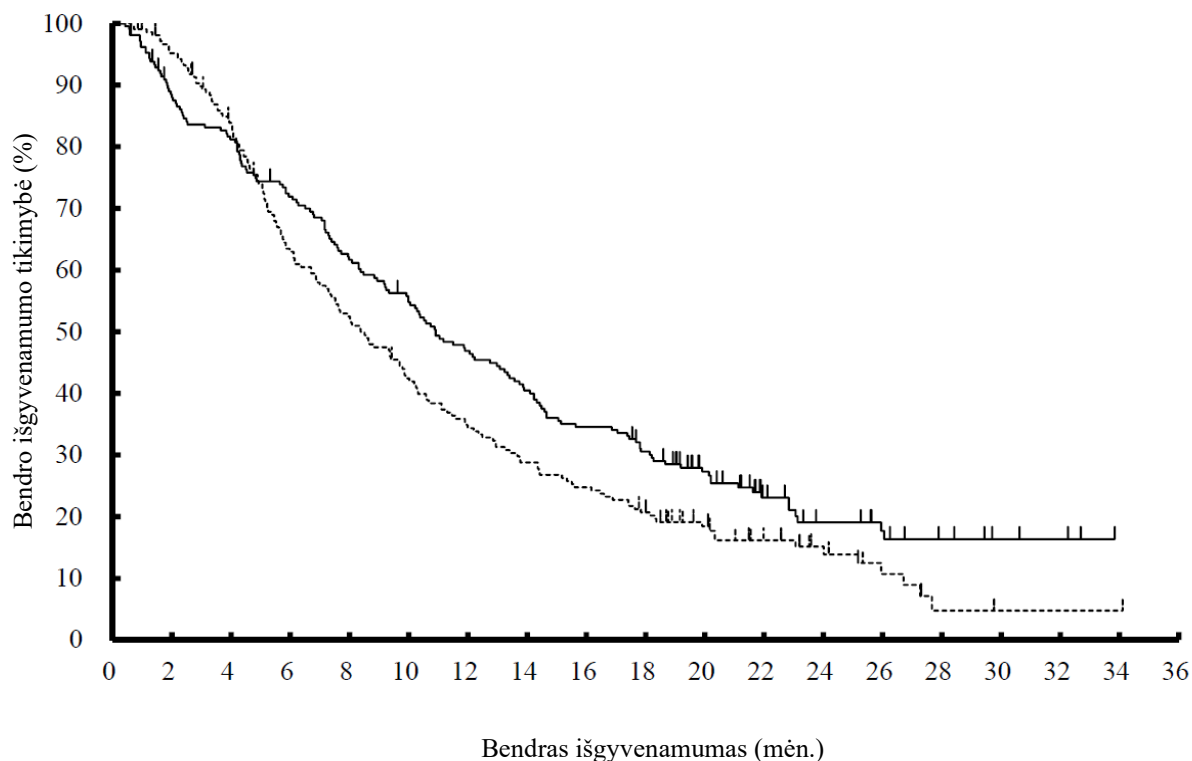
**37 lentelė. Veiksmingumo duomenys (ONO-4538-24/CA209473)**

	Nivolumabas (n = 210)	Tyrėjo parinktas gydymas (n = 209)
<b>Bendras išgyvenamumas<sup>a</sup></b>		
Atvejai	160 (76 %)	173 (83 %)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>		0,77 (0,62, 0,96)
p reikšmė <sup>c</sup>		0,0189
Mediana (95 % PI) (mėn.)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
<b>Objektyvaus atsako dažnis<sup>d,e</sup></b>	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95 % PI)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Pilnas atsakas	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Dalinis atsakas	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabili liga	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Atsako trukmės mediana (95 % PI) (mėn.)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo<sup>a</sup></b>		
Atvejai	187 (89 %)	176 (84 %)
Mediana (95 % PI) (mėn.)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>		1,1 (0,9, 1,3)

<sup>a</sup> Remiantis ITT analize.

- <sup>b</sup> Remiantis stratifikuotu proporcingos rizikos modeliu.
- <sup>c</sup> Remiantis stratifikuotu logaritminio rango testu.
- <sup>d</sup> Remiantis pacientų, kurių atsaką buvo galima įvertinti (angl. *Response Evaluable Set*, RES) analize (nivolumabo grupės n = 171, tyrėjo parinkto gydymo – n = 158).
- <sup>e</sup> Nereikšminga, p = 0,6323.

**23 pav. Kaplan-Meier OS kreivės (ONO-4538-24/CA209473)**



Tiriamųjų su rizika skaičius

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

———— Nivolumabas    - - - - - Tyrėjo parinktas gydymas

Iš 419 pacientų 48 % navikų PD-L1 raiška buvo  $\geq 1$  %, o likusių 52 %  $< 1$  %. Naviko PD-L1 teigiamo pogrupio pacientams OS rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, HR) buvo 0,69 (95 % PI – nuo 0,51 iki 0,94), o išgyvenamumo mediana – 10,9 mėn. vartojant nivolumabą ir 8,1 mėn. taikant tyrėjo parinktą chemoterapiją taksanais. Naviko PD-L1 neigiamo SPLV pogrupio pacientams OS HR buvo 0,84 (95 % PI – nuo 0,62 iki 1,14), o išgyvenamumo mediana – 10,9 mėn. vartojant nivolumabą ir 9,3 mėn. taikant tyrėjo parinktą chemoterapiją taksanais.

Randomizuotas 3 fazės nivolumabo derinio su ipilimumabu plg. su chemoterapija bei nivolumabo derinio su chemoterapija plg. su chemoterapija pirmaeiliam gydymui tyrimas (CA209648)

Nivolumabo derinio su ipilimumabu ir nivolumabo derinio su chemoterapija saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami randomizuoto, kontroliuoto veikliąja medžiaga, atviro tyrimo (CA209648) metu. Tyrime dalyvavo suaugę (18 metų ir vyresni) anksčiau negydyti pacientai, sirgę neoperuotina progresavusia, atsinaujinusia ar metastazavusia SPLK. Pacientų įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 būklės, o PD-L1 raiška naviko ląstelėse buvo nustatoma PD-L1 IHC 28-8 pharmDx mėginiais. Įtraukti atsparia chemoterapijai ir (arba) operaciniam gydymui stemplės plokščialąsteline arba adenokvamosine karcinoma, sirgę pacientai. Pacientus, kuriems anksčiau taikyta adjuvantinė, neadjuvantinė ar galutinio pasirinkimo chemoterapija, radioterapija arba chemoterapija kartu su radioterapija buvo galima įtraukti, jei tai buvo iki įtraukimo į tyrimą taikyto gydymo, skirto išgydyti ligą, dalis. Į tyrimą neįtraukta pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta  $\geq 2$  balais,

turėjusių simptominių metastazių smegenyse, sirgusių aktyviomis autoimuninėmis ligomis, vartojusių sisteminių kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų arba turėjusių didelę kraujavimo ar fistulės riziką dėl akivaizdžios naviko invazijos į organus greta stemplės naviko. Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko ląstelių PD-L1 būklę ( $\geq 1\%$ ,  $< 1\%$  arba nenustatyta), regioną (Rytų Azija, likusi Azijos dalis, likusi Pasaulio dalis), fizinę būklę pagal *ECOG* (0 ir 1) bei metastazių pažeistų organų skaičių ( $\leq 1$  ir  $\geq 2$ ).

Iš viso 970 pacientų buvo randomizuoti į ipilimumabo ir nivolumabo derinio ( $n = 325$ ), nivolumabo ir chemoterapijos derinio ( $n = 321$ ) ir chemoterapijos ( $n = 324$ ) grupes. Iš jų 473 pacientų (158 – nivolumabo ir ipilimumabo derinio, 158 – nivolumabo ir chemoterapijos ir 157 – chemoterapijos grupėje) naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ . Nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupės pacientams buvo leidžiama 3 mg/kg nivolumabo kas 2 savaites ir 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites, o nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupės pacientams – 240 mg nivolumabo kas 2 savaites (1 ir 15 dienomis), 800 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilo per parą 1-5 dienomis (5 dienas) ir 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos į veną pirmąją parą (kiekvieno 4 savaitių kurso metu). Chemoterapijos grupės pacientams buvo leidžiama 800 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilo per parą nuo 1 iki 5 dienos (5 dienas) ir 80 mg/m<sup>2</sup> cisplatinos į veną pirmąją (kiekvieno 4 savaitių kurso metu). Gydytas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. Pacientams, nutraukusiems sudėtinį gydymą dėl su ipilimumabu susijusios nepageidaujamos reakcijos, buvo leidžiama toliau taikyti monoterapiją nivolumabu. Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupės pacientams, nutraukusiems fluorouracilo ir (arba) cisplatinos vartojimą, buvo leidžiama tęsti gydymą kitais derinio komponentais.

Pradinės skirtingų gydymo grupių pacientų savybės iš esmės buvo panašios. Pacientų, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ , amžiaus mediana buvo 63 metai (diapazonas – 26-85 m.), 8,2 % buvo  $\geq 75$  metų amžiaus, 81,8 % – vyriškos lyties, 73,1 % – azijiečiai ir 23,3 % – baltodžiai. Pacientams buvo histologiškai patvirtinta stemplės plokščialąstelinė (98,9 %) arba adenokvamosinių ląstelių karcinoma (1,1 %). Pradinė funkcinė būklė pagal *ECOG* buvo įvertinta 0 (45,2 %) arba 1 balu (54,8 %).

#### *Nivolumabo derinys su ipilimumabu plg. su chemoterapija*

Pirminės (pagrindinė) veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *PFS* (*BICR* vertinimu) ir *OS* pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$ . Antrinės vertinamosios baigtys pagal iš anksto nustatytą hierarchiją buvo *OS*, *PFS* (*BICR* vertinimu) ir *ORR* (*BICR* vertinimu) visiems randomizuotiems pacientams. Naviko būklė vertinta pagal RECIST v1.1 kriterijus iš pradžių kas 6 savaites iki 48-os savaitės imtinai, o vėliau – kas 12 savaitių.

Iš anksto numatyta pradinė analizė, atlikta po bent 13,1 mėnesio stebėjimo, parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį *OS* pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ . Veiksmingumo duomenys pateikiami 38 lentelėje.

**38 lentelė. Veiksmingumo duomenys pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (CA209648)**

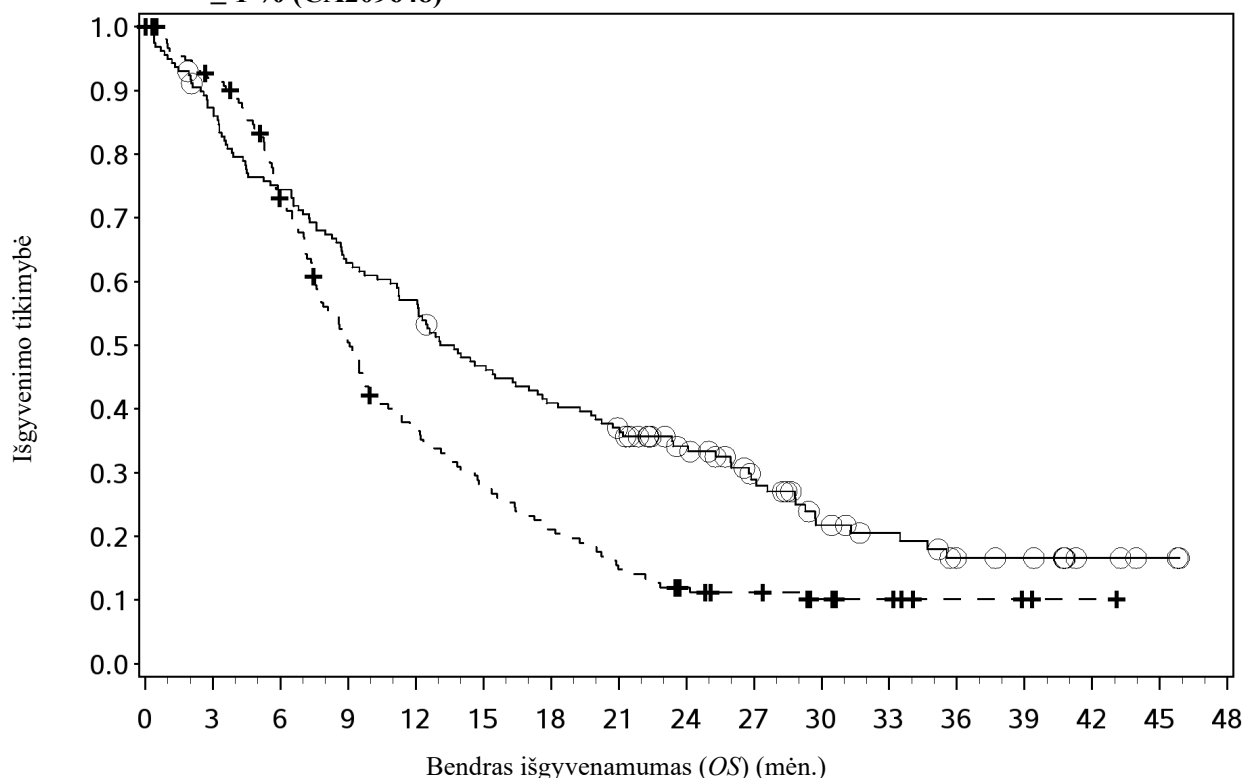
	<b>Ipilimumabas+ nivolumabas (n = 158)</b>	<b>Chemoterapija<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Rizikos santykis (98,6 % PI) <sup>b</sup>		0,64 (0,46, 0,90)
p reikšmė <sup>c</sup>		0,0010
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	13,70 (11,24, 17,02)	9,07 (7,69, 9,95)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. <sup>d</sup>	57,1 (49,0, 64,4)	37,1 (29,2, 44,9)

	<b>Ipilimumabas+ nivolumabas (n = 158)</b>	<b>Chemoterapija<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo<sup>e</sup></b>		
Atvejų skaičius	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Rizikos santykis (98,5 % PI) <sup>b</sup> p reikšmė <sup>c</sup>		1,02 (0,73, 1,43) 0,8958
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	4,04 (2,40, 4,93)	4,44 (2,89, 5,82)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. <sup>d</sup>	26,4 (19,5, 33,9)	10,5 (4,7, 18,8)
<b>Bendras atsako dažnis, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95 % PI)	56 (35,4) (28,0, 43,4)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Visiškas atsakas (CR), n (%)	28 (17,7)	8 (5,1)
Dalinis atsakas (PR), n (%)	28 (17,7)	23 (14,6)
<b>Atsako trukmė<sup>e</sup></b>		
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	11,83 (7,10, 27,43)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazonas	1,4 <sup>+</sup> , 34,5 <sup>+</sup>	1,4 <sup>+</sup> , 31,8 <sup>+</sup>
<sup>a</sup>	Fluorouracilas ir cisplatina.	
<sup>b</sup>	Pagal stratifikuotos <i>Cox</i> proporcingos rizikos modelį.	
<sup>c</sup>	Pagal stratifikuotą dvipusį logaritminio rango testą.	
<sup>d</sup>	Pagal <i>Kaplan-Meier</i> įverčius.	
<sup>e</sup>	<i>BICR</i> vertinimu.	

