

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg nivolumabu.

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg nivolumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg nivolumabu.

Jedna 12 ml injekčná liekovka obsahuje 120 mg nivolumabu.

Jedna 24 ml injekčná liekovka obsahuje 240 mg nivolumabu.

Nivolumab je vytvorený technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml koncentrátu obsahuje 0,1 mmol (alebo 2,5 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číra až opalescencná, bezfarebná až svetložltá tekutina, ktorá môže obsahovať niekoľko svetlých častíc. Roztok má pH približne 6,0 a osmolaritu približne 340 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

OPDIVO ako monoterapia alebo v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu.

V porovnaní s nivolumabom v monoterapii, predĺženie prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS) a celkového prežívania (*overall survival*, OS) kombinácie nivolumabu s ipilimumabom sa potvrdilo iba u pacientov s nízkou expresiou PD-L1 v nádore (pozri časti 4.4 a 5.1).

Adjuvantná liečba melanómu

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na adjuvantnú liečbu melanómu v štádiu IIB alebo IIC, alebo s melanómom s postihnutím lymfatických uzlín alebo metastatickým ochorením, ktorí podstúpili úplnú resekciu (pozri časť 5.1).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (*Non-small cell lung cancer*, NSCLC)

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine je indikované dospelým v prvej línii liečby metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc, ktorých tumory nemajú senzitivizujúce mutácie EGFR alebo translokáciu ALK.

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc po predchádzajúcej chemoterapii.

Neoadjuvantná liečba NSCLC

OPDIVO v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine je indikované dospelým pacientom, ktorých nádory exprimujú PD-L1 $\geq 1\%$ (pozri časť 5.1 kritériá výberu), na neoadjuvantnú liečbu resekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc s vysokým rizikom recidívy.

Malígný mezotelióm pleury (*Malignant pleural mesothelioma, MPM*)

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým pacientom s neresekovateľným malígnym mezoteliómom pleury v prvej línii liečby.

Karcinóm z renálnych buniek (*Renal cell carcinoma, RCC*)

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek po predchádzajúcej liečbe.

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom je indikované dospelým pacientom so stredným/s vysokým rizikom pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii liečby (pozri časť 5.1).

OPDIVO v kombinácii s kabozantinibom je indikované dospelým pacientom s pokročilým karcinómom z renálnych buniek v prvej línii liečby (pozri časť 5.1).

Klasický Hodgkinov lymfóm (*Classical Hodgkin lymphoma, cHL*)

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým pacientom na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho klasického Hodgkinovho lymfómu po autológnej transplantácii kmeňových buniek (*autologous stem cell transplant, ASCT*) a liečbe brentuximab vedotínom.

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku (*Squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN*)

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu recidivujúceho alebo metastatického progredujúceho skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku alebo po liečbe na báze platiny (pozri časť 5.1).

Uroteliálny karcinóm

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na liečbu lokálne pokročilého neresekovateľného alebo metastatického uroteliálneho karcinómu po zlyhaní predchádzajúcej liečby obsahujúcej platínu.

Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým na adjuvantnú liečbu svalovinu infiltrujúceho uroteliálneho karcinómu (*muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC*) s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$, ktorí majú vysoké riziko recidívy po podstúpení radikálnej resekcie MIUC (pozri časť 5.1).

Kolorektálny karcinóm (*colorectal cancer, CRC*) s deficitom opravy chybné spárovaných báz (*mismatch repair deficient, dMMR*) alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (*microsatellite instability-high, MSI-H*)

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom je indikované na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s deficitom opravy chybné spárovaných báz alebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou po predchádzajúcej kombinovanej chemoterapii na báze fluórpyrimidínu (pozri časť 5.1).

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek (*Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC*)

OPDIVO je v kombinácii s ipilimumabom indikované dospelým na liečbu prvej línie neresekovateľného, pokročilého, rekurentného alebo metastatického karcinómu ezofageálnych skvamózných buniek s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (pozri časť 5.1).

OPDIVO je v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine indikované dospelým na liečbu prvej línie neresekovateľného, pokročilého, rekurentného alebo metastatického karcinómu ezofageálnych skvamózných buniek s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (pozri časť 5.1).

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým pacientom na liečbu neresekovateľného pokročilého, rekurentného alebo metastatického karcinómu ezofageálnych skvamózných buniek po predchádzajúcej kombinovanej chemoterapii založenej na fluoropyrimidíne a platine.

Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia (*oesophageal cancer, OC* alebo *gastro-oesophageal junction cancer, GEJC*)

OPDIVO ako monoterapia je indikované dospelým pacientom na adjuvantnú liečbu karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia, ktorí majú reziduálne patologické ochorenie po predchádzajúcej neoadjuvantnej chemorádioterapii (pozri časť 5.1).

Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia (*gastro-oesophageal junction, GEJ*) alebo pažeráka

OPDIVO je v kombinácii s kombinovanou chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine indikované na liečbu prvej línie pokročilého alebo metastatického adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka negatívneho na HER-2 u dospelých pacientov, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s kombinovaným pozitívnym skóre (*combined positive score, CPS*) ≥ 5 .

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musia začať a viesť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou rakoviny.

Testovanie PD-L1

Ak je to stanovené v indikácii, výber pacienta na liečbu OPDIVOM na základe expresie PD-L1 v nádore sa má potvrdiť validovaným testom (pozri časti 4.1, 4.4, a 5.1).

Dávkovanie

OPDIVO ako monoterapia

Odporúčaná dávka OPDIVA je buď 240 mg nivolumabu každé 2 týždne, **alebo** 480 mg každé 4 týždne v závislosti od indikácie a populácie (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka a čas infúzie na intravenózne podávanie monoterapie nivolumabom

Indikácia*	Odporúčaná dávka a čas infúzie
Melanóm (pokročilý alebo adjuvantná liečba)	Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg): 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút alebo počas 30 minút (adjuvantná liečba melanómu, pozri časť 5.1)
	Dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 6 mg/kg každé 4 týždne počas 60 minút
Karcinóm z renálnych buniek Svalovinu infiltrujúci uroteliálny karcinóm (MIUC) (adjuvantná liečba)	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút
Karcinóm ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia (adjuvantná liečba)	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 30 minút počas prvých 16 týždňov, po ktorých nasleduje 480 mg každé 4 týždne počas 30 minút
Nemalobunkový karcinóm pľúc Klasický Hodgkinov lymfóm Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku Uroteliálny karcinóm Karcinóm ezofageálnych skvamóznych buniek	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút

*Podľa indikácie v monoterapii v časti 4.1.

Ak musia byť pacienti s melanómom, RCC, OC, GEJC alebo MIUC (adjuvantná liečba) prestavení zo schémy 240 mg každé 2 týždne na schému 480 mg každé 4 týždne, prvá dávka 480 mg sa má podať dva týždne po poslednej dávke 240 mg. Naopak, ak musia byť pacienti prestavení zo schémy 480 mg každé 4 týždne na schému 240 mg každé 2 týždne, prvá dávka 240 mg sa má podať štyri týždne po poslednej dávke 480 mg.

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom

Melanóm

U dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg je odporúčaná dávka 1 mg/kg nivolumabu v kombinácii s 3 mg/kg ipilimumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne, **alebo** v dávke 480 mg každé 4 týždne (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 2. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne; **alebo**
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 480 mg každé 4 týždne.

U dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg je odporúčaná dávka 1 mg/kg nivolumabu v kombinácii s 3 mg/kg ipilimumabu podávaná intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne, **alebo** v dávke 6 mg/kg každé 4 týždne (pozri časti 5.1 a 5.2), ako je uvedené v tabuľke 2. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 3 mg/kg každé 2 týždne; **alebo**
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 6 mg/kg každé 4 týždne.

Tabuľka 2: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom pri melanóme

	Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší: 1 mg/kg počas 30 minút	Dospelí a dospelávajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg): 240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút Dospelávajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg): 3 mg/kg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 6 mg/kg každé 4 týždne počas 60 minút
Ipilimumab	Dospelí a dospelávajúci vo veku 12 rokov a starší: 3 mg/kg počas 30 minút	-

Malígný mezotelióm pleury

Odporúčaná dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne v kombinácii s dávkou 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov. U pacientov bez progresie ochorenia sa v liečbe pokračuje až do 24 mesiacov.

Karcinóm z renálnych buniek a kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Odporúčaná dávka je 3 mg/kg nivolumabu v kombinácii s 1 mg/kg ipilimumabu podávanými intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok. Po tomto potom nasleduje druhá fáza, v ktorej sa v monoterapii nivolumab podáva intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne **alebo** v dávke 480 mg každé 4 týždne (iba RCC), ako je uvedené v tabuľke 3. Vo fáze monoterapie sa má prvá dávka nivolumabu podať:

- 3 týždne po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 240 mg každé 2 týždne; alebo
- 6 týždňov po poslednej dávke kombinácie nivolumabu a ipilimumabu, ak sa podáva 480 mg každé 4 týždne (iba RCC).

Tabuľka 3: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom pri RCC na CRC s dMMR alebo MSI-H

	Fáza kombinácie, každé 3 týždne počas 4 cyklov podávania	Fáza monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg počas 30 minút	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút (iba RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg počas 30 minút	-

Karcinóm ezofageálnych skvamóznych buniek

Odporúčaná dávka je buď 3 mg/kg nivolumabu podávaného intravenózne každé 2 týždne alebo 360 mg nivolumabu podávaného každé 3 týždne počas 30 minút v kombinácii s 1 mg/kg ipilimumabu

podávaného intravenózne každých 6 týždňov počas 30 minút. Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

OPDIVO v kombinácii s kabozantinibom

Karcinóm z renálnych buniek

Odporúčaná dávka nivolumabu podávaného intravenózne je buď 240 mg každé 2 týždne **alebo** 480 mg každé 4 týždne v kombinácii so 40 mg kabozantinibu podávaného perorálne každý deň.

Tabuľka 4: Odporúčané dávky a časy infúzií na intravenózne podávanie nivolumabu v kombinácii s perorálne podávaným kabozantinibom pri RCC

	Fáza kombinácie
Nivolumab	240 mg každé 2 týždne počas 30 minút alebo 480 mg každé 4 týždne počas 60 minút
Kabozantinib	40 mg jedenkrát denne

OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Odporúčaná dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne v kombinácii s dávkou 1 mg/kg ipilimumabu podávaného intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov a s chemoterapiou založenou na platine podávanou každé 3 týždne. Po ukončení 2 cyklov chemoterapie sa v liečbe pokračuje s dávkou nivolumabu 360 mg podávaným intravenózne každé 3 týždne v kombinácii s dávkou ipilimumabu 1 mg/kg každých 6 týždňov. Liečba sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

OPDIVO v kombinácii s chemoterapiou

Neoadjuvantná liečba nemalobunkového karcinómu pľúc

Odporúčaná dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine každé 3 týždne v 3 cykloch (pozri časť 5.1).

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek

Odporúčaná dávka je 240 mg nivolumabu podávaného intravenózne každé 2 týždne alebo 480 mg nivolumabu podávaného každé 4 týždne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluoropyrimidíne a platine (pozri časť 5.1). Liečba nivolumabom sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka

Odporúčaná dávka je 360 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluórpyrimidíne a platine podávanou každé 3 týždne **alebo** 240 mg nivolumabu podávaného intravenózne počas 30 minút v kombinácii s chemoterapiou založenou na fluórpyrimidíne a platine podávanou každé 2 týždne (pozri časť 5.1). Liečba nivolumabom sa odporúča až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo u pacientov bez progresie ochorenia až do 24 mesiacov.

Dĺžka liečby

V liečbe OPDIVOM, buď v monoterapii alebo v kombinácii s ipilimumabom alebo inými terapeutickými látkami, sa má pokračovať dovtedy, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým je liečba tolerovaná pacientom (a až do maximálnej dĺžky liečby, ak je pre indikáciu špecifikovaná).

Pri adjuvantnej liečbe je maximálna dĺžka liečby OPDIVOM 12 mesiacov.

V liečbe OPDIVOM v kombinácii s kabozantinibom sa má pokračovať do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov u pacientov bez progresie ochorenia. Liečba

kabozantinibom má pokračovať do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) kabozantinibu.

Pozorovali sa atypické odpovede (t.j. úvodné prechodné zväčšenie veľkosti nádoru alebo malé nové lézie v priebehu prvých niekoľkých mesiacov po zmrštení nádoru). V liečbe nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa odporúča pokračovať u klinicky stabilných pacientov s dokázanou progresiou ochorenia na začiatku liečby, až kým sa nepotvrdí progresia ochorenia.

Zvyšovanie alebo znižovanie dávky sa neodporúča pri OPDIVE v monoterapii ani v kombinácii s inými terapeutikami. Na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti môže byť potrebné dávkovanie oddialiť alebo prerušiť. Pokyny na trvalé ukončenie liečby alebo prerušenie podávania dávok sú popísané v tabuľke 4. Podrobné pokyny liečby imunitne podmienených nežiaducich reakcií sú popísané v časti 4.4. Ak sa nivolumab podáva v kombinácii s inými terapeutikami, ich dávkovanie si prečítajte v SPC daného terapeutika.

Tabuľka 5: Odporúčané modifikácie liečby OPDIVOM alebo OPDIVA v kombinácii

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienená pneumonitída	Pneumonitída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým príznaky neodznejú, nezlepšia sa rádiografické abnormality a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Pneumonitída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená kolitída	Hnačka alebo kolitída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým príznaky neodznejú a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Hnačka alebo kolitída 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	- OPDIVO monoterapia	
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Natrvalo ukončíte liečbu
	Hnačka alebo kolitída 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienená hepatitída	Vzostup aspartátaminotransferázy (AST), alanínaminotransferázy (ALT) alebo celkového bilirubínu 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým sa laboratórne hodnoty nevrátia na východiskové a ak je to potrebné, nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
POZNÁMKA: u pacientov s RCC liečených OPDIVOM v kombinácii s kabozantinibom so zvýšenými hodnotami pečňových enzýmov, pozri pokyny dávkovania uvedené za touto tabuľkou.	Vzostup AST, ALT alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
	Vzostup kreatinínu 2. alebo 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokým sa kreatinín nevráti na východiskovú hodnotu a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek	Vzostup kreatinínu 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu

Imunitne podmienená nežiaduca reakcia	Závažnosť	Modifikácia liečby
Imunitne podmienené endokrinopatie	Symptomatický hypotyroidizmus, hypertyroidizmus, hypofyzitída 2. alebo 3. stupňa nedostatočnosť nadobličiek 2. stupňa, cukrovka 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi (ak je potrebná z dôvodu príznakov akútneho zápalu). Liečba má počas hormonálnej substitučnej liečby ^b pokračovať dovtedy, kým nie sú prítomné príznaky
	hypotyroidizmus 4. stupňa hypertyroidizmus 4. stupňa hypofyzitída 4. stupňa nedostatočnosť nadobličiek 3. alebo 4. stupňa cukrovka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie	Vyrážka 3. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi
	Vyrážka 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxická epidermálna nekrolýza (TEN)	Natrvalo ukončíte liečbu (pozri časť 4.4)
Imunitne podmienená myokarditída	Myokarditída 2. stupňa	Prerušte podávanie dávky (dávok), pokiaľ príznaky neodznejú a nie je ukončená liečba kortikosteroidmi ^c
	Myokarditída 3. alebo 4. stupňa	Natrvalo ukončíte liečbu
Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie	3. stupeň (prvý výskyt)	Prerušte podávanie dávky (dávok)
	4. stupeň alebo opätovný výskyt 3. stupňa; pretrvávajúci 2. stupeň alebo 3. stupeň napriek modifikácii liečby; nemožnosť znížiť dávku kortikosteroidu na 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu na deň	Natrvalo ukončíte liečbu

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade so všeobecnými terminologickými kritériami pre nežiaduce účinky Národného inštitútu pre výskum rakoviny Verzia 4.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* (NCI-CTCAE v4)).

^a Počas podávania druhej fázy liečby (monoterapie nivolumabom) po kombinácii liečby, natrvalo ukončíte liečbu, ak sa vyskytne hnačka alebo kolitída 3. stupňa.

^b Odporúčenie na použitie hormonálnej substitučnej liečby sa nachádza v časti 4.4

^c Bezpečnosť opätovného začatia liečby nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom u pacientov s predchádzajúcim výskytom imunitne podmienenej myokarditídy nie je známa.

Liečba OPDIVOM v monoterapii alebo v kombinácii s inými terapeutikami sa má natrvalo ukončiť z dôvodu:

- nežiaducich reakcií 4. stupňa alebo opätovného výskytu 3. stupňa;
- pretrvávajúcich nežiaducich reakcií 2. alebo 3. stupňa napriek úprave liečby.

Pacienti liečení OPDIVOM musia dostať bezpečnostnú kartu pacienta a musia byť informovaní o rizikách OPDIVA (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa).

Keď sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom, a ak je podávanie jednej látky prerušené, podávanie druhej látky sa má tiež prerušiť. Ak sa podávanie po oddialení obnoví, na základe individuálneho vyhodnotenia pacienta sa môže obnoviť buď kombinovaná liečba alebo monoterapia OPDIVOM.

Keď sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou, dávkovanie si prečítajte v SPC ostatných liekov kombinovanej liečby. Ak sú podávania akýchkoľvek látok prerušené, v podávaní ostatných látok sa môže pokračovať. Ak sa podávanie po oddialení obnoví, na základe individuálneho vyhodnotenia pacienta sa môže obnoviť buď kombinovaná liečba, monoterapia OPDIVOM alebo chemoterapia.

OPDIVO v kombinácii s kabozantinibom pri RCC

Ak sa OPDIVO používa v kombinácii s kabozantinibom, vyššie uvedené modifikácie liečby v tabuľke 5 sa vzťahujú aj pre zložku OPDIVA. Okrem toho pri zvýšených hodnotách pečeňových enzýmov u pacientov s RCC liečených OPDIVOM v kombinácii s kabozantinibom zohľadnite:

- Ak je ALT alebo AST > 3-násobok ULN ale \leq 10-násobok ULN bez súbežného celkového bilirubínu \geq 2-násobku ULN, podávanie OPDIVA aj kabozantinibu sa má prerušiť až kým sa tieto nežiaduce reakcie nezlepšia na stupeň 0.-1. Možno zvážiť liečbu kortikosteroidom. Po zlepšení sa má zohľadniť možnosť „rechallenge“ (opätovné začatie liečby) jedným liekom alebo „rechallenge“ oboma liekmi. Ak dôjde k „rechallenge“ kabozantinibom, prečítajte si SPC kabozantinibu.
- Ak je ALT alebo AST > 10-násobok ULN alebo > 3-násobok ULN so súbežným celkovým bilirubínom \geq 2-násobku ULN, liečba OPDIVOM aj kabozantinibom sa má natrvalo ukončiť a možno zvážiť liečbu kortikosteroidom.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť OPDIVA u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené s výnimkou dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom. V súčasnosti dostupné údaje o OPDIVO ako monoterapii alebo v kombinácii s ipilimumabom sú opísané v častiach 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2.

Starší ľudia

U starších pacientov (\geq 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (PK) nie je u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Na základe výsledkov populačnej PK nie je u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov v tejto populácii. OPDIVO sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ hornej hranice normy [*upper limit of normal*, ULN]) a akákoľvek AST) alebo ťažkou (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek AST) poruchou funkcie pečene.

Spôsob podávania

OPDIVO je len na intravenózne použitie. Musí sa podávať vo forme intravenóznej infúzie počas obdobia 30 alebo 60 minút v závislosti od dávky (pozri tabuľky 1, 2, 3 a 4). Infúzia sa musí podávať cez sterilný, nepyrogénný, in-line filter s nízkou afinitou k bielkovinám s veľkosťou pórov 0,2-1,2 μm .

OPDIVO sa nesmie podávať vo forme intravenóznej pretlakovej infúzie (tzv. *i.v. push*) ani bolusovej injekcie.

Celkovú požadovanú dávku OPDIVA možno podať priamo ako 10 mg/ml roztok alebo ho možno nariediť 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy (pozri časť 6.6).

Ak sa podáva v kombinácii s ipilimumabom a/alebo chemoterapiou, OPDIVO sa má podať prvé, potom bude nasledovať podanie ipilimumabu (ak sa to vzťahuje) a potom chemoterapia v ten istý deň. Pre každú infúziu použite osobitné infúzne vaky a filtre.

Pokyny na prípravu a spôsob zaobchádzania s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hodnotenie stavu PD-L1

Na hodnotenie stavu PD-L1 v nádore je dôležité použiť dobre validovanú a robustnú metodológiu.

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie

Ak sa nivolumab podáva v kombinácii, pred začatím liečby si prečítajte SPC ostatných liekov kombinovanej liečby. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli s vyššími frekvenciami, ak sa nivolumab podával v kombinácii s ipilimumabom, v porovnaní s nivolumabom v monoterapii. Imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa vyskytli v podobných frekvenciách, ak sa OPDIVO podávalo v kombinácii s kabozantinibom alebo sa nivolumab podával v monoterapii. Nižšie odporúčanie pre imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa preto vzťahuje aj na OPDIVO podávané v kombinácii, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak. Väčšina imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa zlepšila alebo odznela vhodnou liečbou vrátane začatia liečby kortikosteroidmi a modifikácií liečby (pozri časť 4.2).

Imunitne podmienené nežiaduce reakcie postihujúce viac ako jeden telesný systém sa môžu vyskytnúť súčasne.

Pri kombinovanej liečbe sa hlásili aj kardiálne a pľúcne nežiaduce reakcie vrátane pľúcnej embólie. Pred liečbou a pravidelne počas liečby majú byť pacienti nepretržite sledovaní z dôvodu kardiálnych a pulmonálnych nežiaducich reakcií, ako aj z dôvodu klinických prejavov, príznakov a laboratórnych abnormalít indikujúcich poruchy elektrolytov a dehydratáciu. Liečba nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa má ukončiť z dôvodu život ohrozujúcich alebo opakujúcich sa závažných kardiálnych a pulmonálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Pacienti majú byť neustále sledovaní (minimálne 5 mesiacov od poslednej dávky), pretože nežiaduca reakcia po nivolumabe alebo po nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby alebo po ukončení liečby.