Po bent 20 mėn. stebėjimo atnaujinta aprašomoji analizė parodė panašų *OS* pailgėjimą kaip pirminė analizė. Ipilimumabo ir nivolumabo deriniu gydytų pacientų grupėje *OS* mediana buvo 13,7 mėn. (95 % PI: 11,24, 17,41), o chemoterapijos grupės pacientų – 9,07 mėn. (95 % PI: 7,69, 10,02) – (*HR* = 0,63; 95 % PI: 0,49, 0,82). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje *PFS* mediana buvo 4,04 mėn. (95 % PI: 2,40, 4,93), o chemoterapijos grupėje – 4,44 mėn. (95 % PI: 2,89, 5,82) – (*HR* = 1,02; 95 % PI: 0,77, 1,34). Ipilimumabo ir nivolumabo derinio grupėje *ORR* buvo 35,4 % (95 % PI: 28,0, 43,4) o chemoterapijos grupėje – 19,7 % (95 % PI: 13,8, 26,8). *Kaplan-Meier OS* kreivės po bent 20 mėn. stebėjimo pateikiamos 24 pav.



24 pav. Kaplan-Meier OS kreivėms pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (CA209648)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas + ipilimumabas

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

Chemoterapija

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

—○— Nivolumabas + ipilimumabas (119 iš 158 atvejų), mediana ir 95 % PI: 13,7 (11,24, 17,41)

---+--- Chemoterapija (130 iš 157 atvejų), mediana ir 95 % PI: 9,07 (7,69, 10,02)

Remiantis 2021 m. rugpjūčio 23 d. (po bent 20 stebėjimo mėn.) gautais duomenimis.

#### Nivolumabo derinys su chemoterapija plg. su chemoterapija

Pirminės (pagrindinės) veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo *PFS* (*BICR* vertinimu) ir *OS* pacientams, kurių naviko ląstelių PD L1 raiška yra  $\geq 1\%$ . Antrinės vertinamosios baigtys pagal iš anksto nustatytą hierarchiją buvo *OS*, *PFS* (*BICR* vertinimu) ir *ORR* (*BICR* vertinimu) visiems randomizuotiems pacientams. Naviko būklė vertinta pagal RECIST v1.1 kriterijus iš pradžių kas 6 savaites iki 48-os savaitės imtinai, o vėliau – kas 12 savaičių.

Iš anksto numatyta pradinė analizė, atlikta po bent 12,9 mėn. stebėjimo, parodė statistiškai reikšmingai ilgesnius *OS* ir *PFS* pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška buvo  $\geq 1\%$ . Veiksmingumo duomenys pateikiami 39 lentelėje.

**39 lentelė. Veiksmingumo duomenys pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1$  % (CA209648)**

	<b>Nivolumabas ir chemoterapija (n = 158)</b>	<b>Chemoterapija<sup>a</sup> (n = 157)</b>
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejų skaičius	98 (62 %)	121 (77,1 %)
Rizikos santykis (99,5 % PI) <sup>b</sup> p reikšmė <sup>c</sup>		0,54 (0,37, 0,80) <0,0001
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. <sup>d</sup>	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
<b>Išgyvenamumas be ligos progresavimo<sup>e</sup></b>		
Atvejų skaičius	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Rizikos santykis (98,5 % PI) <sup>b</sup> p reikšmė <sup>c</sup>		0,65 (0,46, 0,92) 0,0023
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn. <sup>d</sup>	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
<b>Bendras atsako dažnis, n (%)<sup>e</sup></b>		
(95 % PI)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Visiškas atsakas	26 (16,5)	8 (5,1)
Dalinis atsakas	58 (36,7)	23 (14,6)
<b>Atsako trukmė<sup>e</sup></b>		
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>d</sup>	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Diapazonas	1,4 <sup>+</sup> , 34,6	1,4 <sup>+</sup> , 31,8 <sup>+</sup>

<sup>a</sup> Fluorouracilas ir cisplatina.

<sup>b</sup> Pagal stratifikuotos *Cox* proporcingos rizikos modelį.

<sup>c</sup> Pagal stratifikuotą dvipusį logaritminio rango testą.

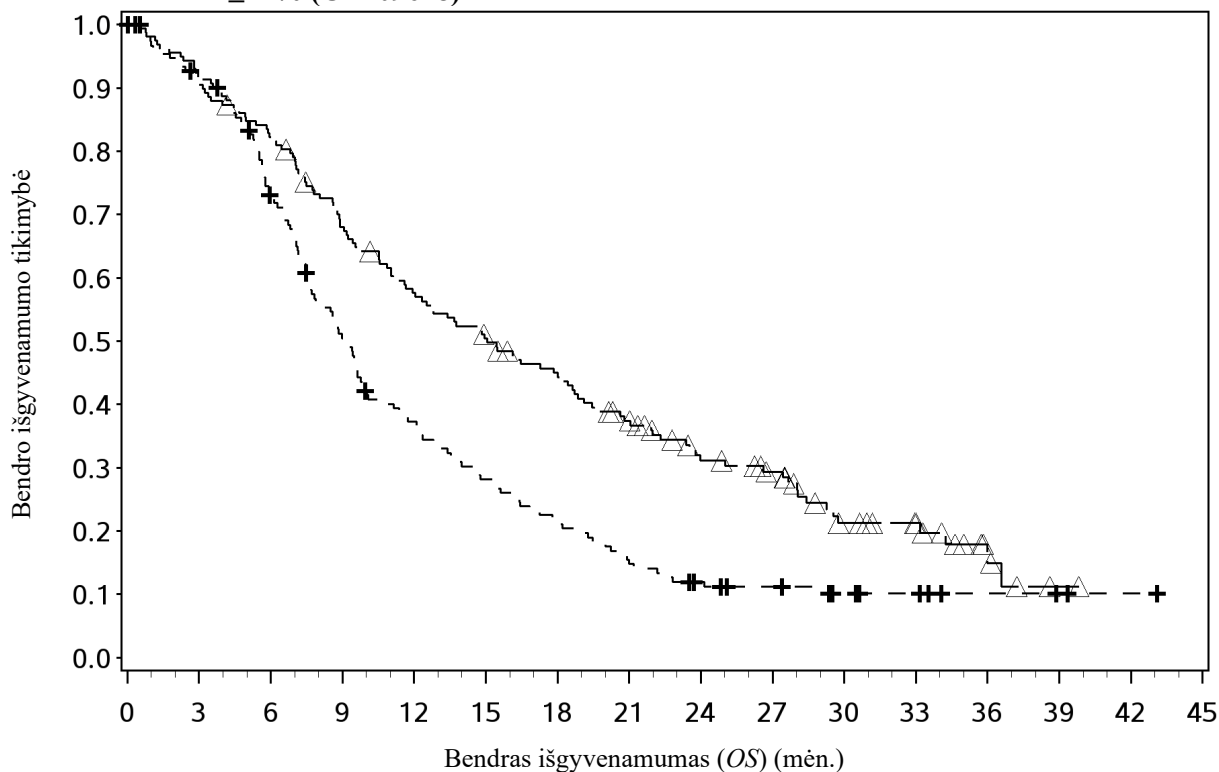
<sup>d</sup> Pagal *Kaplan-Meier* įverčius.

<sup>e</sup> *BICR* vertinimu.

Po bent 20 mėn. stebėjimo atnaujinta aprašomoji analizė parodė panašų OS pailgėjimą kaip ir pirminė analizė. Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje OS mediana buvo 15,05 mėn. (95 % PI: 11,93, 18,63), o chemoterapijos grupėje – 9,07 mėn. (95 % PI: 7,69, 10,02) – (HR = 0,59; 95 % PI: 0,46, 0,76). Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje PFS mediana buvo 6,93 mėn. (95 % PI: 5,68, 8,35), o chemoterapijos grupėje – 4,44 mėn. (95 % PI: 2,89, 5,82) – (HR = 0,66; 95 % PI: 0,50, 0,87). Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje ORR buvo 53,2 % (95 % PI: 45,1, 61,1) o chemoterapijos grupėje – 19,7 % (95 % PI: 13,8, 26,8).

*Kaplan-Meier* OS ir PFS kreivės po bent 20 mėn. stebėjimo pateikiamos 25 ir 26 pav.

25 pav. Kaplan-Meier OS kreivėms pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (CA209648)



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas ir chemoterapija

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

Chemoterapija

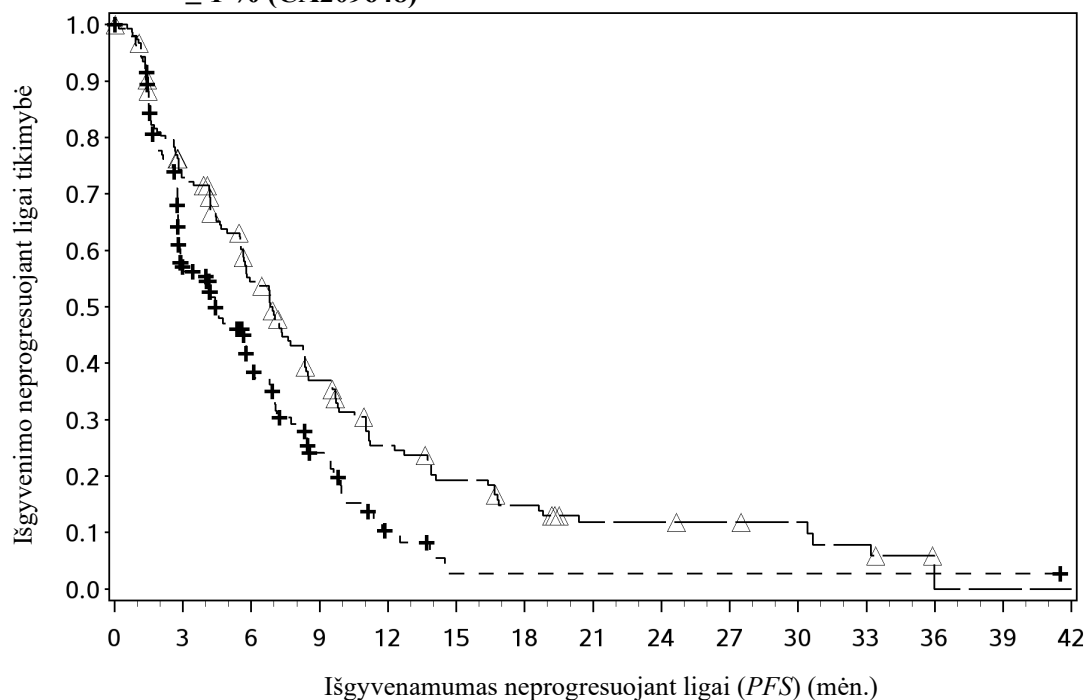
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumabas ir chemoterapija (118 iš 158 atvejų), mediana ir 95 % PI: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Chemoterapija (130 iš 157 atvejų), mediana ir 95 % PI: 9,07 (7,69, 10,02)

Remiantis 2021 m. rugpjūčio 23 d. (po bent 20 stebėjimo mėn.) gautais duomenimis.

26 pav. **Kaplan-Meier PFS kreivėms pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška  $\geq 1\%$  (CA209648)**



Pacientų su rizika skaičius

Nivolumabas ir chemoterapija

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

Chemoterapija

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

---△--- Nivolumabas ir chemoterapija (123 iš 158 atvejų), mediana ir 95 % PI: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Chemoterapija (101 iš 157 atvejų), mediana ir 95 % PI: 4,44 (2,89, 5,82)

Remiantis 2021 m. rugpjūčio 23 d. (po bent 20 stebėjimo mėn.) gautais duomenimis.

### Stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio (SV arba SSJV) adjuvantinis gydymas

Nivolumabo monoterapijos saugumas ir veiksmingumas stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio adjuvantiniam gydymui vertintas 3 fazės daugiacentrio, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuoto, dvigubai koduoto tyrimo CA209577 metu. Į jį buvo įtraukti suaugę pacientai, kuriems po CRT atlikta pilnutinė chirurginė karcinomos rezekcija 16 savaičių iki randomizacijos laikotarpiu, turėję tyrėjo patvirtintą liekamąją patologinę ligą (bent ypN1 arba ypT1). Pacientų, kurių pradinė funkcinė būklė įvertinta  $\geq 2$  balais, kartu negavusių chemoradioterapijos (CRT) prieš operaciją, sirgusių IV stadijos operuotina liga, aktyvia autoimunine liga arba liga, dėl kurios reikėjo sisteminio imuninės sistemos slopinimo, į stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio tyrimą neįtraukta. Įtraukimas nepriklausė nuo naviko PD-L1 raiškos.