Pri podozrení na imunitne podmienené nežiaduce reakcie sa má vykonať zodpovedajúce posúdenie na potvrdenie etiológie alebo na vylúčenie iných príčin. Podľa závažnosti nežiaducej reakcie sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Ak sa na liečbu nežiaducej reakcie použije imunosupresia kortikosteroidmi, po zlepšení sa má začať postupné znižovanie dávky s trvaním minimálne 1 mesiac. Náhle zníženie dávky môže viesť k zhoršeniu alebo opätovnému výskytu nežiaducej reakcie. Ak aj napriek používaniu kortikosteroidov nastane zhoršenie alebo nedochádza k zlepšeniu, má sa pridať nekortikosteroidná imunosupresívna liečba.

Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa nemá obnoviť dovtedy, kým pacient dostáva imunosupresívne dávky kortikosteroidov alebo inú imunosupresívnu liečbu. Antibiotiká sa majú profylakticky použiť na zabránenie vzniku oportúnnych infekcií u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu.

Pri opätovnom výskyte akejkoľvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie a pri výskyte akejkoľvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa musí liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená pneumonitída

Pri monoterapii nivolumabom alebo pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa pozorovala závažná pneumonitída alebo intersticiálne ochorenie pľúc vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov pneumonitídy, ako sú rádiografické zmeny (napr. fokálne „groud glass“ opacity, škvrnité infiltráty), dyspnoe a hypoxia. Infekcie a etiológie súvisiacich ochorení sa majú vylúčiť.

Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 2 až 4 mg/kg/deň.

Pri (symptomatickej) pneumonitíde 2. stupňa sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu na 2 až 4 mg/kg/deň a liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená kolitída

Pri monoterapii nivolumabom alebo pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa pozorovala závažná hnačka alebo kolitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu hnačky a ďalších príznakov kolitídy, ako je bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici. Infekcia/reaktívacia cytomegalovírusu (CMV) sa hlásila u pacientov s imunitne podmienenou kolitídou refraktérnou na kortikosteroidy. Majú sa vylúčiť infekčné a iné etiológie hnačky, preto sa musia vykonať príslušné laboratórne testy a ďalšie vyšetrenia. Ak sa potvrdí diagnóza imunitne podmienenej kolitídy refraktérnej na kortikosteroidy, má sa zvážiť prídanie alternatívneho imunosupresíva ku kortikosteroidovej liečbe alebo nahradenie kortikosteroidovej liečby.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 3. stupňa sa má prerušiť monoterapia nivolumabom a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže monoterapia nivolumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, monoterapia nivolumabom sa musí natrvalo ukončiť. Hnačka alebo kolitída 3. stupňa pozorované pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom si vyžaduje trvalé ukončenie liečby a začatie liečby kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu hnačky alebo kolitídy 2. stupňa sa má prerušiť podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom. Ak hnačka alebo kolitída pretrvávajú majú sa liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu stavu alebo sa stav nezlepší, dávka kortikosteroidu sa má zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená hepatitída

Pri monoterapii nivolumabom alebo pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa pozorovala závažná hepatitída (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov

hepatitídy, ako sú vzostupy transaminázy a celkového bilirubínu. Majú sa vylúčiť infekcie a etiologie súvisiacich ochorení.

Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť. Pretrvávajúce zvýšenia v týchto laboratórnych hodnotách sa majú liečiť kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

Pri liečbe monoterapiou alebo pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa pozorovali závažná nefritída a dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť sledovaní z dôvodu prejavov a príznakov nefritídy alebo dysfunkcie obličiek. U väčšiny pacientov sú prítomné asymptomatické zvýšenia kreatinínu v sére. Majú sa vylúčiť etiologie súvisiacich ochorení.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 4. stupňa sa musí liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom natrvalo ukončiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Z dôvodu vzostupu kreatinínu v sére 2. alebo 3. stupňa sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a má sa začať liečba kortikosteroidmi v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 0,5 až 1 mg/kg/deň. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Ak aj napriek začatiu liečby kortikosteroidmi dôjde k zhoršeniu alebo sa stav nezlepší, má sa dávka kortikosteroidu zvýšiť na dávku zodpovedajúcu metylprednizolónu až 1 až 2 mg/kg/deň a liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť.

Imunitne podmienené endokrinopatie

Pri monoterapii nivolumabom alebo pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa pozorovali závažné endokrinopatie zahŕňajúce hypotyreózu, hypertyreózu, nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej insuficiencie), hypofýzítidu (vrátane hypopituitarizmu), diabetes mellitus a diabetickú ketoacidózu (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť monitorovaní z dôvodu klinických prejavov a príznakov endokrinopatií a z dôvodu hyperglykémie a zmien vo funkcii štítnej žľazy (na začiatku liečby, periodicky počas liečby a podľa toho, ako je indikované na základe klinického hodnotenia). U pacientov sa môže vyskytnúť únava, bolesť hlavy, zmeny duševného stavu, bolesť brucha, nezvyčajné prejavy čriev a hypotenzia alebo nešpecifické príznaky, ktoré môžu pripomínať iné príčiny, ako sú metastázy v mozgu alebo základné ochorenie. Pokiaľ sa nezistila iná etiológia, príznaky alebo prejavy endokrinopatií sa majú považovať za imunitne podmienené.

Z dôvodu symptomatického hypotyreoidizmu sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie tyreoidného hormónu. Z dôvodu symptomatickej hypertyreózy sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať tyreostatická liečba. Pri podozrení akútneho zápalu štítnej žľazy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. V sledovaní funkcie štítnej žľazy sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa

používa vhodné substitučné podávanie hormónu. Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcom hypertyreoidizme alebo hypotyroidizme.

Z dôvodu symptomatickej nedostatočnosti nadobličiek 2. stupňa sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie fyziologického kortikosteroidu. Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri závažnej (3. stupeň) alebo život ohrozujúcej (4. stupeň) nedostatočnosti nadobličiek. V sledovaní funkcie nadobličiek a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie kortikosteroidu.

Z dôvodu symptomatickej hypofýzitydy 2. alebo 3. stupňa sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie hormónu. Pri podozrení akútneho zápalu hypofýzy sa má zvážiť aj podanie kortikosteroidov v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň. Ak je to potrebné, po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcej (4. stupeň) hypofýzite. V sledovaní funkcie hypofýzy a hladín hormónov sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie hormónu.

Z dôvodu symptomatického diabetu sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a ak je to potrebné má sa začať substitučné podávanie inzulínu. V sledovaní cukru v krvi sa má pokračovať, aby sa zaručilo, že sa používa vhodné substitučné podávanie inzulínu. Liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa musí natrvalo ukončiť pri život ohrozujúcej cukrovke.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a menej často pri nivolumabe monoterapii sa pozorovala závažná vyrážka (pozri časť 4.8). Pri vyrážke 3. stupňa sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom prerušiť a pri vyrážke 4. stupňa sa má ukončiť. Závažná vyrážka sa má liečiť vysokými dávkami kortikosteroidu v dávke zodpovedajúcej metylprednizolónu 1 až 2 mg/kg/deň.

Pozorovali sa zriedkavé prípady SJS a TEN, niektoré z nich so smrteľným následkom. Ak sa objavia príznaky alebo prejavy SJS alebo TEN, liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa má ukončiť a pacient sa má poslať na špecializovanú jednotku na posúdenie a liečbu. Ak sa u pacienta pri používaní nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom vyvinul SJS alebo TEN, odporúča sa trvalé ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Ak sa zvažuje použitie nivolumabu u pacientov, ktorí mali v minulosti pri predchádzajúcej liečbe inými imunostimulačnými protinádorovými látkami závažnú alebo život ohrozujúcu kožnú nežiaducu reakciu, je potrebná opatrnosť.

Ďalšie imunitne podmienené nežiaduce reakcie

V klinických skúšaní pri rôznych dávkach a typoch nádorov sa u menej ako 1 % pacientov liečených nivolumabom v monoterapii alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom hlásili nasledovné imunitne podmienené nežiaduce reakcie: pankreatitída, uveitída, demyelinizácia, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odľahujúceho nervu), Guillainov-Barrého syndróm, myasténia gravis, myastenický syndróm, aseptická meningitída, encefalitída, gastritída, sarkoidóza, duodenitída, myozitída, myokarditída, rabdomyolýza a myelitída. Po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho syndrómu, hypoparatyreoidizmu a neinfekčnej cystitídy (pozri časti 4.2 a 4.8).

Z dôvodu podozrenia imunitne podmienených nežiaducich reakcií sa má vykonať zodpovedajúce vyhodnotenie, aby sa potvrdila etiológia alebo aby sa vylúčili iné príčiny. Na základe závažnosti nežiaducej reakcie sa má liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom

prerušiť a majú sa podať kortikosteroidy. Po zlepšení sa môže liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom obnoviť po postupnom znížení dávky kortikosteroidu. Z dôvodu akejkolvek závažnej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie, ktorá sa opakovane vyskytne a z dôvodu akejkolvek život ohrozujúcej imunitne podmienenej nežiaducej reakcie sa liečba nivolumabom alebo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom musí natrvalo ukončiť.

Po nivolumabe alebo nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa hlásili prípady mytoxicy (myozitída, myokarditída a rbdomyolýza), niektoré so smrteľným následkom. Ak sa u pacienta vyvinú prejavy a príznaky mytoxicy, má sa vykonať dôkladné sledovanie a pacient sa má bez omeškania odoslať špecialistovi na posúdenie a liečbu. Na základe závažnosti mytoxicy sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.2) a má sa začať vhodná liečba.

Diagnóza myokarditídy si vyžaduje vysoký index podozrenia. Pacienti s kardiálnymi alebo kardiopulmonárnymi príznakmi sa majú posúdiť z dôvodu možnej myokarditídy. Ak je podozrenie na myokarditídu, má sa okamžite začať podávať vysoká dávka steroidov (prednizón v dávke 1 až 2 mg/kg/deň alebo metylprednizolón v dávke 1 až 2 mg/kg/deň) a okamžite sa má začať konzultácia na kardiológii so začatím diagnostického vyšetrenia podľa súčasných klinických postupov. Po potvrdení diagnózy myokarditídy sa má podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom prerušiť alebo natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

U pacientov liečených inhibítormi PD-1 bola po uvedení lieku na trh hlásená rejekcia transplantovaného solídneho orgánu. Liečba nivolumabom môže u príjemcov transplantovaného solídneho orgánu zvýšiť riziko rejekcie. U týchto pacientov treba zvážiť prínos liečby nivolumabom v porovnaní s rizikom možnej rejekcie orgánu.

Hemofagocytujúca lymfocytóza (HLH) bola pozorovaná pri použití nivolumabu v monoterapii a pri použití nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom. Je potrebná opatrnosť v prípade, ak je nivolumab podávaný v monoterapii alebo v kombinácii s ipilimumabom. Ak je HLH potvrdená, podávanie nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom sa má ukončiť a má sa začať s liečbou HLH.

Reakcie na infúziu

V klinických skúšaníach s nivolumabom alebo s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa hlásili závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.8). V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej reakcie na infúziu sa musí infúzia nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom ukončiť a musí sa podať zodpovedajúca medicínska liečba. Pacientom s miernou alebo stredne závažnou reakciou na infúziu sa nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom môže podávať pri dôkladnom sledovaní a po použití premedikácie v súlade s lokálnymi liečebnými postupmi profylaxie reakcií na infúziu.

Opatrenia špecifické pre ochorenie

Pokročilý melanóm

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, autoimunitným ochorením a pacienti, ktorí dostali systémové imunosupresíva pred zaradením do štúdie boli z pivotných klinických skúšaní s nivolumabom alebo s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). Pacienti s okulárnym/uveálnym melanómom boli z pivotných klinických skúšaní s melanómom vylúčení. Navyše zo štúdie CA209037 boli vyradení pacienti, ktorí mali nežiaducu reakciu 4. stupňa, ktorá súvisela s liečbou proti CTLA-4 (pozri časť 5.1). Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu 2, liečenými leptomeningeálnymi metastázami, okulárnym/uveálnym melanómom, autoimunitným ochorením a pacienti, ktorí mali 3. - 4. stupeň nežiaducej reakcie, ktorá súvisela s predchádzajúcou liečbou anti-CTLA-4 boli zaradení do štúdie CA209172 (pozri časť 5.1). V prípade chýbajúcich údajov u pacientov, ktorí dostávali systémové imunosupresíva pred vstupom do štúdie a u pacientov s aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami sa má u týchto populácií nivolumab použiť s opatrnosťou po starostlivom posúdení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Čo sa týka nivolumabu monoterapie, predĺžené PFS pre kombináciu nivolumabu s ipilimumabom je potvrdené iba u pacientov s malou expresiou PD-L1 v nádore. U pacientov s vysokou expresiou PD-L1 (PD-L1 \geq 1 %) v nádore bolo zlepšenie OS podobné medzi nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a nivolumabom v monoterapii. Pred začatím liečby kombináciou, sa lekárom odporúča starostlivo vyhodnotiť každého pacienta a charakteristiky nádoru so zohľadnením pozorovaných prínosov a toxicity kombinácie v porovnaní s nivolumabom monoterapiou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Použitie nivolumabu u pacientov s melanómom s rýchlo progredujúcim ochorením

Pred začatím liečby u pacientov s rýchlo progredujúcim ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku nivolumabu (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba melanómu

K dispozícii nie sú údaje o adjuvantnej liečbe pacientov s melanómom s nasledovnými rizikovými faktormi (pozri časti 4.5 a 5.1):

- pacienti s predchádzajúcim autoimunitným ochorením a akýmkoľvek stavom vyžadujúcim si systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (\geq 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu denne) alebo inými imunosupresívnymi liekmi,
- pacienti s predchádzajúcou liečbou melanómu (okrem pacientov s chirurgickým výkonom, s adjuvantnou rádioterapiou po neurochirurgickej resekcii z dôvodu lézií v centrálnom nervovom systéme a s predchádzajúcou adjuvantnou liečbou interferónom ukončenou \geq 6 mesiacov pred randomizáciou),
- pacienti liečení predchádzajúcou liečbou protilátkou anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, alebo anti CTLA-4 (vrátane ipilimumabu alebo akejkoľvek inej protilátky alebo liečiva špecificky zameranému na súbežnú stimuláciu T buniek alebo kontrolný bod dráh),
- jedinci vo veku do 18 rokov.

Pri absencii údajov sa má v týchto populáciách nivolumab používať s opatnosťou po starostlivom individuálnom zvážení možného prínosu oproti riziku.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Prvá línia liečby NSCLC

Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc, medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, s aktívnymi (neliečenými) metastázami v mozgu, ktorí dostali predchádzajúcu systémovú liečbu z dôvodu pokročilého ochorenia, alebo ktorí mali citlivosť na mutácie EGFR alebo translokácie ALK boli z pivotného klinického skúšania prvej línie liečby NSCLC vyradení (pozri časti 4.5 a 5.1). U starších pacientov (\geq 75 rokov) sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1). U týchto pacientov sa má nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou používať s opatnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Liečba NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu \geq 2, aktívnymi metastázami v mozgu alebo autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc a pacienti, ktorí dostali systémové imunosupresíva pred zaradením do štúdie boli z pivotných klinických skúšaní s NSCLC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu 2 boli zaradení do štúdie CA209171 (pozri časť 5.1). V prípade chýbajúcich údajov u pacientov s autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc, aktívnymi metastázami v mozgu a u pacientov, ktorí dostávali systémové imunosupresíva pred vstupom do štúdie sa má u týchto populácií nivolumab použiť s opatnosťou po starostlivom posúdení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Pred začatím liečby u pacientov s horšími prognostickými znakmi a/alebo agresívnym ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku nivolumabu. Pri neskvamóznom NSCLC sa pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 3 mesiacov pri nivolumabe v porovnaní s docetaxelom. Faktory spojené so skorými úmrtiami boli horšie prognostické faktory a/alebo agresívnejšie ochorenie v kombinácii s nízkou expresiou PD-L1 v nádore alebo bez jeho expresie (pozri časť 5.1).

Neoadjuvantná liečba NSCLC

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc, zdravotným stavom vyžadujúcim systémovú imunosupresiu, neresekovateľným alebo metastatickým ochorením, ktorí predtým dostali protirakovinovú liečbu resekovateľného ochorenia alebo ktorí mali známe mutácie EGFR alebo translokácie ALK, boli z pivotného skúšania zahŕňajúceho neoadjuvantnú liečbu resekovateľného NSCLC vylúčení (pozri časť 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab v kombinácii s chemoterapiou používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Maligny mezotelióm pleury

Pacienti s nerozvinutým mezoteliómom peritonea, perikardu, semenníkov alebo steny pošvy, intersticiálnym ochorením pľúc, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu a metastázami v mozgu (pokiaľ neboli chirurgicky odstránené alebo liečené stereotaxickou rádioterapiou a boli bez rozvoja do 3 mesiacov pred zaradením do štúdie) boli vylúčení z pivotného skúšania v liečbe prvej línie MPM (pozri časti 4.5 a 5.1). Vzhľadom na chýbajúce údaje sa má nivolumab v kombinácii s ipilimumabom používať v týchto populáciách s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Karcinóm z renálnych buniek

Nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom

Pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli z klinických skúšaní s nivolumabom alebo s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri nedostupnosti údajov sa má v týchto populáciách nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom

Pacienti s akýmkoľvek aktívnymi metastázami v mozgu, autoimunitným ochorením, alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli z klinických skúšaní s nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). Pri nedostupnosti údajov sa má v týchto populáciách nivolumab v kombinácii s kabozantinibom používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Ak sa nivolumab podával s kabozantinibom, u pacientov s pokročilým RCC sa hlásili vyššie miery výskytu zvýšených hladín ALT a AST 3. a 4. stupňa v porovnaní s monoterapiou nivolumabom (pozri časť 4.8). Pečeňové enzýmy sa majú monitorovať pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Pri oboch liekoch sa má postupovať podľa medicínskych pokynov liečby (pozri časť 4.2 a prečítajte si SPC kabozantinibu).

Klasický Hodgkinov lymfóm

Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením a symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc boli z klinických skúšaní s cHL vylúčení (pozri časť 5.1). Pri absencii údajov sa má nivolumab používať v týchto populáciách s opatrnosťou po dôkladnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnej báze.

Komplikácie alogénnej transplantácie hematopoietických kmeňových buniek (Haematopoietic stem cell transplant, HSCT) pri klasickom Hodgkinovom lymfóme

Prípady akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi (*acute graft-versus-host-disease*, aGVHD) a mortality súvisiacej s transplantáciou (*transplant related mortality*, TRM) sa pozorovali pri následnom sledovaní pacientov s cHL podstupujúcich alogénnu HSCT po predchádzajúcej expozícii nivolumabu. Od prípadu k prípadu sa má vykonať dôkladné zváženie možných prínosov HSCT a možného zvýšenia rizika komplikácií súvisiacich s transplantáciou (pozri časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených nivolumabom po alogénnej HSCT hlásil náhly nástup a závažná GVHD, niektoré so smrteľným následkom. Liečba nivolumabom môže zvýšiť riziko závažnej GVHD a úmrtia u pacientov, ktorí predtým podstúpili alogénnu HSCT, najmä u tých, ktorí majú prechádzajúcu GVHD v anamnéze. U týchto pacientov sa má zvážiť prínos liečby nivolumabom oproti možnému riziku (pozri časť 4.8).

Karcinóm hlavy a krku

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, alebo s karcinóm nosohltana alebo slinnej žľazy ako primárnych nádorových miest boli z klinického skúšania s SCCHN vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Pred začatím liečby u pacientov s horšími prognostickými znakmi a/alebo agresívnym ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku nivolumabu. Pri karcinóme hlavy a krku sa pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 3 mesiacov pri nivolumabe v porovnaní s docetaxelom. Faktory spojené so skorými úmrtiami boli výkonnostný stav podľa ECOG, rýchlo progredujúce ochorenie po predchádzajúcej liečbe platinou a vysoká nádorová záťaž.

Uroteliálny karcinóm

Liečba pokročilého uroteliálneho karcinómu

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, boli z klinických skúšaní s uroteliálnym karcinómom vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 (okrem pacientov s východiskovým stavom výkonnostného skóre 2, ktorí nedostali neoadjuvantnú chemoterapiu založenú na cisplatine a sú považovaní za nevhodných na adjuvantnú chemoterapiu cisplatinou), dokázaným ochorením po chirurgickom výkone, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, boli z klinického skúšania adjuvantnej liečby uroteliálneho karcinómu vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, boli z klinického skúšania s metastatickým CRC s dMMR alebo s MSI-H vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab v kombinácii s ipilimumabom používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

Karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek

Prvá línia liečby OSCC

Pacienti s východiskovým stavom výkonnostného skóre ≥ 2 , akýmkoľvek súbežnými metastázami v mozgu v anamnéze, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s vysokým rizikom krvácania alebo fistuly v dôsledku zjavnej invázie nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti nádoru pažeráka, boli z klinického skúšania s OSCC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov, nivolumab v kombinácii s ipilimumabom alebo chemoterapiou používať s opatrnosťou po starostlivom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku na individuálnom základe.

V klinickom skúšaní prvej línie liečby OSCC sa po nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom v porovnaní s chemoterapiou pozoroval vyšší počet úmrtí v priebehu 4 mesiacov. Pred začatím liečby u pacientov s horšími prognostickými znakmi a/alebo agresívnym ochorením majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom (pozri časť 5.1).

Liečba OSCC po predchádzajúcej prvej línii chemoterapie

Väčšina klinických údajov dostupných pre karcinóm ezofageálnych skvamózných buniek je od pacientov Ázijského pôvodu (pozri časť 5.1).