Iš viso 794 pacientai randomizuoti santykiu 2:1 vartoti 240 mg nivolumabo ( $n = 532$ ) arba placebo ( $n = 262$ ). Nivolumabo buvo infuzuojama į veną per 30 min. 16 savaičių kas 2 savaites ir paskui nuo 17-os savaitės – 480 mg per 30 min. kas 4 savaites. Placebo buvo infuzuojama per 30 min. tokia pačia tvarka kaip nivolumabo. Randomizacija stratifikuota pagal naviko PD-L1 būklę ( $\geq 1\%$  ar  $< 1\%$ , nenustatyta arba neįvertinama), patologinių limfmazgių būklę (teigiami  $\geq$  ypN1 ar neigiami ypN0) ir histologinę struktūrą (žvyninių ląstelių ar adenokarcinoma). Gydymas tęstas iki ligos atsinaujinimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo arba iš viso iki 1 metų. Pagrindinis veiksmingumo baigties rodiklis buvo išgyvenamumas be ligos atkryčio (angl. *disease-free survival*, DFS), nustatytas tyrėjo ir apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmo jos atsinaujinimo (lokalaus, regioninio ar nutolusio nuo pirminio išoperuoto naviko vietos) arba mirties dėl bet kurios priežasties (to, kas įvyks anksčiau). Vizualizacijos tyrimai naviko atsinaujinimui nustatyti buvo atliekami 2 metus kas 12 savaičių ir paskui nuo trečių iki penktų metų – bent kartą kas 6-12 mėn.

Pradinės abejų grupių savybės iš esmės buvo subalansuotos gerai. Amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – 26-86), 36 % tiriamųjų buvo bent 65 metų ir 5 % – bent 75 metų. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai (82 %) ir vyrai (85 %). Pradinė funkcinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 (58 %) arba 1 (42 %).

Pirminė iš anksto numatyta tarpinė analizė, atlikta po bent 6,2 mėn. stebėjimo (mediana – 24,4 mėn.), parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusį DFS vartojus nivolumabą (palyginus su placebo). Tyrėjų nustatyto DFS mediana buvo 22,41 mėn. (95 % PI – nuo 16,62 iki 34,00) vartojus nivolumabą ir 11,04 mėn. (95 % PI – nuo 8,34 iki 14,32) vartojus placebo (HR = 0,69 [96,4 % PI – nuo 0,56 iki 0,86], p reikšmė < 0,0003). Pagrindinė DFS analizė cenzūruota dėl naujo vėžio gydymo. Dėl naujo vėžio gydymo cenzūruoti ir necenzūruoti DFS duomenys vieni kitus atitiko. Pailgėjusį DFS patvirtino atnaujinta aprašomoji analizė, atlikta po bent 14 mėn. stebėjimo (mediana – 32,2 mėn.). Šios aprašomosios antrinės veiksmingumo analizės duomenys pateikiami 40 lentelėje ir 27 pav.

**40 lentelė. Veiksmingumo duomenys (CA209577)**

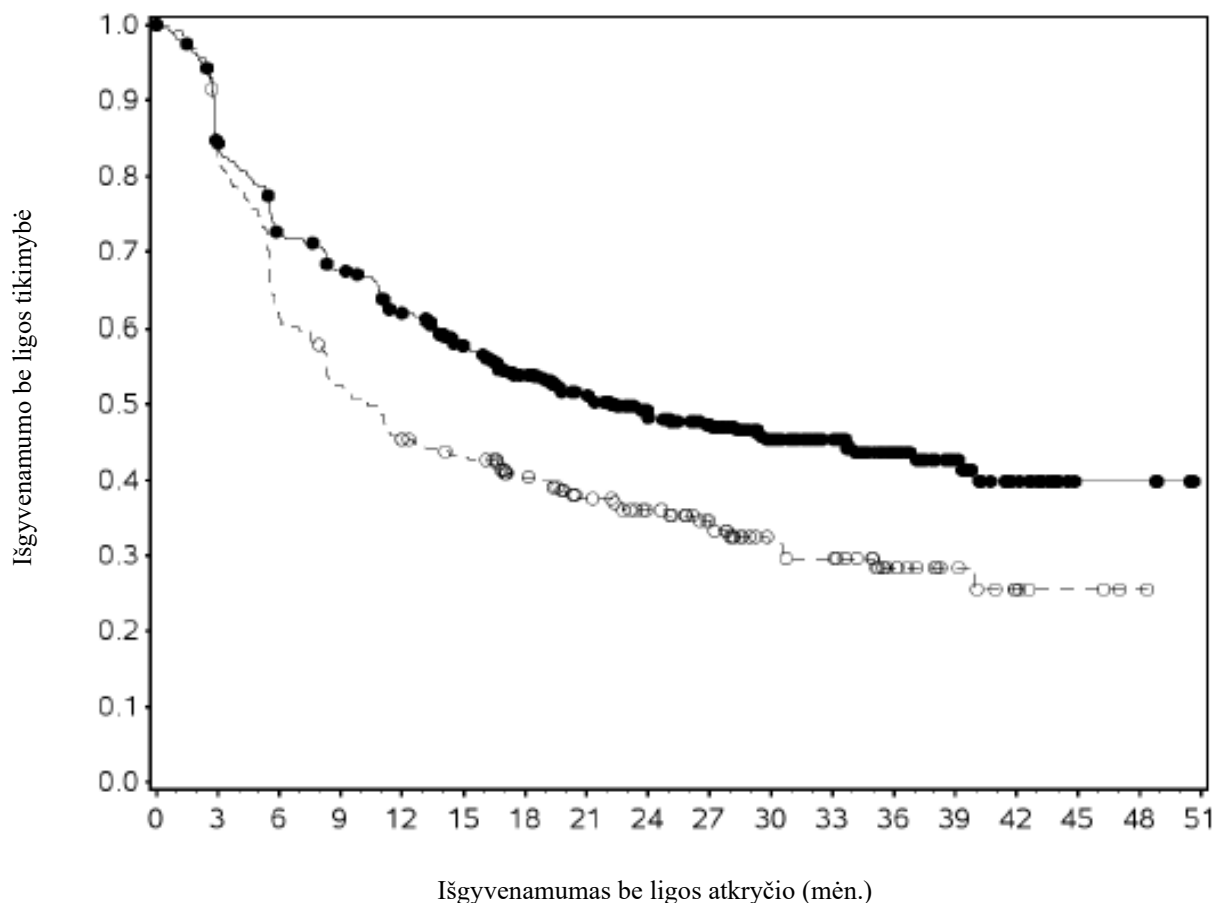
	<b>Nivolumabas (n = 532)</b>	<b>Placebas (n = 262)</b>
<b>Išgyvenamumas be ligos atkryčio<sup>a</sup> stebėjus bent 14 mėn.<sup>c</sup></b>		
Atvejai (%)	268 (50)	171 (65)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,67 (0,55, 0,81)	
Mediana (95 % PI) (mėn.)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Dažnis (95 % PI) po 6 mėn.	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Dažnis (95 % PI) po 24 mėn.	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

<sup>a</sup> Remiantis visų randomizuotų pacientų duomenimis.

<sup>b</sup> Remiantis stratifikuotu *cox* proporcingos rizikos modeliu.

<sup>c</sup> Į aprašomąją analizę įtraukti iki 2021 m. vasario 18 d gauti duomenys.

27 pav. DFS kreivės pagal Kaplan-Meier (CA209577)



Tiriamųjų su rizika skaičius

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

—■— Nivolumabas (268/532 įvykių), mediana ir 95 % PI – 22,41 (16,95, 33,64)

---○--- Placebas (171/262 įvykių), mediana ir 95 % PI – 10,35 (8,31, 13,93)

Duomenys surinkti iki 2021 m. vasario 18 d., stebėjimas truko bent 14 mėn.

Palankus poveikis DFS nustatytas nepriklausomai nuo histologinės struktūros ir PD-L1 raiškos.

#### *Skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinoma*

Nivolumabo 240 mg kas 2 savaites arba 360 mg kas 3 savaites derinio su chemoterapija (nivolumabo dozė ir vartojimo periodiškumas parinkti atsižvelgiant į taikomą chemoterapijos schemą, žr. toliau) saugumas ir veiksmingumas įvertinti 3 fazės randomizuoto atviro tyrimo (CA209649) metu. Tyrimo dalyvavo suaugę (18 metų ir vyresni) pacientai, anksčiau negydyti dėl vietiškai išplitusios ar metastazavusios skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinomos, anksčiau negavę sisteminio gydymo (įskaitant HER2 inhibitorius). Jų būklė pagal ECOG įvertinta 0 arba 1 balu. Įtraukimas nepriklausė nuo jų naviko ląstelių PD-L1 būklės (PD-L1 raiška buvo nustatoma PD-L1 IHC 28-8 pharmDx testu). Retrospektyvus pakartotinis paciento naviko PD-L1 įvertinimas atliktas pagal CPS (tirti tie patys PD-L1 dažais pažymėti naviko mėginiai kaip randomizacijai). Į tyrimą neįtraukta pacientų, sirgusių žinomais HER2 teigiamais navikais, turėjusių pradinę ECOG būklę  $\geq 2$ , turėjusių negydytų metastazių centrinėje nervų sistemoje, sirgusių aktyvia žinoma ar įtariama autoimunine liga arba liga, dėl kurios reikėjo sisteminio imuninės sistemos slopinimo. Iš viso į tyrimą įtraukti 643 pacientai, kurių HER2 būklė nenustatyta (jie sudarė 40,3 % tirtos populiacijos). Randomizacija buvo stratifikuota pagal naviko ląstelių PD-L1 būklę ( $\geq 1$  % plg. su  $< 1$  % arba

nenustatyta), regioną (Azija plg. su JAV ir plg. su kitomis pasaulio šalys), ECOG būklę (0 plg. su 1) ir chemoterapijos schemą. Chemoterapiją buvo FOLFOX (fluorouracilas, leukovorinas ir oksaliplatina) arba CapeOX (kapecitabinas ir oksaliplatina).

Iš viso 1581 pacientas randomizuotas gydyti nivolumabo deriniu su chemoterapija arba vien chemoterapija. Iš jų 955 pacientų PD-L1 CPS buvo  $\geq 5$  (473 nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupėje bei 482 – chemoterapijos). Nivolumabo ir chemoterapijos derinio grupės pacientams buvo infuzuojama 240 mg nivolumabo į veną per 30 min. kartu taikant FOLFOX chemoterapiją (85 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatinos, 400 mg/m<sup>2</sup> leukovorino ir 400 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilo į veną pirmąją dieną ir 1200 mg/m<sup>2</sup> fluorouracilo į veną nepertraukiama infuzija 24 valandas kasdien arba pagal vietinį standartą pirmąją ir antrąją dieną) kas 2 savaites arba buvo infuzuojama 360 mg nivolumabo į veną per 30 minučių kartu taikant CapeOX chemoterapiją (130 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatinos į veną pirmąją dieną ir 1000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabino per burną 2 kartus per parą 1-14 dienomis) kas 3 savaites. Gydytas tęstas tol, kol liga pradės progresuoti, pasireiškęs nepriimtinas toksinis poveikis arba iki 24 mėn. (tik nivolumabu). Nivolumabu ir chemoterapiniais vaistiniais preparatais gydytiems pacientams nutraukus chemoterapiją galėjo būti skiriama vien nivolumabo po 240 mg kas 2 savaites, po 360 mg kas 3 savaites arba po 480 mg kas 4 savaites iki 24 mėn. nuo gydymo pradžios. Pirmas 48 savaites naviko būklė vertinta kas 6 savaites, vėliau – kas 12 savaitių.

Pradinės ypatybės buvo iš esmės subalansuotos tarp gydymo grupių. Pacientų, turėjusių PD-L1 CPS  $\geq 5$ , amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas – 18-90 metų), 11 % buvo bent 75 metų, 71 % buvo vyrai, 25 % – azijiečiai ir 69 % – baltodžiai. Pradinė būklė pagal ECOG įvertinta 0 (42 %) arba 1 balu (58 %). 70 % pacientų sirgo skrandžio navikais, 18 % – SSJ ir 12 % – stemplės.

Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai buvo PFS (pagal BICR) ir OS pacientams, kurių PD-L1 CPS buvo  $\geq 5$  (pagal PD-L1 IHC 28-8 pharmDX). Antrinės vertinamosios baigtys pagal iš anksto nustatytą hierarchinį testavimą buvo OS pacientams, kurie turėjo PD-L1 CPS  $\geq 1$ , ir visiems randomizuotiems; tarp kitų vertinamųjų baigčių buvo ORR (pagal BICR) PD-L1 CPS  $\geq 5$  turėjusiems ir visiems randomizuotiems pacientams. Iš anksto numatyta pirminė analizė po bent 12,1 mėnesio stebėjimo laikotarpio parodė statistiškai reikšmingai pailgėjusias OS ir PFS pacientams, kurių PD-L1 CPS  $\geq 5$ . Nivolumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų OS mediana buvo 14,4 mėnesio (95 % PI: 13,1, 16,2), o gavusių vien chemoterapiją – 11,1 mėnesio (95 % PI: 10,0, 12,1) (HR = 0,71; 98,4 % PI: 0,59, 0,86; p reikšmė < 0,0001). Nivolumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų PFS mediana buvo 7,69 mėnesio (95 % PI: 7,03, 9,17), o gavusių vien chemoterapiją – 6,05 mėnesio (95 % PI: 5,55, 6,90) (HR = 0,68; 98 % PI: 0,56, 0,81; p reikšmė < 0,0001). Nivolumabo ir chemoterapijos deriniu gydytiems pacientams ORR buvo 60 % (95 % PI: 55, 65), o gavusiems vien chemoterapiją – 45 % (95 % PI: 40, 50).

Atlikus atnaujintą aprašomąją analizę, kai minimalus stebėjimo laikotarpis buvo 19,4 mėnesio, OS pagerėjimas atitiko pirminės analizės rezultatus. Veiksmingumo rezultatai pateikti 41 lentelėje bei 28 ir 29 pav.