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , s metastázami v mozgu, ktoré boli symptomatické alebo si vyžadovali terapiu, so zjavnou inváziou nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti ezofágu (napr. aorta alebo dýchací trakt), s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli z klinickej štúdie s OSCC vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Pred začatím liečby u pacientov s OSCC majú lekári zvážiť oneskorený nástup účinku nivolumabu. Vyšší počet úmrtí v priebehu 2,5 mesiaca po randomizácii sa pozoroval pri nivolumabe v porovnaní s chemoterapiou. Žiadny špecifický faktor (faktory) spojený so skorými úmrtiami nebolo možné identifikovať (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia

Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , ktorí pred chirurgickým výkonom nepodstúpili súbežnú chemorádioterapiu (CRT), s resekovateľným ochorením v štádiu IV, aktívnym autoimunitným ochorením alebo so zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, boli z klinickej štúdie s karcinómom ezofágu a gastroezofageálneho spojenia vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka

Pacienti, ktorí mali východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG ≥ 2 , neliečené metastázy v centrálnom nervovom systéme, aktívne, známe autoimunitné ochorenie alebo podozrenie na autoimunitné ochorenie alebo zdravotné stavy vyžadujúce si systémovú imunosupresiu, boli z klinickej štúdie s adenokarcinómom žalúdka, GEJ alebo pažeráka vylúčení (pozri časti 4.5 a 5.1). V týchto populáciách sa má pri absencii údajov nivolumab v kombinácii s chemoterapiou používať s opatrnosťou po starostlivom individuálnom zvážení pomeru potenciálneho prínosu oproti riziku.

Zo štúdie CA209649 boli vylúčení pacienti so známym pozitívnym stavom na HER2. Do štúdie mohli vstúpiť pacienti s neurčeným stavom a predstavovali 40,3 % pacientov (pozri časť 5.1).

Pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka

Každý ml tohto lieku obsahuje 0,1 mmol (alebo 2,5 mg) sodíka. Tento liek obsahuje 10 mg sodíka v 4 ml injekčnej liekovke, 25 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke, 30 mg sodíka v 12 ml injekčnej liekovke alebo 60 mg sodíka v 24 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % alebo 3 %, v uvedenom poradí, WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Karta pacienta

Všetci lekári predpisujúci OPDIVO musia byť oboznámení s informáciami pre lekára a pokynmi liečby. Predpisujúci lekár musí s pacientom prediskutovať riziká liečby OPDIVOM. Pri každom predpísaní lieku dostane pacient Kartú pacienta.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka, preto sa takéto farmakokinetické štúdie interakcií nevykonali. Keďže monoklonálne protilátky nie sú metabolizované prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) ani inými enzýmami metabolizujúcimi liečivá, nepredpokladá sa, že inhibícia alebo indukcia týchto enzýmov pri súbežnom podávaní liekov ovplyvní farmakokinetiku nivolumabu.

Iné formy interakcie

Systémová imunosupresia

Je potrebné sa vyhnúť používaniu systémových kortikosteroidov a iných imunosupresív na začiatku, pred začatím liečby nivolumabom, pretože majú potenciál zasahovať do farmakodynamickej aktivity. Systémové kortikosteroidy a iné imunosupresíva sa však môžu použiť po začatí liečby nivolumabom na liečbu imunitne podmienených nežiaducich reakcií. Podľa predbežných výsledkov sa zdá, že systémová imunosupresia po začatí liečby nivolumabom nezabraňuje reakcii na nivolumab.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití nivolumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský IgG4 prechádza placentárnou bariérou a nivolumab je IgG4; preto prichádza do úvahy, že nivolumab sa bude prenášať z matky na vyvíjajúci sa plod. Nivolumab sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu, pokiaľ klinický prínos neprevažuje nad možným rizikom. Po poslednej dávke nivolumabu sa má počas minimálne 5 mesiacov používať účinná antikoncepcia.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nivolumab vylučuje do materského mlieka u ľudí. Keďže sa veľa liekov vrátane protilátok môže vylučovať do materského mlieka u ľudí, riziko u novorodencov/dojčiat nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či prerušiť liečbu nivolumabom sa musí urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na hodnotenie účinku nivolumabu na fertilitu neboli vykonané. Preto účinok nivolumabu na fertilitu u mužov a žien nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s ipilimumabom môžu mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie, ako je únava (pozri časť 4.8), majú byť pacienti upozornení na to, aby boli obozretní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, pokiaľ si nie sú istí, že na nich nivolumab nepôsobí nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Nivolumab ako monoterapia (pozri časť 4.2)

Súhrn profilu bezpečnosti

V spojenom súbore údajov o nivolumabe ako monoterapii pokrývajúcej rôzne typy nádorov (n = 4 646) s minimálnym následným sledovaním v rozmedzí od 2,3 do 28 mesiacov boli najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) únava (44 %), muskuloskeletálna bolesť (28 %), hnačka (26 %), vyrážka (24 %), kašeľ (22 %), nauzea (22 %), svrbenie (19 %), znížená chuť do jedla (17 %), artralgia (17 %), zápcha (16 %), dyspnoe (16 %), bolesť brucha (15 %), infekcia horných dýchacích ciest (15 %), pyrexia (13 %), bolesť hlavy (13 %), anémia (13 %) a vracanie (12 %). Väčšina nežiaducich reakcií bolo miernych až stredne závažných (1. alebo 2. stupňa). Výskyt nežiaducich reakcií 3. – 5. stupňa bol 44 %, skúšanému liečivu bolo pripísaných 0,3 % smrteľných nežiaducich reakcií. Pri minimálne 63-mesačnom následnom sledovaní sa pri NSCLC nezistili žiadne nové bezpečnostné signály.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v zhromaždenom súbore údajov u pacientov liečených nivolumabom monoterapiou (n = 4 646) sú uvedené v tabuľke 6. Tieto reakcie sú uvedené podľa tried orgánového systému a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi

zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie pri monoterapii nivolumabom

Nivolumab monoterapia	
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	pneumónia ^a , bronchitída
Zriedkavé	aseptická meningitída
Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Zriedkavé	histiocytová nekrotizujúca lymfadenitída (Kikuchiho lymfadenitída)
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	lymfopénia ^b , anémia ^{b,i} , leukopénia ^b , neutropénia ^{a,b} , trombocytopénia ^b
Menej časté	eozinofília
Neznáme	hemofagocytujúca lymfohistiocytóza
Poruchy imunitného systému	
Časté	reakcie spojené s infúziou (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov), precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie)
Menej časté	sarkoidóza
Neznáme	rejekcia transplantovaného solídneho orgánu ^f
Poruchy endokrinného systému	
Časté	hypotyreóza, hypertyreóza, tyreoiditída
Menej časté	nedostatočnosť nadobličiek ^j , hypopituitarizmus, hypofyzitída, diabetes mellitus
Zriedkavé	diabetická ketoacidóza, hypoparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hyperglykémia ^b
Časté	dehydratácia, úbytok telesnej hmotnosti, hypoglykémia ^b
Menej časté	metabolická acidóza
Neznáme	syndróm spôsobený rozpadom nádoru ^g
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	periférna neuropatia, závrat
Menej časté	polyneuropatia, autoimunitná neuropatia (zahŕňajúca parézu tvárového a odľahujúceho nervu)
Zriedkavé	Guillainov-Barrého syndróm, demyelinizácia, myastenický syndróm, encefalitída ^{a,k}
Neznáme	myelitída (vrátane transverzálnej myelitídy)
Poruchy oka	
Časté	rozmazané videnie, suché oko
Menej časté	uveitída
Neznáme	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm ^f
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	tachykardia, atriálna fibrilácia
Menej časté	myokarditída ^a , perikardiálne ochorenia ^h , arytmia (vrátane ventrikulárnej arytmie)
Poruchy ciev	
Časté	hypertenzia
Zriedkavé	vaskulitída

Nivolumab monoterapia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dyspnoe ^a , kašeľ
Časté	pneumonitída ^a , pleurálna efúzia
Menej časté	infiltrácia pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha
Časté	kolitída ^a , stomatitída, sucho v ústach
Menej časté	pankreatitída, gastritída
Zriedkavé	dvanástnikový vred
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	hepatitída, cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka ^c , svrbenie
Časté	vítilligo, suchá koža, erytém, alopecia
Menej časté	psoriáza, rosacea, multiformný erytém, urtikária
Zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza ^{a,d} , Stevensov-Johnsonov syndróm ^a
Neznáme	sklerotický lišaj ^e , iné lišajové ochorenia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^c , artralgia
Časté	artritída
Menej časté	reumatická polymyalgia
Zriedkavé	Sjogrenov syndróm, myopatia, myozitída (vrátane polymyozitídy) ^a , rabdomyolýza ^{a,d}
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	zlyhanie obličiek (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ^a
Zriedkavé	tubulointersticiálna nefritída, neinfekčná cystitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavy, pyrexia
Časté	bolesť, bolesť na hrudi, edém ^f
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^b	
Veľmi časté	zvýšená AST, hyponatriémia, hypoalbuminémia, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšený kreatinín, zvýšená ALT, zvýšená lipáza, hyperkaliémia, zvýšená amyláza, hypokalcémia, hypomagneziémia, hypokaliémia, hyperkalcémia
Časté	zvýšený celkový bilirubín, hypernatriémia, hypermagneziémia

Frekvencie nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 6 sa nemusia úplne pripisovať samotnému nivolumabu, ale môžu obsahovať prejavy základného ochorenia.

^a V ukončených alebo prebiehajúcich klinických štúdiách sa hlásili smrteľné prípady.

^b Frekvencie laboratórnych termínov vyjadrujú podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo zhoršenie v laboratórnych meraniach oproti východiskovým hodnotám. Pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií; Laboratórne abnormality“.

^c Vyrážka je kompozitný názov, ktorý zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, svrbivú vyrážku, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku, dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, atopickú dermatitídu, bulóznú dermatitídu, exfoliatívnu dermatitídu, psoriaziformnú dermatitídu, liekovú vyrážku a pemfigoid.

^d Hlásené tiež v štúdiách mimo súhrnného súboru údajov. Frekvencia sa zakladá na programe veľkej expozície.

^e Muskuloskeletálna bolesť je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi, muskuloskeletálnu ťažkosť, myalgiu, interkostálnu myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine a bolesť chrbtice.

^f Údalo sa po uvedení lieku na trh (pozri tiež časť 4.4)

^g Hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.

^h Perikardiálne ochorenia je kompozitný názov, ktorý zahŕňa perikarditídu, perikardiálnu efúziu, kardiálnu tamponádu a Dresslerov syndróm.

ⁱ Anémia je kompozitný názov, ktorý zahŕňa, okrem iného, hemolytickú anémiu a autoimunitnú anémiu, znížený hemoglobín, anémia z nedostatku železa a znížený počet červených krviniek.

^j Zahŕňa insuficienciu nadobličiek, akútnu adrenokortikálnu insuficienciu a sekundárnu adrenokortikálnu insuficienciu.

^k Zahŕňa encefaliditu a limbickú encefaliditu.

^l Edém je kompozitný názov, ktorý zahŕňa generalizovaný edém, periférny edém, periférny opuch a opuch.