**41 lentelė. Veiksmingumo duomenys PD-L1 CPS  $\geq 5$  turėjusiems pacientams (CA209649)**

	Nivolumabas + chemoterapija (n = 473)	Chemoterapija (n = 482)
Minimali stebėjimo trukmė – 19,4 mėn. <sup>a</sup>		
<b>Bendras išgyvenamumas</b>		
Atvejai	344 (73 %)	397 (82 %)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,69 (0,60, 0,81)	
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>c</sup>	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)

	Nivolumabas + chemoterapija (n = 473)	Chemoterapija (n = 482)
<b>Laikas iki ligos progresavimo <sup>d</sup></b>		
Atvejai	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Rizikos santykis (95 % PI) <sup>b</sup>	0,68 (0,59, 0,79)	
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>c</sup>	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Dažnis (95 % PI) po 12 mėn.	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
<b>Objektyvaus atsako dažnis, n <sup>d,e</sup></b>		
(95 % PI)	227/378 (60 %) (54,9, 65,0)	176/390 (45 %) (40,1, 50,2)
Visiškas atsakas	12,2 %	6,7 %
Dalinis atsakas	47,9 %	38,5 %
<b>Atsako trukmė <sup>d,e</sup></b>		
Mediana (95 % PI) (mėn.) <sup>c</sup>	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

<sup>a</sup> Aprašomosios analizės duomenys buvo renkami iki 2021 m. sausio 4 d.

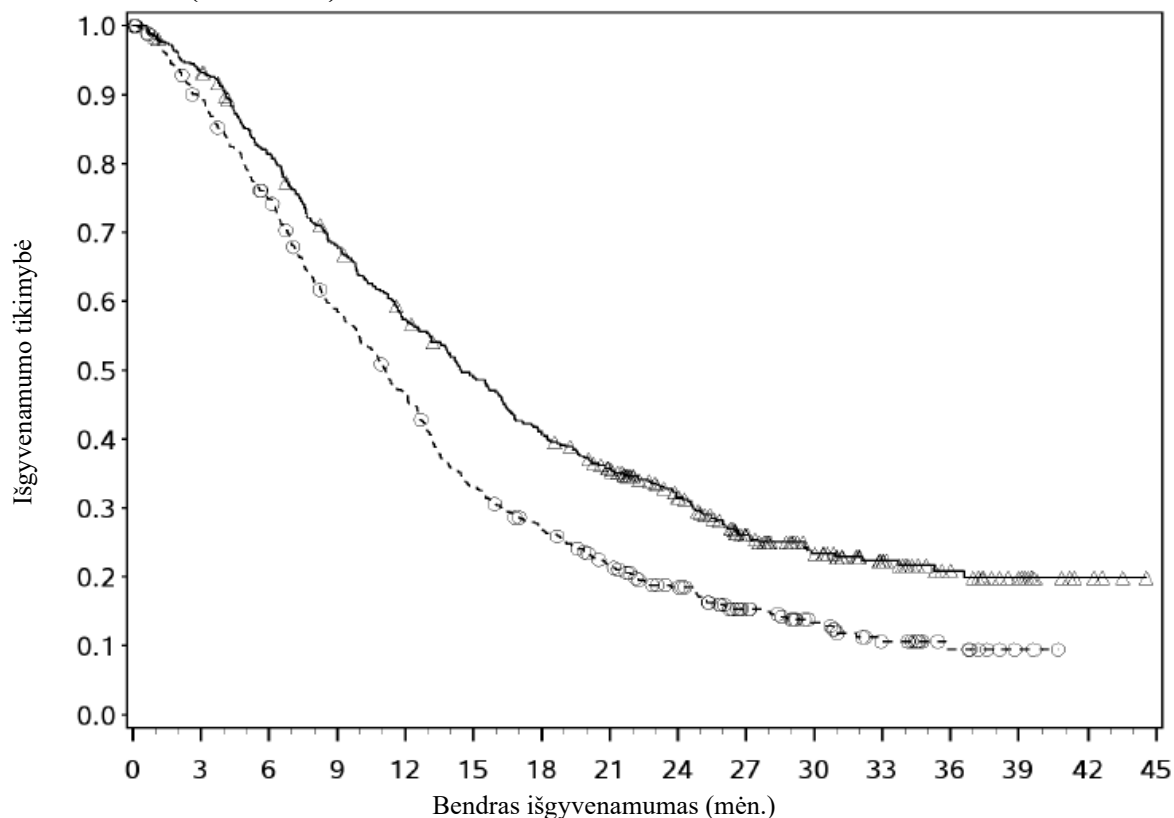
<sup>b</sup> Apskaičiuota naudojant stratifikuotos *Cox* proporcingos rizikos modelį.

<sup>c</sup> Įvertis pagal *Kaplan-Meier*.

<sup>d</sup> Patvirtinta BICR.

<sup>e</sup> Pacientų, kurių navikas iš pradžių buvo išmatuojamas, duomenys.

**28 pav. Pacientų, turėjusių PD-L1 CPS  $\geq$  5, OS kreivės *Kaplan-Meier* metodu (CA209649)**



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + chemoterapija

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

Chemoterapija

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

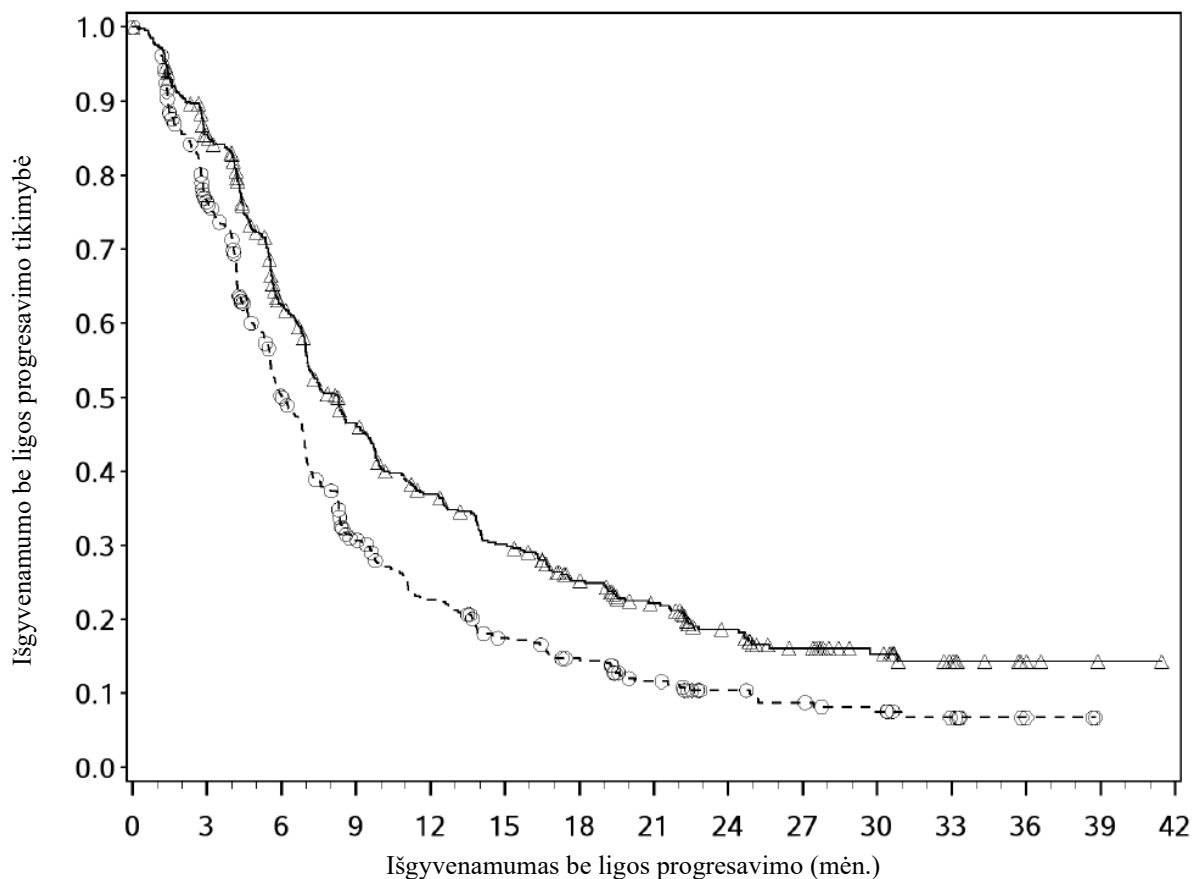
—△— Nivolumabas + chemoterapija (344 iš 473 atvejų), mediana ir 95 % PI: 14,42 (13,14, 16,26)

---○--- Chemoterapija (397 iš 482), mediana ir 95 % PI: 11,10 (10,02, 12,09)

Minimali stebėjimo trukmė – 19,4 mėn.



29 pav. Pacientų, turėjusių PD-L1 CPS  $\geq 5$ , OS kreivės Kaplan-Meier metodu (CA209649)



Tiriamųjų su rizika skaičius

Nivolumabas + chemoterapija

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

Chemoterapija

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

—△— Nivolumabas + chemoterapija (342 atvejai iš 473), mediana ir 95 % PI: 8,31 (7,03, 9,26)

---○--- Chemoterapija (397 atvejai iš 482), mediana ir 95 % PI: 6,05 (5,55, 6,90)

Minimali stebėjimo trukmė – 19,4 mėn.

### Vaikų populiacija

#### *Atviras 1/2 fazės tyrimas (CA209070)*

Tyrimas CA209070 buvo atviras, vienos grupės, dozės patvirtinimo ir dozės išplėtimo, 1/2 fazės tyrimas, kuriame nivolumabas buvo tiriamas kaip atskiras vaistinis preparatas arba deriniu su ipilimumabu, skiriant vaikams ir jauniems suaugusiesiems, turintiems atsinaujinusių arba refraktoriinių solidinių arba hematologinių navikų, įskaitant neuroblastomą, osteosarkomą, rabdomiosarkomą, Evingo (Ewing) sarkomą, pažengusią melanomą, kHL ir ne Hodžkino limfomą (NHL). Iš 126 gydytų pacientų 97 buvo vaikai nuo 12 mėnesių iki < 18 metų. Iš 97 vaikų 64 buvo gydomi nivolumabo monoterapija (3 mg/kg į veną per 60 minučių kas 2 savaites) ir 33 buvo gydomi nivolumabo deriniu su ipilimumabu (1 mg/kg arba 3 mg/kg nivolumabo į veną per 60 minučių ir 1 mg/kg ipilimumabo į veną per 90 minučių kas 3 savaites pirmos 4 dozės, o paskui 3 mg/kg nivolumabo monoterapija kas 2 savaites). Pacientai gavo arba nivolumabo monoterapiją, kurios dozių mediana buvo 2 dozės (diapazonas – nuo 1 iki 89), arba nivolumabo derinį su ipilimumabu, kurio dozių mediana buvo 2 dozės (diapazonas – nuo 1 iki 24). Pagrindinės pirminės vertinamosios baigtys buvo saugumas, toleravimas ir poveikis navikui, įvertintos pagal aprašomąjį ORR ir OS.

Iš 64 vaikų, kurie buvo gydomi nivolumabo monoterapija, 60 buvo tokie pacientai, kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti (melanoma n = 1, solidiniai navikai n = 47 ir hematologiniai navikai n = 12). Tarp 48 vaikų, kurie sirgo melanoma arba solidiniais navikais ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti, objektyvaus atsako atvejų nenustatyta. Tarp 12 vaikų, kurie sirgo hematologiniais navikais ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti, ORR buvo 25,0 % (95 % PI: 5,5, 57,2), įskaitant 1 visišką atsaką kHL atveju ir 2 dalinius atsakus – vieną kHL ir vieną NHL atveju. Atlikus 64 vaikų, gydytų nivolumabo monoterapija, aprašomąsias analizes, OS mediana buvo 6,67 mėnesio (95 % PI: 5,98, NA); 6,14 mėnesio (95 % PI: 5,39, 24,67) melanoma arba solidiniais navikais sirgusiems pacientams, o hematologiniais navikais sirgusiems pacientams rodiklis nebuvo pasiektas.

Tarp 30 vaikų, gydytų nivolumabo deriniu su ipilimumabu ir kurių atsaką buvo įmanoma įvertinti (tik solidiniai navikai, kitokie nei melanoma), objektyvaus atsako atvejų nenustatyta. 33 vaikų, gydytų nivolumabo deriniu su ipilimumabu, OS mediana aprašomojoje analizėje buvo 8,25 mėnesio (95 % PI: 5,45, 16,95).

#### *Atviras 1b/2 fazės tyrimas (CA209908)*

Klinikinis tyrimas CA209908 buvo atviras, nuoseklių grupių 1b/2 fazės nivolumabo monoterapijos ir jo derinio su ipilimumabu tyrimas, kuriame dalyvavo vaikai ir jauni suaugusieji, sirgę didelio laipsnio pirminiais CNS piktybiniais navikais, įskaitant difuzinę vidinę smegenų tilto gliomą (angl. *diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG*), didelio laipsnio gliomą, meduloblastomą, ependimomą ir kitus atsinaujinančių didelio laipsnio CNS piktybinių navikų potipius (pvz., pineoblastomą, netipinį teratoidinį/rabdoidinį naviką ir embrioninius CNS navikus). 77 iš 151 tyrime dalyvavusio vaiko (nuo  $\geq 6$  mėnesių iki  $< 18$  metų amžiaus) taikyta monoterapija nivolumabu (3 mg/kg kas 2 savaites), o 74 vartojo nivolumabą ir ipilimumabą (3 mg/kg nivolumabo ir po jo 1 mg/kg ipilimumabo – kas 3 savaites po 4 dozes, vėliau – vien nivolumabą 3 mg/kg kas 2 savaites). Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai visais kitais navikais sirgusiems pacientams buvo DIPG kohortos OS ir tyrėjų nustatytas PFS pagal RANO kriterijus. DIPG kohortos pacientų, kuriems taikyta monoterapija nivolumabu, OS mediana buvo 10,97 mėn. (80 % PI: 9,92, 12,16), o gydytų nivolumabu ir ipilimumabu – 10,5 mėn. (80 % PI: 9,10, 12,32). Visais kitais vaikų CNS navikais sirgusių pacientų PFS mediana svyravo nuo 1,23 iki 2,35 mėn. nivolumabo monoterapijos grupėje bei nuo 1,45 iki 3,09 mėn. nivolumabo ir ipilimumabo derinio grupėje. Objektyvaus atsako atvejų šio tyrimo metu nenustatyta, išskyrus vieną dalinio atsako atvejį ependimoma sirgusiam pacientui, kuriam taikyta monoterapija nivolumabu. Tyrimo CA209908 metu gauti OS, PFS ir ORR duomenys nerodo kliniškai reikšmingos naudos, kurios būtų galima tikėtis šiose pacientų populiacijose.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti nivolumabo tyrimų su visais vaikų, sergančių piktybiniais limfoidinio audinio navikais, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

#### Saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams

Bendrų saugumo ar veiksmingumo senyviems ( $\geq 65$  metų) ir jaunesniems ( $< 65$  metų) pacientams skirtumų nenustatyta. 75 metų ir vyresnių pacientų GKPLV, melanomos adjuvantinio gydymo ir SV ar SSJV adjuvantinio gydymo duomenų išvadoms apie šią populiaciją nepakanka. kHL sergančių 65 metų ir vyresnių pacientų duomenų išvadoms dėl poveikio šiai populiacijai nepakanka. 75 metų ir vyresniems PPM sirgusiems pacientams, vartojusiems nivolumabo ir ipilimumabo derinį, sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė ir dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti vartojimą dažniau (atitinkamai 68 % ir 35 %) negu visiems pacientams kartu paėmus (atitinkamai 54 % ir 28 %).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Monoterapija nivolumabu

Vartojant nuo 0,1 iki 10 mg/kg nivolumabo dozę, jo farmakokinetika (FK) yra tiesinė. Populiacinė FK analizė parodė, kad nivolumabo klirenso (CL) ir galutinio pusinio periodo geometriniai vidurkiai bei vidutinė ekspozicija nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai kas 2 savaites vartojant po 3 mg/kg buvo atitinkamai 7,9 ml/val., 25 paros ir 86,6 µg/ml.

Pacientams, sirgusiems kHL, nivolumabo CL buvo maždaug 32 % mažesnis negu sirgusiems NSLPV. Pacientams, kuriems taikytas adjuvantinis melanomos gydymas, pradinis nivolumabo CL buvo maždaug 40 %, o CL pusiausvyros sąlygomis – maždaug 20 % mažesnis negu gydytiems nuo progresavusios melanomos. Turimais saugumo duomenimis, šie CL sumažėjimai neturėjo klinikinės reikšmės.

Nivolumabo metabolizmo mechanizmai nėra apibūdinti. Tikėtina, kad vykstant katabolizmui nivolumabas skyla į mažus peptidus ir aminorūgštis taip pat kaip endogeninis IgG.

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu

Kartu vartojant 1 mg/kg nivolumabo ir 3 mg/kg ipilimumabo, nivolumabo klirensas padidėjo 29 % ir ipilimumabo klirensas padidėjo 9%, kas nelaikoma kliniškai reikšminga. Kartu vartojant 3 mg/kg nivolumabo ir 1 mg/kg ipilimumabo, nivolumabo klirensas padidėjo 1 % ir ipilimumabo klirensas sumažėjo 1,5%, kas nelaikoma kliniškai reikšminga. Nivolumabas įtakos ipilimumabo klirensui neturėjo.

Vartojant, nivolumabo derinį su ipilimumabu, nivolumabo klirensas buvo 20 % didesnis esant antikūnų prieš jį ir ipilimumabo klirensas buvo 5,7% didesnis esant antikūnų prieš jį. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu ir chemoterapija

Vartojant 360 mg nivolumabo kas 3 savaites derinį su 1 mg/kg ipilimumabo kas 6 savaites ir dviem chemoterapijos ciklais, nivolumabo klirensas sumažėjo maždaug 10 %, o ipilimumabo klirensas padidėjo maždaug 22 % (šie pokyčiai nelaikomi kliniškai reikšmingais).

#### Ypatingos populiacijos

Populiacinė FK analizė neparodė amžiaus, lyties, rasės, solidinio naviko rūšies, jo dydžio ar sutrikusios kepenų funkcijos įtakos nivolumabo klirensui. Funkcinė būklė pagal ECOG, pradinis glomerulų filtracijos greitis (GFG), albumino koncentracija, kūno svoris ir lengvai sutrikusi kepenų funkcija turėjo įtakos nivolumabo klirensui, tačiau ji buvo kliniškai nereikšminga.

#### *Vaikų populiacija*

Tikėtina, kad nivolumabo monoterapijos atveju nivolumabo ekspozicija 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiausiai 50 kg, bus panaši į suaugusiųjų, vartojančių rekomenduojamą dozę. Dozės nustatymas pagal kūno svorį rekomenduojamas 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg.

Tikimasi, kad nivolumabo derinio su ipilimumabu atveju nivolumabo ir ipilimumabo ekspozicija 12 metų ir vyresniems paaugliams bus panaši į ekspoziciją suaugusiems pacientams, vartojantiems rekomenduojamą dozę.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo CL buvo įvertintas atlikus populiacinės FK analizę ir palyginus pacientų, kuriems buvo lengvas (GFR < 90 ir ≥ 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 379), vidutinio sunkumo. (GFG < 60 ir ≥ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 179) ar sunkus (GFG < 30 ir ≥ 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 2) inkstų funkcijos sutrikimas, bei pacientų, kurių inkstų funkcija normali (GFG ≥ 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>; n = 342), duomenis. Palyginus pacientų, kurių inkstų funkcija yra lengvai arba vidutiniškai sutrikusi ir normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo klirensų skirtumų nenustatyta. Labai sutrikusią inkstų funkciją turinčių pacientų duomenų yra per mažai, kad būtų galima daryti išvadas dėl šios populiacijos (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis nivolumabo CL buvo įvertintas atlikus populiacinės FK analizę ir palyginus pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendras bilirubino kiekis nuo 1,0 iki 1,5 karto viršija VNR arba AST aktyvumas > VNR, remiantis nacionalinio vėžio instituto kepenų funkcijos sutrikimo kriterijais; n = 92), ir pacientų, kurių kepenų funkcija buvo normali

(bendras bilirubino kiekis ir AST aktyvumas  $\leq$  VNR; n = 804), duomenis. Palyginus pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, duomenis, kliniškai reikšmingų nivolumabo CL skirtumų nenustatyta. Nivolumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo (bendras bilirubino kiekis nuo  $> 1,5$  iki 3 kartų viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) ar sunkus (bendras bilirubino kiekis  $> 3$  kartus viršija VNR ir yra bet koks AST aktyvumo padidėjimas) kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatyta, kad užblokavus PD-L1 signalo perdavimą graužikų vaikingumo modeliuose, sutrinka tolerancija vaisiui, daugiau vaisių žūva. Nivolumabo poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi buvo įvertintas ištyrus beždžiones, kurios nivolumabo vartojo du kartus per savaitę laikotarpiu nuo organogenezės pradžios pirmame trimestre iki atsivedimo (remiantis AUC, ekspozicija buvo 8 arba 35 kartus didesnė, nei būna žmogui vartojant klinikinę 3 mg/kg dozę). Pradedant nuo trečiojo trimestro, pastebėtas nuo dozės priklausomas vaisių žuvimo ir jauniklių gaišimo padažnėjimas.

Likę nivolumabo vartojusių patelių jaunikliai išgyveno numatytą laikotarpį, su nivolumabo vartojimu susijusių klinikinių požymių, normalaus vystymosi pokyčių, poveikio organų svoriui bei didelių ar mikroskopinių pataloginių pokyčių nenustatyta. Augimo parametrai, kaip ir teratogeninio poveikio, poveikio nervų sistemai ir elgsenai, imuninės sistemos ir klinikinės patologijos parametrai 6 mėnesių postnataliniu laikotarpiu buvo panašūs į atitinkamus kontrolinės grupės rodmenis. Vis dėlto, atsižvelgiant į veikimo mechanizmą manytina, kad dėl vaisiaus ekspozicijos nivolumabu gali padidėti vaisiaus imuniteto sutrikimų ar normalaus imuninio atsako pokyčių rizika; PD-1 neturinčioms pelėms nustatyta su imunitetu susijusių sutrikimų.

Nivolumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas  
Natrio chloridas  
Manitolis (E421)  
Penteto rūgštis (dietilenetriaminopentaacto rūgštis)  
Polisorbatas 80 (E433)  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)  
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima. OPDIVO negalima infuzuoti kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas  
3 metai

### Paruošus infuzinį tirpalą

Nustatyta, kad paruošus vartoti infuzinį tirpalą, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka (įskaitant infuzijos trukmę):

Infuzinis preparatas	Paruošto infuzinio tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas	
	2 °C – 8 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje	Kambario temperatūroje (≤ 25 °C), kambario šviesoje
Neskiestas arba praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	30 dienų	24 val., kurios įeina į bendrą 30 dienų terminą
Praskiestas 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu	7 dienos	8 val., kurios įeina į bendrą 7 dienų terminą

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (nepriklausomai nuo skiediklio). Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 7 dienų 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 8 val. (jos įeina į bendrą 7 dienų terminą) kambario temperatūroje (≤ 25 °C). Infuzinį tirpalą reikia paruošti aseptikos sąlygomis (žr. 6.6 skyrių).

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, šviesioje patalpoje - ne ilgiau kaip 48 valandas.

Paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

4 ml koncentrato 10 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir tamsiai mėlyna nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

10 ml koncentrato 10 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir pilka nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

12 ml koncentrato 25 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir mėlyna nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

24 ml koncentrato 25 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (dengtu butilo guma) ir raudona matine nuplėšiama plomba (aliuminio). Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Šį vaistinį preparatą vartojimui turi ruošti apmokytas personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos atžvilgiu.

### Ruošimas ir vartojimas

#### *Dozės apskaičiavimas*

Visai pacientui skirtai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno OPDIVO koncentrato flakono.

### Monoterapija nivolumabu

Priklausomai nuo indikacijos, dozė suaugusiesiems yra 240 mg arba 480 mg neatsižvelgiant į kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Melanoma (progresavusi, adjuvantinis gydymas) paaugliams. 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiausiai 50 kg, skiriama 240 mg arba 480 mg dozė. 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg, skiriama dozė išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę.

- Bendra nivolumabo dozė mg = paciento kūno svoris kg x paskirta dozė mg/kg.
- OPDIVO koncentrato tūris reikiamai dozei (ml) paruošti = bendra nivolumabo dozė mg, padalytai iš 10 (OPDIVO koncentrato stiprumas yra 10 mg/ml).

### Nivolumabo derinys su ipilimumabu

Pacientui paskirta dozė išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę (žr. informaciją pirmiau).

### Nivolumabo derinys su ipilimumabu gydant PPM

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo derinys su ipilimumabu gydant SPLK

Galima skirti dozę pagal kūno svorį (3 mg/kg) arba 360 mg, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant operabilų NSLPV

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant SPLK

Skiriama 240 mg arba 480 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant skrandžio, SSJ arba stemplės adenokarcinomą

Skiriama 360 mg arba 240 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo derinys su ipilimumabu ir chemoterapija

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Nivolumabo ir kabozantinibo derinys

Nivolumabo dozė yra 240 mg arba 480 mg, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### Paruošimas infuzijai

Ruošdami infuzinį tirpalą, laikykitės aseptikos reikalavimų.

OPDIVO galima infuzuoti į veną:

- neskiestą (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- praskiestą tokia tvarka:
  - galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 iki 10 mg/ml.
  - bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 160 ml. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 4 ml kilogramui kūno svorio.

OPDIVO koncentratą galima skiesti:

- 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
- 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

### 1 ETAPAS

- Apžiūrėkite OPDIVO koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. OPDIVO koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis. Jei tirpalas yra drumstas, jo spalva yra pakitusi arba yra kitokių dalelių nei kelios beveik permatomos arba baltos dalelės, flakoną reikia sunaikinti.
- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą OPDIVO koncentrato tūrį.

## 2 ETAPAS

- Suleiskite koncentratą į sterilų stiklinį buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninę (PVC ar poliolefino) talpyklę.
- Jei reikia, praskieskite reikiamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Siekiant palengvinti paruošimą, koncentratą galima tiesiogiai suleisti į užpildytą maišelį, kuriame yra reikiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūris.
- Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

### Vartojimas

OPDIVO infuzinio tirpalo negalima į veną suleisti pagreitintai ar iš karto.

OPDIVO reikia infuzuoti į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės.

OPDIVO negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistiniais preparatais. Infuzijai naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

OPDIVO infuzinis tirpalas yra suderinamas su PVC ir poliolefino talpyklėmis, stiklo buteliukais, PVC infuzinėmis sistemomis ir į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Baigus nivolumabo dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

### Atliekų tvarkymas

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

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

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data – 2015 m. birželio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data – 2020 m. balandžio 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJA IR GAMINTOJI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJA IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimai ir adresai

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką tiekiamas OPDIVO, visi sveikatos priežiūros specialistai, galintys skirti šio vaistinio preparato, ir visi pacientai, numatomi juo gydyti, arba jų globėjai galėtų gauti arba gautų paciento įspėjamąją kortelę.