Nivolumab v kombinácii s inými terapeutickými látkami (pozri časť 4.2)

Súhrn bezpečnostného profilu

Ak sa nivolumab podáva v kombinácii, pred začatím liečby si prečítajte SPC iných terapeutických látok s ďalšími informáciami týkajúcimi sa bezpečnostného profilu.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)

V spojenom súbore údajov o nivolumabe podávanom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) pri rôznych typoch nádorov (n = 2 094) s minimálnym následným sledovaním v rozmedzí od 6 do 47 mesiacov boli najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) únava (50 %), vyrážka (38 %), hnačka (37 %), nevoľnosť (31 %), pruritus (29 %), muskuloskeletálna bolesť (28 %), pyrexia (25 %), kašeľ (24 %), znížená chuť do jedla (23 %), vracanie (20 %), dyspnoe (19 %), zápcha (19 %), artralgia (19 %), bolesť brucha (18 %), hypotyreóza (16 %), bolesť hlavy (16 %), infekcia horných dýchacích ciest (15 %), edém (13 %) a závrat (11 %). Výskyt nežiaducich reakcií 3. – 5. stupňa bol 67 % po nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej), pričom skúšanému liečivu bolo pripísaných 0,7 % smrteľných nežiaducich reakcií. U pacientov liečených nivolumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg sa hlásila únava (62 %), vyrážka (57 %), hnačka (52 %), nevoľnosť (42 %), pruritus (40 %), pyrexia (36 %) a bolesť hlavy (26 %) s mierou výskytu vyššou o $\geq 10\%$ v porovnaní s mierami výskytu hlásenými v spojenom súbore údajov o nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej).

U pacientov liečených nivolumabom v dávke 360 mg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg a chemoterapiou sa hlásila anémia (32 %) a neutropénia (15 %) s mierou výskytu vyššou o $\geq 10\%$ v porovnaní s mierami výskytu hlásenými v spojenom súbore údajov o nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej).

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou

V súhrnom súbore údajov o nivolumabe v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou pri rôznych typoch nádorov (n = 1 268) s minimálnym následným sledovaním v rozmedzí od 12,1 do 20 mesiacov boli pri adenokarcinóme žalúdka, GEJ alebo pažeráka, alebo pri OSCC, alebo po 3 cykloch liečby resekovateľného NSCLC, najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) nauzea (51 %), periférna neuropatia (39 %), únava (39 %), hnačka (33 %), znížená chuť do jedla (33 %), zápcha (31 %), vracanie (27 %), stomatitída (22 %), bolesť brucha (21 %), vyrážka (18 %), pyrexia (17 %), muskuloskeletálna bolesť (16 %), kašeľ (13 %), edém (vrátane periférneho edému) (12 %), a hypoalbuminémia (11 %). Incidencie nežiaducich reakcií 3.-5. stupňa boli 71 % pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou, s 1,2 % fatálnych nežiaducich reakcií pripisovaných nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou. Medián dĺžky liečby bol 6,44 mesiacov (95 % CI: 5,95; 6,80) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou a 4,34 mesiacov (95 % CI: 4,04; 4,70) pre chemoterapiu pri adenokarcinóme žalúdka, GEJ alebo pažeráka alebo pri OSCC. V prípade resekovateľného NSCLC dostalo 3 cykly nivolumabu deväťdesiattri percent (93 %) pacientov.

Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom

V súbore údajov o nivolumabe v dávke 240 mg každé 2 týždne v kombinácii s kabozantinibom v dávke 40 mg jedenkrát denne pri RCC (n = 320), s následným sledovaním minimálne 16,0 mesiacov, boli najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) hnačka (64,7 %), únava (51,3 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (40,0 %), stomatitída (38,8 %), muskuloskeletálna bolesť (37,5 %), hypertenzia (37,2 %), vyrážka (36,3 %), hypotyreóza (35,6 %), znížená chuť do jedla (30,3 %), nauzea (28,8 %), bolesť brucha (25,0 %), dysgeúzia (23,8 %), infekcia horných dýchacích ciest (20,6 %), kašeľ (20,6 %), pruritus (20,6 %), artralgia (19,4 %), vracanie (18,4 %), dysfónia (17,8 %), bolesť hlavy (16,3 %), dyspepsia (15,9 %), závrat (14,1 %), zápcha (14,1 %), pyrexia (14,1 %), edém (13,4 %), svalové kŕče (12,2 %), dyspnoe (11,6 %), proteínúria (10,9 %) a hypertyreóza (10,0 %). Výskyt nežiaducich reakcií 3. – 5. stupňa bol 78 %, skúšanému liečivu bolo pripísaných 0,3 % smrteľných nežiaducich reakcií.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v spojenom súbore údajov u pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) (n = 2 094), nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou (n = 1 268) a nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom (n = 320) sú uvedené v tabuľke 7. Tieto reakcie sú uvedené podľa tried orgánového systému a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie pri nivolumabe v kombinácii s inými terapeutickými látkami

	Kombinácia s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	Kombinácia s chemoterapiou	Kombinácia s kabozantinibom
Infekcie a nákazy			
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest		infekcia horných dýchacích ciest
Časté	pneumónia, bronchitída, konjunktivitída	infekcia horných dýchacích ciest, pneumónia ^a	pneumónia
Zriedkavé	aseptická meningitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia ^{b,i} , trombocytopenia ^b , leukopénia ^b , lymfopénia ^b , neutropénia ^b	neutropénia ^b , anémia ^{b,i} , leukopénia ^b , lymfopénia ^b , trombocytopenia ^b	anémia ^b , trombocytopenia ^b , leukopénia ^b , lymfopénia ^b , neutropénia ^b
Časté	eozinofília	febrilná neutropénia ^a	eozinofília
Menej časté	febrilná neutropénia	eozinofília	
Neznáme	hemofagocytujúca lymfohistiocytóza		
Poruchy imunitného systému			
Časté	reakcia súvisiaca s infúziou (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov), precitlivosť	precitlivosť, reakcia súvisiaca s infúziou (vrátane syndrómu uvoľnenia cytokínov)	precitlivosť (vrátane anafylaktickej reakcie)
Menej časté			reakcia z precitlivosti súvisiaca s infúziou
Zriedkavé	sarkoidóza		
Neznáme	reakcia transplantovaného solídneho orgánu ^f		
Poruchy endokrinného systému			
Veľmi časté	hypotyreóza		hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	hypertyreóza, tyreoiditída, nedostatočnosť nadobličiek, hypofyzitída, hypopituitarizmus, diabetes mellitus	hypotyreóza, hypertyreóza	nedostatočnosť nadobličiek
Menej časté	diabetická ketoacidóza	nedostatočnosť nadobličiek, tyreoiditída, hypopituitarizmus, diabetes mellitus	hypofyzitída, tyreoiditída
Zriedkavé	hypoparatyreoidizmus	hypofyzitída	

	Kombinácia s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	Kombinácia s chemoterapiou	Kombinácia s kabozantinibom
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hyperglykémia ^b , hypoglykémia ^b	znížená chuť do jedla, hypoalbuminémia, hyperglykémia ^b , hypoglykémia ^b	znížená chuť do jedla, hypoglykémia ^b , hyperglykémia ^b , úbytok telesnej hmotnosti
Časté	dehydratácia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, úbytok telesnej hmotnosti	hypofosfatémia	dehydratácia
Menej časté	metabolická acidóza		
Zriedkavé		syndróm spôsobený rozpadom nádoru	
Neznáme	syndróm spôsobený rozpadom nádoru ^g		
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	bolesť hlavy, závrat	periférna neuropatia	dysgeúzia, závrat, bolesť hlavy
Časté	periférna neuropatia	parestézia, závrat, bolesť hlavy	periférna neuropatia
Menej časté	polyneuropatia, ochrnutie lýtkového nervu, autoimunitná neuropatia (vrátane parézy tvárového a odťahujúceho nervu), encefalitída, myasténia gravis		autoimunitná encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm
Zriedkavé	Guillainov-Barrého syndróm, neuritída, myelitída (vrátane transverzálnej myelitídy)	Guillainov-Barrého syndróm, encefalitída	
Neznáme		myelitída (vrátane transverzálnej myelitídy)	
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté			tinnitus
Poruchy oka			
Časté	rozmazané videnie, suché oko	suché oko, rozmazané videnie	suché oko, rozmazané videnie
Menej časté	uveitída, episkleritída	uveitída	uveitída
Zriedkavé	Vogtov-Koyanagiho-Harado v syndróm		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté	tachykardia, atriálna fibrilácia	tachykardia, atriálna fibrilácia	atriálna fibrilácia, tachykardia
Menej časté	myokarditída ^a , arytmia (vrátane ventrikulárnej arytmie) ^a , bradykardia	myokarditída	myokarditída
Neznáme	perikardiálne ochorenia ^h		

	Kombinácia s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	Kombinácia s chemoterapiou	Kombinácia s kabozantinibom
Poruchy ciev			
Veľmi časté			hypertenzia
Časté	hypertenzia	trombóza ^{a,j} , hypertenzia, vaskulitída	trombóza ^l
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Veľmi časté	kašeľ, dyspnoe	kašeľ	dysfónia, dyspnoe, kašeľ
Časté	pneumonitída ^a , pľúcna embólia ^a , pleurálna efúzia	pneumonitída ^a , dyspnoe	pneumonitída, pľúcna embólia, pleurálna efúzia, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha	hnačka ^a , stomatitída, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha	hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída, bolesť brucha, dyspepsia
Časté	kolitída ^a , pankreatitída, stomatitída, gastritída, sucho v ústach	kolitída, sucho v ústach	kolitída, gastritída, bolesť úst, sucho v ústach, hemoroidy
Menej časté	duodenitída	pankreatitída	pankreatitída, perforácia tenkého čreva ^a , glosodýnia
Zriedkavé	perforácia čreva ^a		
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Časté	hepatitída		hepatitída
Menej časté		hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	vyrážka ^c , pruritus	vyrážka ^c	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, vyrážka ^c , pruritus
Časté	alopécia, vitiligo, urtikária, suchá koža, erytém,	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, pruritus, hyperpigmentácia kože, alopecia, suchá koža, erytém	alopécia, suchá koža, erytém, zmena sfarbenia vlasov
Menej časté	Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, psoriáza		psoriáza, urtikária
Zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza ^{a,d} , sklerotický lišaj, iné lišajové ochorenia		
Neznáme			sklerotický lišaj, iné lišajové ochorenia