- **Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti ši pagrindinė informacija:**
- OPDIVO gali padidinti šių sutrikimų riziką:
  - su imunitetu susijusio pneumonito;
  - su imunitetu susijusio kolito;
  - su imunitetu susijusio hepatito;
  - su imunitetu susijusio nefrito ir inkstų disfunkcijos;
  - su imunitetu susijusių endokrinopatijų;
  - su imunitetu susijusių odos nepageidaujamų reakcijų;
  - kitų su imunitetu susijusių nepageidaujamų reakcijų.
- Kilusių vaistinio preparato saugumo problemų požymiai ir simptomai bei kada kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą.
- OPDIVO skiriančio gydytojo kontaktinė informacija.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
1. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas. Tolimesniam ipilimumabo įnašui į vartojamo nivolumabo ir ipilimumabo derinio veiksmingumą ir toksiškumą išaiškinti, registruotojas turi atlikti ir pateikti randomizuoto klinikinio tyrimo, kuriame lyginami saugumas ir veiksmingumas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su nivolumabo monoterapija gydant anksčiau negydytą progresavusią vidutinės ar didelės rizikos ir su tam tikru PD-L1 spektro išraiškos lygiu inkstų ląstelių karcinomą rezultatus. Šis tyrimas turi būti atliktas pagal suderintą protokolą.	2024 m. spalio 31 d.
2. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas. Siekiant toliau vertinti nivolumabo veiksmingumą suaugusių pacientų, sergančių stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžiu, adjuvantiniam gydymui, registruotojas turi pateikti III fazės tyrimo CA209577 antros tarpinės ir galutinės OS analizės duomenis.	2024 m. rugsėjo 30 d.
3. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Siekiant toliau vertinti nivolumabo neoadjuvantinio gydymo veiksmingumą suaugusiems pacientams, sergantiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, registruotojas turi pateikti 3 fazės tyrimo CA209816 galutinės OS analizės duomenis.	Iki 2025 m. birželio 30 d.
4. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas. Siekiant toliau vertinti nivolumabo veiksmingumą suaugusių pacientų, sergančių urotelio karcinomos su invazija į raumenis adjuvantiniam gydymui, registruotojas turi pateikti III fazės tyrimo CA209274 antros tarpinės ir galutinės OS analizės duomenis pacientams, kurių naviko ląstelių PD-L1 raiška $\geq 1\%$ .	2027 m. gruodžio 31 d.
5. Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Siekiant toliau vertinti nivolumabo veiksmingumą suaugusių pacientų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, sergančių IIB arba IIC stadijos melanoma, adjuvantiniam gydymui, registruotojas turi pateikti III fazės tyrimo CA20976K pirmos tarpinės OS analizės duomenis.	2029 m. kovo 31 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OPDIVO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
nivolumabas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml koncentrato yra 10 mg nivolumabo.  
Kiekviename 4 ml flakone yra 40 mg nivolumabo.  
Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg nivolumabo.  
Kiekviename 12 ml flakone yra 120 mg nivolumabo.  
Kiekviename 24 ml flakone yra 240 mg nivolumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas dihidratas, natrio chloridas, manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80 (E433), natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui.

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml  
120 mg/12 ml  
240 mg/24 ml

1 flakonas

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1014/001 – 40 mg flakonas

EU/1/15/1014/002 – 100 mg flakonas

EU/1/15/1014/003 – 240 mg flakonas

EU/1/15/1014/004 – 120 mg flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### FLAKONO ETIKETĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OPDIVO 10 mg/ml sterilus koncentratas  
nivolumabas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml koncentrato yra 10 mg nivolumabo.  
Kiekviename 12 ml flakone yra 120 mg nivolumabo.  
Kiekviename 24 ml flakone yra 240 mg nivolumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas dihidratas, natrio chloridas, manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbatas 80 (E433), natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis, injekcinis vanduo.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sterilus koncentratas

120 mg/12 ml  
240 mg/24 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
i.v.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1014/003 – 240 mg flakonas

EU/1/15/1014/004 – 120 mg flakonas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

OPDIVO 10 mg/ml sterilus koncentratas  
nivolumabas  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Tik vienkartiniam vartojimui.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

40 mg/4 ml  
100 mg/10 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### OPDIVO 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui nivolumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Svarbu, kad gydymo metu Jūs visada turėtumėte išpėjamą kortelę kartu su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra OPDIVO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant OPDIVO
3. Kaip vartoti OPDIVO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti OPDIVO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra OPDIVO ir kam jis vartojamas

OPDIVO – tai vaistas, skirtas:

- suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių pažengusios melanomos (tam tikram odos vėžiui) gydymui;
- visiškai išoperuotos suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių melanomos gydymui (gydymas po operacijos vadinamas adjuvantiniu);
- suaugusiųjų pažengusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (tam tikros rūšies plaučių vėžiui) gydymui;
- suaugusių pacientų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (plaučių vėžio tipas) gydymui prieš rezekciją (gydymas prieš operaciją vadinamas neoadjuvantiniu);
- suaugusiųjų piktybinės pleuros mezoteliomos (tam tikro plaučių dangalo vėžio) gydymui;
- suaugusiųjų pažengusio inkstų ląstelių karcinomos (progresavusiam inkstų vėžiui) gydymui;
- gydymui suaugusiųjų klasikinei Hodžkino limfomai, kuri atsinaujina po ankstesnio gydymo, įskaitant autologinę kamieninių ląstelių transplantaciją (savų kraują gaminančių ląstelių persodinimą), arba į jį nereagavo;
- suaugusiųjų pažengusio galvos ir kaklo vėžio gydymui;
- suaugusiųjų pažengusios urotelio karcinomos (šlapimo pūslės ir šlapimo takų vėžiui) gydymui;
- suaugusiųjų urotelio karcinomos (šlapimo pūslės ir šlapimo takų vėžiui) gydymui pilnai ją išoperavus;
- suaugusiųjų pažengusio storosios ir tiesiosios žarnos vėžio gydymui;
- suaugusiųjų pažengusio stemplės vėžio gydymui;
- suaugusiųjų stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio gydymui, jeigu yra liekamosios pataloginės ligos po ankstesnės neoadjuvantinės chemoradioterapijos ir chirurginės operacijos;
- suaugusiųjų išplitusios skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinomos (vėžio) gydymui.

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos nivolumabo, kuris yra monokloninis antikūnas, t.y. baltymo rūšis, skirta atpažinti tam tikrus taikinius organizme ir prisitvirtintų prie jų.

Nivolumabas prisijungia prie taikinio – baltymo, vadinamo programuojamo žuvimo – 1 (PŽ-1) receptoriumi, kuris gali išjungti T ląstelių aktyvumą. T ląstelės – tai tam tikri baltieji kraujo kūneliai, priklausantys imuninei (natūralios organizmo apsaugos) sistemai. Prisijungęs prie PŽ-1 receptorių, nivolumabas blokuoja jų veikimą ir neleidžia jiems išjungti T ląstelių. Tai leidžia padidinti pastarųjų

aktyvumą prieš melanomos, plaučių, inkstų, limfoidinio, galvos ir kaklo, šlapimo pūslės, storosios ir tiesiosios žarnos, skrandžio, stemplės arba skrandžio ir stemplės jungties vėžio ląsteles.

OPDIVO galima vartoti kartu su kitais vaistais nuo vėžio. Jums taip pat svarbu perskaityti jų pakuotės lapelius. Jei kiltų klausimų dėl šių vaistų, kreikitės į gydytoją.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant OPDIVO

### OPDIVO vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** nivolumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Pakuotės turinys ir kita informacija“). Jei abejojate, **pasitarkite su gydytoju**.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti OPDIVO, kadangi šis vaistas gali sukelti:

- **širdies sutrikimų**, pvz., širdies susitraukimų ritmo ar dažnio pokyčių arba nenormalaus širdies ritmo;
- **plaučių sutrikimų** (kvėpavimo pasunkėjimą ar kosulį), kurie gali rodyti plaučių uždegimą (pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą);
- **viduriavimą** (vandeningų, skystų ar minkštų išmatų atsiradimą) arba kitokių **žarnų uždegimo** (kolito) simptomų (pilvo skausmą ir gleivių ar kraujo išmatose atsiradimą);
- **kepenų uždegimą (hepatitą)**. Galimi hepatito požymiai ir simptomai yra pakitę kepenų funkcijos rodmenys, geltonos akys ar oda (gelta), skausmas dešinėje pilvo pusėje ir nuovargis;
- **inkstų uždegimą ar kitokių sutrikimų**. Galimi jų požymiai ir simptomai yra pakitę inkstų funkcijos rodmenys ir sumažėjęs šlapimo tūris;
- **hormonus gaminančių liaukų** (hipofizės, skydliaukės, prieskydinės liaukos, antinksčių) **pažeidimų**, kurie gali sutrikdyti šių liaukų veiklą. Galimi sutrikusios šių liaukų funkcijos požymiai ir simptomai yra nuovargis, pakitęs kūno svoris, galvos skausmas, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje ir sutrikęs regėjimas;
- **cukrinį diabetą**, įskaitant sunkų ir kartais pavojingą gyvybei sutrikimą, pasireiškusį dėl diabeto sukulto rūgšties kaupimosi kraujyje – diabetinę ketoacidozę. Simptomai gali būti didesnis negu įprastai alkis ar troškulys, poreikis dažniau šlapintis, svorio netekimas, nuovargio pojūtis ar sunkumas aiškiai mąstyti, saldus ar vaisių kvapas iš burnos, saldus ar metalo skonis burnoje, pakitęs šlapimo ar prakaito kvapas, pykinimas ar vėmimas, skrandžio skausmas ir gilus ar greitas kvėpavimas;
- **odos uždegimą**, kuris gali sukelti sunkių odos reakcijų (tokių kaip toksinė epidermio nekrolizė ar Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas). Galimi sunkių odos reakcijų požymiai ir simptomai yra išbėrimas, niežėjimas ir odos lupimasis, kuris gali būti mirtinas;
- **raumenų uždegimą**, pvz., miokarditą (širdies raumens uždegimą), miozitą (raumenų uždegimą) ir rbdomiolizę (raumenų ir sąnarių stingulį, raumenų spazmus). Galimi požymiai ir simptomai yra raumenų skausmas, stingulys, silpnumas, krūtinės skausmas ar stiprus nuovargis;
- **persodinto solidinio organo atmetimą**;
- **transplanto prieš šeimininką liga**;
- **hemofagocitinę limfohistiocitozę**. Reta liga, kuria sergant imuninė sistema gamina per daug kitais atžvilgiais normalių su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų sutrikimai ir širdies veiklos sutrikimai.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei atsiras bet kuris iš šių požymių ar simptomų arba jei jie pasunkės. **Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys**. Jūsų gydytojas gali:

- skirti kitų vaistų, kad neatsirastų komplikacijų ir palengvėtų simptomai;
- atidėti kitos OPDIVO dozės vartojimą;
- arba visiškai nutraukti Jūsų gydymą OPDIVO.

Pažymėtina, kad šie požymiai ir simptomai **kartais būna vėlyvi** ir gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po paskutinės dozės vartojimo. Prieš pradėdant gydymą, gydytojas patikrins bendrą Jūsų sveikatos būklę. Be to, gydymo metu Jums bus atliekami **kraujo tyrimai**.

### **Pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš pradėdant vartoti OPDIVO:**

- jeigu sergate **autoimunine liga** (būklė, kai organizmas puola savas ląsteles);
- jeigu sergate **akių melanoma**;
- jeigu prieš tai Jums buvo skirta ipilimumabo, t. y. kito vaisto melanomai gydyti, ir šis vaistas Jums buvo sukėlęs **sunkų šalutinį poveikį**;
- jeigu Jūsų **vėžys yra išplitęs į smegenis**;
- jeigu Jūs sergate arba anksčiau sirgote **plaučių uždegimu**;
- jeigu Jūs vartojate arba vartojote **imunitetą slopinančių vaistų**.

**Donorinių kamieninių ląstelių (t.y. alogeninės) transplantacijos komplikacijos anksčiau vartojus OPDIVO.** Šios komplikacijos gali būti sunkios ir net mirtinos. Po alogeninių kamieninių ląstelių transplantacijos Jums pagalbą teikiantis sveikatos priežiūros specialistas stebės, ar nėra komplikacijų požymių.

### **Vaikams ir paaugliams**

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų OPDIVO vartoti negalima, išskyrus 12 metų ir vyresnius paauglius, sergančius melanoma.

### **Kiti vaistai ir OPDIVO**

**Prieš Jums leidžiant OPDIVO, pasakykite gydytojui,** jeigu vartojate kokių nors imuninę sistemą slopinančių vaistų (pvz., kortikosteroidų), kadangi jie gali trikdyti OPDIVO veikimą. Vis dėlto vartojant OPDIVO gydytojas gali skirti kortikosteroidų, kad susilpnėtų šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti gydymo metu (tokiu atveju įtakos šio vaisto veikimui kortikosteroidai neturės). Jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kokių kitų vaistų, apie tai **pasakykite gydytojui.** Nepasitarę su gydytoju gydymo metu **nevirtokite jokių kitų vaistų.**

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, planuojate pastoti arba žindote kūdikį, apie tai **pasakykite gydytojui.**

**Nėštumo laikotarpiu OPDIVO vartoti negalima,** nebent tai konkrečiai Jums nurodė gydytojas. OPDIVO poveikis nėščioms moteris nežinomas, tačiau gali būti, kad šio vaisto veiklioji medžiaga nivolumabas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui.

- Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydymo OPDIVO laikotarpiu ir bent 5 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės privalote taikyti **veiksmingą kontracepcijos metodą.**
- Jeigu OPDIVO vartojimo metu tapsite nėščia, apie tai **pasakykite gydytojui.**

Ar OPDIVO patenka į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto pavojaus krūtimi maitinamam kūdikiui paneigti negalima. **Paklauskite gydytojo,** ar galite maitinti krūtimi gydymo OPDIVO metu ir po jo.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

OPDIVO ir jo derinys su ipilimumabu gali silpnai paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vairuokite ir valdykite mechanizmus atsargiai, kol įsitikinsite, kad OPDIVO Jums nekenkia.

### **OPDIVO sudėtyje yra natrio**

**Pasakykite gydytojui,** prieš pradėdami vartoti OPDIVO, jeigu Jums ribojamas natrio (druskos) kiekis maiste. Kiekviename šio vaisto koncentrato mililitre yra 2,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). OPDIVO 4 ml flakone yra 10 mg natrio, 10 ml flakone – 25 mg natrio, 12 ml flakone – 30 mg natrio, o 24 ml flakone – 60 mg natrio (tai sudaro atitinkamai 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % ir 3 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems).

Svarbiausią šio pakuotės lapelio informaciją taip pat rasite paciento išpėjamojoje kortelėje, kurią gavote iš gydytojo. Svarbu šią išpėjamąją kortelę saugoti ir parodyti savo partneriui ar globėjams.

### **3. Kaip vartoti OPDIVO**

#### **Kokia OPDIVO dozė vartojama**

Vartojant vien OPDIVO, rekomenduojama dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites, priklausomai nuo indikacijos.

Kai 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiausiai 50 kg, OPDIVO skiriamas vienas odos vėžiui gydyti, rekomenduojama dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites. 12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, rekomenduojama dozė yra 3 mg nivolumabo vienam kūno svorio kilogramui kas 2 savaites arba 6 mg nivolumabo vienam kūno svorio kilogramui kas 4 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu odos vėžio gydymui suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, rekomenduojamos 4 pirmos OPDIVO dozės yra 1 mg nivolumabo kilogramui kūno svorio (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti 240 mg OPDIVO (gydymo vienu vaistu fazė) kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, kurie sveria ne mažiau kaip 50 kg, arba 3 mg nivolumabo kūno svorio kilogramui kas 2 savaites, arba 6 mg nivolumabo kūno svorio kilogramui kas 4 savaites 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu progresavusiam inkstų vėžiui gydyti, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 3 mg nivolumabo kilogramui jūsų kūno svorio pirmosioms 4 dozėms (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama OPDIVO dozė yra 240 mg skiriama kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant kartu su ipilimumabu pažengusiam storosios ar tiesiosios žarnos vėžiui gydyti, rekomenduojamos pirmos 4 OPDIVO (nivolumabo) dozės yra 3 mg kilogramui kūno svorio (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau rekomenduojama vartoti vien OPDIVO (240 mg kas 2 savaites).

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu piktybinei pleuros mezoteliomai gydyti, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, rekomenduojama OPDIVO (nivolumabo) dozė yra 3 mg kilogramui kūno svorio kas 2 savaites arba 360 mg kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapija nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantiniam gydymui, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapija išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapiniais vaistais išplitusiai skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinomai gydyti, rekomenduojama dozė 360 mg kas 3 savaites arba 240 mg kas 2 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkiąsteliniam plaučių vėžio gydymui, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites. Baigus 2 chemoterapijos ciklus, vartojamas OPDIVO derinys su ipilimumabu, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 360 mg kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO ir kabozantinibo derinį progresavusiam inkstų vėžiui gydyti, rekomenduojama OPDIVO dozė yra 240 mg kas 2 savaites arba 480 mg kas 4 savaites.

Priklausomai nuo Jums skirtos dozės, reikiamas OPDIVO kiekis prieš vartojimą bus praskiestas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu. Reikiamai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno OPDIVO flakono.



### **Kaip vartojamas OPDIVO**

OPDIVO bus vartojamas lignoninėje arba klinikoje prižiūrint patyrusiam gydytojui.

OPDIVO Jums bus kas 2 arba 4 savaites infuzuojamas (sulašinamas) į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės. Gydytojas OPDIVO skyrimą tęs tol, kol laikysis jo sukeliama nauda Jums arba kol gydymo nebetoleruosite.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu odos, pažengusiam inkstų arba pažengusiam storosios ar tiesiosios žarnos vėžiui gydyti, pirmos 4 dozės infuzuojamos (sulašinamos) per 30 min. kas 3 savaites (sudėtinio gydymo fazė). Vėliau šio vaisto infuzuojama per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės (gydymo vienu vaistu fazė).

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu piktybinei pleuros mezoteliomai gydyti, Jums bus atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 2 arba 3 savaites, priklausomai nuo dozės.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapija nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio neoadjuvantiniam gydymui, atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 3 savaites.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapija išplitusiam stemplės vėžiui gydyti, atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės.

Vartojant OPDIVO derinį su chemoterapiniais vaistais išplitusiai skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinomai gydyti, atliekama 30 minučių trukmės infuzija kas 3 arba kas 2 savaites, priklausomai nuo dozės.

Vartojant OPDIVO derinį su ipilimumabu ir chemoterapija išplitusiam nesmulkialąsteliniam plaučių vėžio gydymui, Jums bus atliekama 30 min. trukmės infuzija kas 3 savaites.

Kartu vartojant kabozantinibą, OPDIVO sulašinamas per 30 arba 60 min. kas 2 arba 4 savaites, priklausomai nuo dozės.

### **Praleidus OPDIVO dozę**

Labai svarbu laiku atvykti į visus apsilankymus, kurių metu bus lašinamas OPDIVO. Praleidę apsilankymą paklauskite gydytojo, kada reikės vartoti kitą dozę.

### **Nustojus vartoti OPDIVO**

Nutraukus gydymą, gali išnykti vaisto poveikis. Nenutraukite OPDIVO vartojimo, nebent tai aptarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Jūsų gydymo ar šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

OPDIVO derinant su kitais vaistais nuo vėžio, pirmiausia suleidžiama OPDIVO, o paskui – kitų vaistų.

Kaip vartojami kiti vaistai, žr. jų pakuotės lapeliuose. Jei kiltų klausimų dėl šių vaistų, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydytojas tai aptars su Jumis ir paaiškins apie gydymo riziką ir naudą.

**Žinokite svarbius uždegimo simptomus.** OPDIVO veikia Jūsų imuninę sistemą ir gali sukelti įvairių kūno dalių uždegimą. Uždegimas gali sunkiai pažeisti Jūsų organizmą. Kai kurios uždegiminės ligos gali kelti pavojų gyvybei, dėl jų gali tekti nutraukti OPDIVO vartojimą.

Vartojant **vien OPDIVO**, pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

**Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (pernešančių deguonį), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcijomis) arba kraujo plokštelių (padedančių krešėti kraujui) skaičius
- Sumažėjęs apetitas, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)
- Galvos skausmas
- Dusulys, kosulys
- Viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
- Odos išbėrimas, kartais su pūslėmis, niežėjimas
- Raumenų ir kaulų skausmas (skeleto ir raumenų skausmas), sąnarių skausmas (artralgija)
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis, karščiavimas

**Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Sunki plaučių infekcija (pneumonija), bronchitas
- Su vaisto infuzija susijusios reakcijos, alerginė reakcija (įskaitant pavojingą gyvybei alerginę reakciją)
- Per silpna skydliaukės veikla (gali sukelti nuovargį ar kūno svorio padidėjimą); per stipri skydliaukės veikla (gali sukelti dažną širdies plakimą, prakaitavimą ir kūno svorio sumažėjimą), padidėjusi skydliaukė
- Dehidratacija, sumažėjęs kūno svoris, mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)
- Nervų uždegimas (sukelia rankų ir kojų nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą), svaigulys
- Neryškus matymas, sausos akys
- Dažni širdies susitraukimai, nenormalus širdies ritmas
- Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija)
- Plaučių uždegimas (pneumonitas), kuriam būdingas kosulys ir kvėpavimo pasunkėjimas, skysčio sankaupos aplink plaučius
- Žarnų uždegimas (kolitas), burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), sausa burna
- Pakitusios spalvos odos dėmės (vitiligos), sausa oda, paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas
- Sąnarių uždegimas (artritas)
- Inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nusilpimas)
- Skausmas, krūtinės skausmas, edema (patinimas)

**Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas
- Lėtinės ligos, kurioms būdingos uždegiminių ląstelių sankaupos įvairiuose organuose ir audiniuose, dažniausiai – plaučiuose (sarkoidozė)
- Sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija, susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas), diabetas
- Kraujo rūgštingumo padidėjimas (metabolinė acidozė)
- Nejautrą ir silpnumą sukeliantis nervų pažeidimas (polineuropatija); nervų uždegimas, kai organizmas puola pats save (tuomet pasireiškia nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas – autoimuninė neuropatija)
- Akies uždegimas, dėl kurio atsiranda skausmas ir paraudimas
- Širdies raumens uždegimas, širdies dangalų uždegimas ir skysčio sankaupos aplink širdį (perikardo sutrikimai), pakitęs širdies ritmas ar susitraukimų dažnis
- Skystis plaučiuose
- Kasos uždegimas (pankreatitas), skrandžio uždegimas (gastritas)

- Kepenų uždegimas (hepatitas), tulžies latakų užsikimšimas (cholestazė)
- Odos liga, pasireiškianti sustorėjusios raudonos odos ploteliais, kurie dažnai turi sidabro spalvos žvynų (psoriazė), veido odos liga, pasireiškianti neįprastais nosies ir skruostų rožiniais spuogais; sunki odos būklė, pasireiškianti raudonomis, dažnai niežtinčiomis primenančiomis išbėrimą dėl tymų dėmėmis, kurios prasideda nuo galūnių ar kartais veido arba kitų vietų (daugiaformė eritema), dilgėlinė (niežintis gumbuotas išbėrimas)
- Raumenų uždegimas, sukeltantis skausmą ar stingulį (reumatinė polimialgija)

#### **Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

- Laikinas neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas)
- Liga, dėl kurios pasireiškia limfmazgių uždegimas arba jie padidėja (Kikuchi limfadenitas)
- Kraujo parūgštėjimas dėl diabeto (diabetinė ketoacidozė), susilpnėjusi prieskydinės liaukos funkcija
- Laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (Guillain-Barré sindromas); apsauginių nervų dangalų netekimas (demielinizacija); liga, dėl kurios susilpnėja ir greitai nuvargsta raumenys (miastenijos sindromas), smegenų uždegimas
- Kraujagyslių uždegiminė liga
- Plonųjų žarnų opos
- Sunkus ir galimai mirtinas odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė ar Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas)
- Liga, kai imuninė sistema puola liaukas, kurios gamina skysčius, pvz., ašaras ir seiles (*Sjogren* sindromas), su fiziniu krūviu nesusijęs raumenų maudimas, jautrumas ar silpnumas (miopatija), raumenų uždegimas (miozitas), raumenų ir sąnarių stingulys, raumenų spazmai (rabdomiolizė)
- Inkstų uždegimas, šlapimo pūslės uždegimas, kurio požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje

#### **Kitas (dažnis nežinomas) praneštas šalutinis poveikis (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- Būklė, kai imuninė sistema pagamina per daug prieš infekciją kovojančių ląstelių, kurios vadinamos histiocitais ir limfocitais bei gali sukelti įvairių simptomų (ji vadinama hemofagocitine limfocitocitoze)
- Persodinto solidinio organo atmetimas
- Metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių pavartojus vaistų nuo vėžio, grupę, kuriai būdinga padidėjusi kalio ir fosfato bei sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje (naviko irimo sindromas)
- Uždegiminė liga (tikriausiai autoimuninės kilmės), pažeidžianti akis, odą, ausis bei galvos ir stuburo smegenų dangalus (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas)
- Rankų ar kojų skausmas, aptirpimas, dilgčiojimas ar silpnumas; šlapimo pūslės ar žarnų sutrikimai, įskaitant padažnėjusį šlapinimąsi, šlapimo nelaikymą, pasunkėjusį šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas ar skersinis mielitas)
- Odos ir (arba) lytinių organų srities pokyčiai, susiję su džiūvimu, išplonėjimu, niežėjimu ir skausmu (sklerozuojanti kerpligė ar kiti lichenoidiniai sutrikimai)

Vartojant **OPDIVO derinį su kitais vaistais nuo vėžio**, pranešta apie toliau nurodytą šalutinį poveikį (jo dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo kitų vartojamų vaistų nuo vėžio derinio).

#### **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių (pernešančių deguonį), baltųjų kraujo ląstelių (svarbių kovai su infekcijomis) arba kraujo plokštelių (padedančių krešėti kraujui) skaičius
- Susilpnėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali pasireikšti nuovargis ir augti svoris), sustiprėjusi skydliaukės funkcija (dėl to gali padažnėti širdies susitraukimai, pasireikšti prakaitavimas ir kristi svoris)
- Sumažėjęs apetitas, kūno svorio sumažėjimas, sumažėjęs albumino kiekis kraujyje, padidėjęs (hiperglikemija) arba sumažėjęs (hipoglikemija) cukraus kiekis kraujyje

- Nervų uždegimas, sukeliantis rankų ir kojų nejautrą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą), galvos skausmas, svaigulys, pakitęs skonis
- Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija)
- Oro stoka (dusulys), kosulys, nenormalus kalbėjimo garsas (disfonija)
- Viduriavimas (vandeningos, skystos arba minkštos išmatos), vidurių užkietėjimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, burnos ertmės opelės ir pūslelės (stomatitas), nevirškinimas (dispepsija)
- Odos išbėrimas, niežėjimas, plaštakų ar padų skausmas – odos išbėrimas ar paraudimas, dilgčiojimas ir skausmingumas, pereinantis į simetrišką paraudimą, patinimą ir skausmą, ypač delnų ir padų (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas)
- Sąnarių skausmas (artralgija), raumenų ir kaulų skausmas, raumenų spazmai
- Padidėjęs baltymo kiekis šlapime
- Nuovargis ar silpnumas, karščiavimas, edema (patinimas)