	Kombinácia s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej)	Kombinácia s chemoterapiou	Kombinácia s kabozantinibom
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^c , artralgia	muskuloskeletálna bolesť ^c	muskuloskeletálna bolesť ^c , artralgia, svalové kŕče
Časté	svalové kŕče, svalová slabosť, artritída	artralgia, svalová slabosť	artritída
Menej časté	reumatická polymyalgia, myopatia, myozitída (vrátane polymyozitídy) ^a		myopatia, osteonekróza čeľuste, fistula
Zriedkavé	spondyloartropatia, Sjogrenov syndróm, rabdomyolýza ^a		
Poruchy obličiek a močových ciest			
Veľmi časté			proteinúria
Časté	zlyhanie obličiek (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ^a	zlyhanie obličiek ^a	zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek
Menej časté	tubulointersticiálna nefritída, nefritída	neinfekčná cystitída	nefritída
Zriedkavé	neinfekčná cystitída	nefritída	neinfekčná cystitída ^g
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	únava, pyrexia, edém (vrátane periférneho edému)	únava, pyrexia, edém (vrátane periférneho edému)	únava, pyrexia, edém
Časté	bolesť na hrudi, bolesť, triaška	malátnosť	bolesť, bolesť na hrudi
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté	zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšená AST ^b , zvýšená ALT ^b , zvýšený celkový bilirubín ^b , zvýšený kreatinín ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hyponatriémia ^b , hyperkaliémia ^b , hypokaliémia ^b , hyperkalcémia ^b , hypokalcémia ^b	hypokalcémia ^b , zvýšená transamináza ^b , hyponatriémia ^b , zvýšená amyláza ^b , hypomagneziémia ^b , zvýšená alkalická fosfatáza ^b , hypokaliémia ^b , zvýšený kreatinín ^b , zvýšená lipáza ^b , hyperkaliémia ^b , zvýšený celkový bilirubín ^b	zvýšená alkalická fosfatáza ^b , zvýšená ALT ^b , zvýšená AST ^b , zvýšený celkový bilirubín ^b , zvýšený kreatinín ^b , zvýšená amyláza ^b , zvýšená lipáza ^b , hypokaliémia ^b , hypomagneziémia ^b , hyponatriémia ^b , hypokalcémia ^b , hyperkalcémia ^b , hypofosfatémia ^b , hyperkaliémia ^b , hypermagneziémia ^b , hypernatriémia ^b
Časté	hypernatriémia ^b , hypermagneziémia ^b , zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu, zvýšená gamma-glutamyltransferáza	hypernatriémia ^b , hyperkalcémia ^b , hypermagneziémia ^b	zvýšená hladina cholesterolu v krvi, hypertriglyceridémia

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 7 nemusia byť úplne pripisované samotnému nivolumabu alebo nivolumabu v kombinácii s inými terapeutickými látkami, ale môže k nim prispievať základné ochorenie alebo liek používaný v kombinácii.

^a V ukončených alebo prebiehajúcich klinických štúdiách sa hlásili smrteľné prípady.

^b Frekvencie laboratórných parametrov vyjadrujú podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo zhoršenie v laboratórných vyšetreniach oproti východiskovým hodnotám. Pozri nižšie „Opis vybraných nežiaducich reakcií; Laboratórne abnormality“.

- ^c Vyrážka je kompozitný názov, ktorý zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, svrbivú vyrážku, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, morbiliformnú vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, papuloskvamóznou vyrážku, vezikulárnu vyrážku, generalizovanú vyrážku, exfoliatívnu vyrážku, dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, atopickú dermatitídu, bulóznou dermatitídu, exfoliatívnu dermatitídu, psoriaziformnú dermatitídu, liekovú vyrážku, nodulárnu vyrážku a pemfigoid.
- ^d Hlásené aj v štúdiách mimo spojeného súboru údajov. Frekvencia sa zakladá na expozícii v rámci programu.
- ^e Muskuloskeletálna bolesť je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi, muskuloskeletálny diskomfort, myalgiu, interkostálnu myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine a bolesť chrčtice.
- ^f Udalosť po uvedení lieku na trh (pozri tiež časť 4.4).
- ^g Hlásené v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh.
- ^h Perikardiálne ochorenia je kompozitný názov, ktorý zahŕňa perikarditídu, perikardiálnu efúziu, kardiálnu tamponádu a Dresslerov syndróm.
- ⁱ Anémia je kompozitný názov, ktorý okrem iného zahŕňa hemolytickú anémiu a autoimunitnú anémiu, zníženú hladinu hemoglobínu, anémiu z nedostatku železa a znížený počet červených krviniek.
- ^j Trombóza je kompozitný názov, ktorý zahŕňa trombózu portálnej žily, pľúcnu žilovú trombózu, pľúcnu trombózu, aortálnu trombózu, arteriálnu trombózu, hlbokú žilovú trombózu, trombózu panvovej žily, trombózu dutej žily, žilovú trombózu, žilovú trombózu v končatinách.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nivolumab alebo nivolumab v kombinácii s inými terapeutikami sa spája s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami. Vo väčšine prípadov imunitne podmienené nežiaduce reakcie odznali po vhodnej medicínskej liečbe. Trvalé ukončenie liečby bolo vo všeobecnosti potrebné u väčšej časti pacientov, ktorí dostávali nivolumab v kombinácii s inými látkami, ako u tých, ktorí dostávali monoterapiu nivolumabom. V tabuľke 8 je uvedené percento pacientov s imunitne podmienenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých došlo pri dávkovacích režimoch k trvalému ukončeniu liečby. Navyše, u pacientov, u ktorých sa vyskytla udalosť, je v tabuľke 8 uvedené percento pacientov, u ktorých boli pri dávkovacích režimoch potrebné vysoké dávky kortikosteroidov (zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu denne). Postupy liečby týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v časti 4.4.

Tabuľka 8: Imunitne podmienené nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby alebo vyžadujúce si vysoké dávky kortikosteroidov pri dávkovanom režime (monoterapia nivolumabom, nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej), nivolumab v kombinácii s chemoterapiou alebo nivolumab v kombinácii s kabozantinibom)

	Monoterapia nivolumabom %	Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) %	Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou %	Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom %
Imunitne podmienená nežiaduca reakcia vedúca k trvalému ukončeniu liečby				
Pneumonitída	1,4	2,5	2,1	2,5
Kolitída	1,2	6	2,1	2,5
Hepatitída	1,1	5	1,0	4,1
Nefritída a dysfunkcia obličiek	0,3	1,2	3,0	0,6
Endokrinopatie	0,5	2,0	0,5	1,3
Koža	0,8	1,0	1,1	2,2
Precitlivenosť/reakcia súvisiaca s infúziou	0,1	0,3	2,3	0

	Monoterapia nivolumabom %	Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) %	Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou %	Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom %
Imunitne podmienená nežiaduca reakcia vyžadujúca si vysoké dávky kortikosteroidov^{a,b}				
Pneumonitída	65	59	59	56
Kolitída	14	32	8	8
Hepatitída	21	37	8	23
Nefritída a dysfunkcia obličiek	22	27	9	9
Endokrinopatie	5	20	5	4,2
Koža	3,3	8	6	8
Precitlivosť/reakcia súvisiaca s infúziou	18	16	23	0

^a zodpovedajúce minimálne 40 mg prednizónu denne

^b frekvencia je založená na počte pacientov, u ktorých sa vyskytla imunitne podmienená nežiaduca reakcia

Imunitne podmienená pneumonitída

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc a infiltrácie pľúc 3,3 % (155/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 0,9 % (42/4 646) alebo 2. stupňa u 1,7 % (77/4 646) pacientov. Prípady 3. stupňa sa hlásili u 0,7 % (33/4 646) a 4. stupňa u < 0,1 % (1/4 646) pacientov. U šiestich pacientov (0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 15,1 týždňa (rozsah: 0,7 – 85,1). K vyriešeniu došlo u 107 pacientov (69,0 %) s mediánom času do vyriešenia 6,7 týždňa (rozsah: 0,1⁺ – 109,1⁺); ⁺ označuje cenzurované sledovanie.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc 6,9 % (145/2 094). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 3,5 % (73/2 094), 3. stupňa u 1,1 % (24/2 094) a 4. stupňa u 0,4 % (8/2 094) pacientov. U štyroch pacientov (0,2 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 2,7 mesiacov (rozsah: 0,1 – 56,8). K vyriešeniu došlo u 119 pacientov (82,1 %) s mediánom času do vyriešenia 6,1 týždňov (rozsah: 0,3 – 149,3⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc 4,8 % (61/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 2,4 % (31/1 268), 3. stupňa u 1,0 % (13/1 268) a 4. stupňa u 0,2 % (3/1 268) pacientov. U dvoch pacientov (0,2 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 24,1 týždňa (rozsah: 1,6-96,9). K vyriešeniu došlo u 42 pacientov (68,9 %) s mediánom času do vyriešenia 10,4 týždňa (rozsah: 0,3⁺ – 121,3⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia pneumonitídy vrátane intersticiálneho ochorenia pľúc 5,6 % (18/320). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 1,9 % (6/320) a 3. stupňa u 1,6 % (5/320) pacientov. Medián času do nástupu bol 26,9 týždňov (rozsah: 12,3-74,3 týždňov). K vyriešeniu došlo u 14 pacientov (77,8 %) s mediánom času do vyriešenia 7,5 týždňov (rozsah: 2,1-60,7⁺ týždňov).

Imunitne podmienená kolitída

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia hnačky, kolitídy alebo častých pohybov čriev 15,4 % (716/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 9,9 % (462/4 646) alebo 2. stupňa u 4,0 % (186/4 646) pacientov. Prípady 3. stupňa sa hlásili u 1,4 % (67/4 646) pacientov a 4. stupňa < 0,1 % (1/4 646) pacientov. Medián času do nástupu bol 8,3 týždňa (rozsah: 0,1 – 115,6). K vyriešeniu došlo u 639 pacientov (90,3 %) s mediánom času do vyriešenia 2,9 týždňa (rozsah: 0,1 – 124,4⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia hnačky alebo kolitídy 27,7 % (580/2 094). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 8,8 % (184/2 094), 3. stupňa u 6,8 % (142/2 094) a 4. stupňa u 0,1 % (3/2 094) pacientov. U jedného pacienta (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 1,4 mesiaca (rozsah: 0,0 – 48,9). K vyriešeniu došlo u 577 pacientov (90,8 %) s mediánom času do vyriešenia 2,7 týždňov (rozsah: 0,1 – 159,4⁺). U pacientov liečených nivolumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg bola incidencia hnačky alebo kolitídy 46,7 % vrátane prípadov 2. stupňa (13,6 %), 3. stupňa (15,8 %) a 4. stupňa (0,4 %).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia hnačky alebo kolitídy 26,4 % (335/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 8,2 % (104/1 268), 3. stupňa u 3,5 % (45/1 268) a 4. stupňa u 0,5 % (6/1 268) pacientov. U jedného pacienta (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 4,3 týždňa (rozsah: 0,1 – 93,6). K vyriešeniu došlo u 293 pacientov (88,0 %) s mediánom času do vyriešenia 1,4 týždňa (rozsah: 0,1 – 117,6⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia hnačky, kolitídy, častého vyprázdňovania alebo enteritídy 59,1 % (189/320). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 25,6 % (82/320) a 3. stupňa u 6,3 % (20/320) pacientov. Prípady 4. stupňa sa hlásili u 0,6 % (2/320). Medián času do nástupu bol 12,9 týždňov (rozsah: 0,3-110,9 týždňov). K vyriešeniu došlo u 143 pacientov (76,1 %) s mediánom času do vyriešenia 12,9 týždňov (rozsah: 0,1-139,7⁺ týždňov).