#### **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Sunki plaučių infekcija (pneumonija), bronchitas; akies uždegimas (konjunktyvitas)
- Padidėjęs kai kurių baltųjų kraujo ląstelių kiekis, sumažėjęs neutrofilų kiekis su karščiavimu
- Alerginė reakcija, su vaisto infuzija susijusios reakcijos
- Sumažėjusi antinksčių (virš inkstų esančių liaukų) hormonų sekrecija; susilpnėjusi hipofizės (smegenų pamate esančios liaukos) funkcija (hipopituitarizmas) arba jos uždegimas (hipofizitas), skydliaukės padidėjimas, diabetas.
- Dehidratacija, sumažėjęs fosfato kiekis kraujyje
- Pakitę jutimai, pvz., nejautra ir dilgčiojimas (parestezija)
- Nuolat ausyse girdimas garsas, kurio nėra (spengimas ausyse)
- Neaiškus matymas, sausa akis
- Dažni širdies susitraukimai, nenormalus širdies ritmas, kraujagyslių uždegiminė liga
- Kraujo krešulių susidarymas kraujagyslėse (trombozė)
- Plaučių uždegimas (pneumonitas, kuriam būdingas kosulys ir pasunkėjęs kvėpavimas), skysčio sankaupos aplink plaučius, kraujo krešuliai, kraujavimas iš nosies
- Žarnyno uždegimas (kolitas), kasos uždegimas (pankreatitas), sausa burna, skrandžio uždegimas (gastritas), burnos skausmas, hemorojiniai mazgai (iš išangės iškrentantys veniniai mazgai)
- Kepenų uždegimas
- Pakitusios spalvos odos dėmės (įskaitant vitiligą), paraudusi oda, neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas, pakitusi plaukų spalva, dilgėlinė (niežintis išbėrimas), pakitusi odos spalva arba nenormalus jos patamsėjimas (hiperpigmentacija), išsausėjusi oda
- Sąnarių uždegimas (artritas), raumenų silpnumas, raumenų skausmas.
- Inkstų nepakankamumas (staigus inkstų funkcijos nutrūkimas)
- Skausmas, krūtinės skausmas, drebulys
- Bloga bendra savijauta (negalavimas)

#### **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

- Kraujo parūgštėjimas dėl diabeto (diabetinė ketoacidozė)
- Padidėjęs rūgščių kiekis kraujyje.
- Laikinas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia galūnių skausmas, silpnumas ir paralyžius (Guillain-Barré sindromas); nervų pažeidimas, dėl kurio pasireiškia nejautra ar silpnumas (polineuropatija); nusvirusi pėda (šeivinio nervo paralyžius); organizmo kenkimo sau pačiam sukeltas nervų uždegimas, dėl kurio pasireiškia nejautra, silpnumas, dilgčiojimas ar deginantis skausmas (autoimuninė neuropatija), raumenų silpnumas ir nuovargis be atrofijos (generalizuota miastenija arba sindromas),
- Smegenų uždegimas
- Akies uždegimas, dėl kurio atsiranda skausmas ir paraudimas
- Pakitęs širdies ritmas arba susitraukimų dažnis, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, širdies raumens uždegimas
- Skysčio sankaupos aplink plaučius Žarnų prakiurimas, dvylikapirštės žarnos uždegimas, liežuvio deginimo pojūtis ar skausmas (glosodinija)
- Sunkus ir galimai mirtinas odos lupimasis (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas), odos liga, kuriai būdingi sustorėjusios raudonos odos lopinėliai, dažnai padengti panašiais į

sidabrinčius žvynais (žvynelinė), sunki odos liga, dėl kurios išberia raudonomis, dažnai niežtinčiomis dėmėmis, panašiomis kaip sergant tymais (pradedama berti nuo galūnių, kartais išberia veidą ir kitas kūno dalis) – daugiaformė eritema

- Raumenų skausmingumas ar silpnumas ne dėl fizinio krūvio (miopatija), raumenų uždegimas (miozitas), raumenų ir sąnarių stingulys; raumenų uždegimas, dėl kurio pasireiškia jų skausmas ar stingulys (reumatinė polimialgija), apatinio žandikaulio pažeidimas, nenormalios angos tarp dviejų kūno dalių (pvz., tarp organo ar kraujagyslės ir kitos struktūros) susidarymas (ji vadinama fistule)
- Inkstų uždegimas; Šlapimo pūslės uždegimas, kurio požymiai ir simptomai, kuriais jis gali pasireikšti: dažnas ir (arba) skausmingas šlapinimasis, staigiai atsirandantis poreikis šlapintis, kraujas šlapime, skausmas arba spaudimas apatinėje pilvo dalyje

#### **Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)**

- Laikinas (praeinantis) neinfekcinis galvos ir stuburo smegenų dangalų uždegimas (aseptinis meningitas)
- Lėtinė liga, kai įvairiuose organuose ir audiniuose (dažniausiai plaučiuose) kaupiasi uždegiminės ląstelės (sarkoidozė)
- Susilpnėjusi prieskydinės liaukos funkcija
- Metabolinių komplikacijų, pasireiškiančių po vėžio gydymo, grupė, kai kraujyje padaugėja kalio ir fosfato bei sumažėja kalcio (naviko irimo sindromas)
- Uždegiminis sutrikimas (tikriausiai autoimuninės kilmės), dėl kurio pažeidžiamos akys, oda, ausų membranos bei galvos ir nugaros smegenų dangalai (*Vogt-Koyanagi-Harada* sindromas)
- Nervų uždegimas
- Rankų ar kojų skausmas, aptirpimas, dilgčiojimas ar silpnumas; šlapimo pūslės ar žarnų sutrikimai, įskaitant padažnęjusį šlapinimąsi, šlapimo nelaikymą, pasunkėjusį šlapinimąsi ir vidurių užkietėjimą (mielitas ar skersinis mielitas)
- Sunkus ir galimai mirtinas odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė), odos ir (arba) lytinių organų srities pokyčiai, susiję su džiūvimu, išplonėjimu, niežėjimu ir skausmu (sklerozuojanti kerpligė ar kiti lichenoidiniai sutrikimai)
- Lėtinė sąnarių liga (spondiloartropatija) – tai liga, kai imuninė sistema pažeidžia organizmo drėgmę gaminančias liaukas, pvz., ašaras ir seiles (Sjogren sindromas), raumenų spazmai (rabdomiolizė)

#### **Kitas (nežinomo dažnio) šalutinis poveikis (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):**

- Įvairiais simptomais galintis pasireikšti sveikatos sutrikimas, kai imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais (vadinamoji hemofagocitinė limfocitocitozė)
- Persodinto (solidinio) organo atmetimas
- Širdies dangalo uždegimas ir skysčio sankaupos aplink širdį (perikardo sutrikimai)

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei Jums pasireikš bet kuris aukščiau paminėtas šalutinis poveikis. Nebandykite simptomų lengvinti kitais vaistais patys.

#### **Tyrimų rezultatų pokyčiai**

Vartojant OPDIVO vieną arba jo derinį su kitais vaistais, gali pakisti gydytojo atliekamų tyrimų duomenys. Tokie pokyčiai yra:

- nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rodmenys: kepenų fermentų aspartato aminotransferazės, alanino aminotransferazės, gama glutamiltransferazės ar šarminės fosfatazės aktyvumo bei bilirubino (medžiagų apykaitos produkto) kiekio kraujyje padidėjimas;
- nenormalūs inkstų veiklos tyrimų rodmenys (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- padidėjęs fermentų, ardančių riebalus ir krakmolą, kiekis;
- padidėjęs ar sumažėjęs kalcio ar kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs ar sumažėjęs magnio ar natrio kiekis kraujyje;
- padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis;
- padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje;
- padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite **gydytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti OPDIVO**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, šviesioje patalpoje - ne ilgiau kaip 48 valandas.

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **OPDIVO sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra nivolumabas.

Kiekviename ml koncentrato infuziniam tirpalui yra 10 mg nivolumabo.

Kiekviename flakone yra arba 40 mg (4 ml), 100 mg (10 ml), 120 mg (12 ml) arba 240 mg (24 ml) nivolumabo.

- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas, natrio chloridas (žr. 2 skyrių, „OPDIVO sudėtyje yra natrio“), manitolis (E421), penteto rūgštis, polisorbitas 80 (E433), natrio hidroksidas, vandenilio chlorido rūgštis ir injekcinis vanduo.

#### **OPDIVO išvaizda ir kiekis pakuotėje**

OPDIVO koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis, kuriame gali būti šiek tiek smulkių dalelių.

Pakuotėje yra vienas 4 ml, vienas 10 ml, vienas 12 ml arba vienas 24 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Airija

#### **Gamintojas**

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Airija

## Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

### **OPDIVO ruošimas ir vartojimas**

Šį vaistinių preparatą vartojimui turi ruošti apmokytas personalas, laikydamasis geros praktikos taisyklių, ypač aseptikos atžvilgiu.

### **Dozės apskaičiavimas**

Visai dozei gali prireikti daugiau kaip vieno OPDIVO koncentrato flakono.

#### Monoterapija nivolumabu

Priklausomai nuo indikacijos, suaugusiesiems skiriama 240 mg arba 480 mg neatsižvelgiant į kūno svorį.

Melanoma (progresavusi, adjuvantinis gydymas) paaugliams. 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiausiai 50 kg, skiriama 240 mg arba 480 mg dozė. 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 50 kg, skiriama dozė išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę.

- **Bendra nivolumabo dozė** mg = paciento kūno svoris kg x paskirta dozė mg/kg.
- **OPDIVO koncentrato tūris** reikiamai dozei (ml) paruošti = bendra nivolumabo dozė mg, padalytai iš 10 (OPDIVO koncentrato stiprumas yra 10 mg/ml).

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu

Pacientui **paskirta dozė** išreiškiama mg/kg. Pagal šią paskirtą dozę apskaičiuokite bendrą dozę (žr. informaciją pirmiau).

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu gydant piktybinę pleuros mezoteliomą

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu gydant išplitusį stemplės vėžį

Galima skirti dozę pagal kūno svorį (3 mg/kg) arba 360 mg, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant operabilų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį

Skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant išplitusį stemplės vėžį

Skiriama 240 mg arba 480 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo derinys su chemoterapija gydant skrandžio, skrandžio ir stemplės jungties arba stemplės adenokarcinomą

Skiriama 360 mg arba 240 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo derinys su ipilimumabu ir chemoterapija

Visada skiriama 360 mg dozė, nepriklausomai nuo kūno svorio.

#### Nivolumabo ir kabozantinibo derinys

Nivolumabo dozė yra 240 mg arba 480 mg, nepriklausomai nuo kūno svorio.

### **Paruošimas infuzijai**

Ruošdami infuzinį tirpalą, **laikykitės aseptikos reikalavimų.**

OPDIVO galima infuzuoti į veną:

- **neskiestą** (prieš tai tinkamu steriliu švirkštu suleidus į infuzinę talpyklę); arba
- **praskiestą** tokia tvarka:
  - galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 1 iki 10 mg/ml.
  - bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 160 ml. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, bendras infuzinio tirpalo tūris turi neviršyti 4 ml kilogramui kūno svorio.
- OPDIVO koncentratą galima skiesti:
  - 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu; arba
  - 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

## 1 ETAPAS

- Apžiūrėkite OPDIVO koncentratą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Negalima kratyti flakono. OPDIVO koncentratas yra skaidrus ar opalinis, bespalvis arba šviesiai gelsvas skystis. Jei tirpalas yra drumstas, jo spalva yra pakitusi arba yra kitokių dalelių nei kelios beveik permatomos arba baltos dalelės, flakoną reikia sunaikinti.
- Tinkamu steriliu švirkštu ištraukite reikiamą OPDIVO koncentrato tūrį.

## 2 ETAPAS

- Suleiskite koncentratą į sterilų stiklinį buteliuką, iš kurio pašalintas oras, arba intraveninę (PVC ar poliolefino) talpyklę.
- Jei reikia, praskieskite reikiamu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūriu. Siekiant palengvinti paruošimą, koncentratą galima tiesiogiai suleisti į užpildytą maišelį, kuriame yra reikiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo ar 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekcinio tirpalo tūris.
- Rankose švelniai pasukiokite buteliuką ar talpyklę, kad infuzinis tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.

## Vartojimas

OPDIVO infuzinio tirpalo negalima į veną suleisti pagreitintai ar iš karto.

OPDIVO reikia infuzuoti **į veną per 30 arba 60 minučių, priklausomai nuo dozės ir indikacijos.**

OPDIVO negalima infuzuoti ta pačia intravenine sistema kartu su kitais vaistiniais preparatais. Infuzijai naudokite atskirą infuzinę sistemą.

Infuzijai reikia naudoti sterilų, nepirogenišką, silpnai baltymą prijungiantį į infuzinę sistemą įdiegtą filtrą, kurio porų dydis yra 0,2-1,2 μm.

OPDIVO infuzinis tirpalas yra suderinamas su:

- PVC talpyklėmis
- poliolefino talpyklėmis;
- stiklo buteliukais;
- PVC infuzinėmis sistemomis;
- Į infuzinę sistemą įdiegtais filtrais su polieterio sulfono membranomis, kurių porų dydis yra nuo 0,2 μm iki 1,2 μm.

Baigiant dozės infuziją, infuzinę sistemą reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu.

## Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas

### Neatidarytas flakonas

OPDIVO būtina **laikyti šaldytuve** (2 °C – 8 °C). Flakonus būtina laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. OPDIVO negalima užšaldyti.



Neatidarytas flakonas gali būti laikomas kontroliuojamoje, ne aukštesnėje kaip 25 °C kambario temperatūroje, šviesioje patalpoje - ne ilgiau kaip 48 valandas.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, OPDIVO vartoti negalima. OPDIVO tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

#### OPDIVO infuzinis tirpalas

Nustatyta, kad paruošus vartoti infuzinį tirpalą, jo cheminės ir fizinės savybės išlieka (įskaitant infuzijos trukmę):

Infuzinis preparatas	Paruošto infuzinio tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas	
	2 °C – 8 °C temperatūroje, nuo šviesos apsaugotoje vietoje	Kambario temperatūroje (≤ 25 °C), kambario šviesoje
Neskiestas arba praskiestas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	30 dienų	24 val., kurios įeina į bendrą 30 dienų terminą
Praskiestas 50 mg/ml (5 %) gliukozės injekciniu tirpalu	7 dienos	8 val., kurios įeina į bendrą 7 dienų terminą

Mikrobiologijos požiūriu paruoštą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant (nepriklausomai nuo skiediklio). Už nedelsiant nesuvartoto tirpalo laikymo iki vartojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 7 dienų 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 8 val. (jos įeina į bendrą 7 dienų terminą) kambario temperatūroje (≤ 25 °C). Infuzinį tirpalą reikia paruošti aseptikos sąlygomis.

#### **Atliekų tvarkymas**

Jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio negalima pasilikti kitam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.