Imunitne podmienená hepatitída

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 8,0 % (371/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 4,3 % (200/4 646) alebo 2. stupňa u 1,8 % (82/4 646) pacientov. Prípady 3. stupňa sa hlásili u 1,6 % (74/4 646) a 4. stupňa u 0,3 % (15/4 646) pacientov. Medián času do nástupu bol 10,6 týždňa (rozsah: 0,1 – 132,0). K vyriešeniu došlo u 298 pacientov (81,4 %) s mediánom času do vyriešenia 6,1 týždňa (rozsah: 0,1 – 126,4⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 19,2 % (402/2 094). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 4,2 % (88/2 094), 3. stupňa u 7,8 % (163/2 094) a 4. stupňa u 1,2 % (25/2 094) pacientov. Medián času do nástupu bol 1,9 mesiaca (rozsah: 0,0 – 36,6). K vyriešeniu došlo u 351 pacientov (87,8 %) s mediánom času do vyriešenia 5,3 týždňov (rozsah: 0,1 – 175,9⁺). U pacientov liečených nivolumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 30,1 % vrátane prípadov 2. stupňa (6,9 %), 3. stupňa (15,8 %) a 4. stupňa (1,8 %).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 20 % (253/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 6,2 % (78/1 268), 3. stupňa u 2,9 % (37/1 268) a 4. stupňa u < 0,1 % (1/1 268) pacientov. Medián času do nástupu bol 7,0 týždňa (rozsah: 0,1 – 84,1). K vyriešeniu došlo u 202 pacientov (81,1 %) s mediánom času do vyriešenia 7,4 týždňa (rozsah: 0,4 – 150,6⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia abnormalít testov funkcie pečene 41,6 % (133/320). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 14,7 % (47/320), 3. stupňa u 10,3 % (33/320) a 4. stupňa u 0,6 % (2/320) pacientov. Medián času do nástupu bol 8,3 týždňov (rozsah: 0,1-107,9 týždňov). K vyriešeniu došlo u 101 pacientov (75,9 %) s mediánom času do vyriešenia 9,6 týždňov (rozsah: 0,1-89,3⁺ týždňov).

Imunitne podmienená nefritída a dysfunkcia obličiek

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia nefritídy alebo dysfunkcie obličiek 2,6 % (121/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 1,5 % (69/4 646) a 2. stupňa u 0,7 % (32/4 646) pacientov. Prípady 3. stupňa sa hlásili u 0,4 % (18/4 646) a 4. stupňa u < 0,1 % (2/4 646) pacientov. Medián času do nástupu bol 12,1 týždňa (rozsah: 0,1 – 79,1). K vyriešeniu došlo u 80 pacientov (69,0 %) s mediánom času do vyriešenia 8,0 týždňa (rozsah: 0,3 – 79,1⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia nefritídy alebo dysfunkcie obličiek 6,1 % (128/2 094). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 2,3 % (49/2 094), 3. stupňa u 1,0 % (20/2 094) a 4. stupňa u 0,5 % (10/2 094) pacientov. U dvoch pacientov (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 2,5 mesiacov (rozsah: 0,0 – 34,8). K vyriešeniu došlo u 97 pacientov (75,8 %) s mediánom času do vyriešenia 6,3 týždňov (rozsah: 0,1 – 172,1⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia nefritídy alebo dysfunkcie obličiek 8,8 % (112/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 3,3 % (42/1 268), 3. stupňa u 1,0 % (13/1 268) a 4. stupňa u 0,2 % (2/1 268) pacientov. U jedného pacienta (< 0,1 %) sa zaznamenal smrteľný následok. Medián času do nástupu bol 9,6 týždňa (rozsah: 0,7 – 60,7). K vyriešeniu došlo u 72 pacientov (64,3 %) s mediánom času do vyriešenia 11,1 týždňa (rozsah: 0,1 – 191,1⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia nefritídy, imunitne podmienenej nefritídy, zlyhania obličiek, akútneho poškodenia obličiek, zvýšeného kreatinínu v krvi alebo zvýšenej močoviny v krvi 10,0 % (32/320). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 3,4 % (11/320) a 3. stupňa u 1,3 % (4/320) pacientov. Medián času do nástupu bol 14,2 týždňov (rozsah: 2,1-87,1 týždňov). K vyriešeniu došlo u 18 pacientov (58,1 %) s mediánom času do vyriešenia 10,1 týždňov (rozsah: 0,6-90,9⁺ týždňov).

Imunitne podmienené endokrinopatie

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia ochorení štítnej žľazy vrátane hypotyreózy alebo hypertyreózy 13,0 % (603/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 6,6 % (305/4 646) alebo 2. stupňa u 6,2 % (290/4 646) pacientov. Ochorenia štítnej žľazy 3. stupňa sa hlásili u 0,2 % (8/4 646) pacientov. Hlásila sa hypofyzitída (3 1. stupňa; 7 2. stupňa, 9 3. stupňa a 1 4. stupňa), hypopituitarizmus (6 2. stupňa a 1 3. stupňa), nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej nedostatočnosti, akútnej adrenokortikálnej nedostatočnosti a zníženia kortikotropínu v krvi) (2 1. stupňa; 23 2. stupňa a 11 3. stupňa), diabetes mellitus (vrátane diabetes mellitus 1. typu a diabetickéj ketoacidózy) (1 1. stupňa, 3 2. stupňa, 8 3. stupňa a 2 4. stupňa). Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 11,1 týždňa (rozsah: 0,1–126,7). K vyriešeniu došlo u 323 pacientov (48,7 %). Medián času do vyriešenia bol 48,6 týždňa (rozsah: 0,4 – 204,4⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia ochorení štítnej žľazy 22,9 % (479/2 094). Ochorenia štítnej žľazy 2. stupňa sa hlásili u 12,5 % (261/2 094) a 3. stupňa u 1,0 % (21/2 094) pacientov. Hypofyzitída (vrátane lymfocytárnej hypofyzitídy) 2. stupňa sa vyskytla u 2,0 % (42/2 094) a 3. stupňa u 1,6 % (33/2 094) pacientov. Hypopituitarizmus 2. stupňa sa vyskytol u 0,8 % (16/2 094) a 3. stupňa u 0,5% (11/2 094) pacientov. Nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej nedostatočnosti) 2. stupňa sa vyskytla u 2,3 % (49/2 094), 3. stupňa u 1,5 % (32/2 094) a 4. stupňa u 0,2 % (4/2 094) pacientov. Diabetes mellitus 1. stupňa sa vyskytol u 0,1 % (1/2 094), 2. stupňa u 0,2 % (4/2 094), 3. stupňa u < 0,1 % (1/2 094) a 4. stupňa u 0,1 % (3/2 094) pacientov a diabetická ketoacidóza 4. stupňa bola hlásená u < 0,1 % (2/2 094) pacientov. Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 2,1 mesiacov (rozsah: 0,0 – 28,1). K vyriešeniu došlo u 201 pacientov (40,7 %). Čas do vyriešenia bol v rozmedzí od 0,3 do 257,1⁺ týždňov.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia ochorení štítnej žľazy 10,8 % (137/1 268). Ochorenie štítnej žľazy 2. stupňa sa hlásilo u 4,8 % (61/1 268) pacientov. Hypofyzitída 3. stupňa sa vyskytla u < 0,1 % (1/1 268) pacientov. Hypopituitarizmus 2. stupňa sa vyskytol u 0,2 % (3/1 268) a 3. stupňa u 0,2 % (3/1 268) pacientov. Nedostatočnosť nadobličiek 2. stupňa sa vyskytla u 0,6 % (8/1 268), 3. stupňa u 0,2 % (2/1 268) a 4. stupňa u < 0,1 % (1/1 268) pacientov. Hlásil sa diabetes mellitus vrátane diabetu mellitus 1. typu a fulminantného diabetu mellitus 1. typu (2 2. stupňa, 2 3. stupňa a 1 4. stupňa) a diabetickéj ketoacidózy (1 4. stupňa). Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 13,0 týždňa (rozsah: 2,0 – 124,3). K vyriešeniu došlo u 63 pacientov (40,9 %). Čas do vyriešenia bol v rozmedzí od 0,4 do 221,6⁺ týždňa.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia ochorení štítnej žľazy 43,1 % (138/320). Prípady 2. stupňa ochorení štítnej žľazy sa hlásili u 23,1 % (74/320) a 3. stupňa u 0,9 % (3/320) pacientov. Hypofyzitída sa vyskytla u 0,6 % (2/320) pacientov, všetko prípady 2. stupňa. Nedostatočnosť nadobličiek (vrátane sekundárnej adrenokortikálnej nedostatočnosti) sa vyskytla u 4,7 % (15/320) pacientov. Prípady 2. stupňa nedostatočnosti nadobličiek sa hlásili u 2,2 % (7/320) a 3. stupňa u 1,9 % (6/320) pacientov. Medián času do nástupu týchto endokrinopatií bol 12,3 týždňov (rozsah: 2,0-89,7 týždňov). K vyriešeniu došlo u 50 pacientov (35,2 %). Čas do vyriešenia bol v rozmedzí od 0,9 do 132,0⁺ týždňov.

Imunitne podmienené kožné nežiaduce reakcie

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia vyrážky 30,0 % (1 396/4 646). Väčšina hlásených prípadov bola 1. stupňa závažnosti u 22,8 % (1 060/4 646) pacientov. Prípady 2. stupňa sa hlásili u 5,9 % (274/4 646) a 3. stupňa u 1,3 % (62/4 646) pacientov. Medián času do nástupu bol 6,7 týždňa (rozsah: 0,1 – 121,1). K vyriešeniu došlo u 896 pacientov (64,6 %) s mediánom času do vyriešenia 20,1 týždňa (0,1 – 192,7⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia vyrážky 46,2 % (968/2 094). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 14,1 % (296/2 094), 3. stupňa u 4,6 % (97/2 094) a 4. stupňa u < 0,1 % (2/2 094) pacientov. Medián času do nástupu bol 0,7 mesiaca (rozsah: 0,0 – 33,8). K vyriešeniu došlo u 671 pacientov (69,6 %) s mediánom času do vyriešenia 11,1 týždňov (rozsah: 0,1 – 268,7⁺). U pacientov liečených nivolumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg bola incidencia vyrážky 65,2 % vrátane prípadov 2. stupňa (20,3 %) a 3. stupňa (7,8 %).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia vyrážky 24,1 % (306/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 6,4 % (81/1 268) a 3. stupňa u 2,4 % (31/1 268) pacientov. Medián času do nástupu bol 6,6 týždňa (rozsah: 0,1 – 97,4). K vyriešeniu došlo u 205 pacientov (67,0 %) s mediánom času do vyriešenia 13,6 týždňa (rozsah: 0,1 – 188,1⁺).

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia vyrážky 62,8 % (201/320). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 23,1 % (74/320) a 3. stupňa u 10,6 % (34/320) pacientov. Medián času do nástupu bol 6,14 týždňov (rozsah: 0,1-104,4 týždňov). K vyriešeniu došlo u 137 pacientov (68,2 %) s mediánom času do vyriešenia 18,1 týždňov (rozsah: 0,1-130,6⁺ týždňov).

Pozorovali sa zriedkavé prípady SJS a TEN, niektoré z nich so smrteľným následkom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Reakcie na infúziu

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bola incidencia precitlivenosti/reakcií na infúziu 4,0 % (188/4 646) vrátane 9 prípadov 3. stupňa a 3 4. stupňa.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 4,9 % (103/2 094). Prípady 1. stupňa sa hlásili u 2,1 % (44/2 094), 2. stupňa u 2,5 % (53/2 094), 3. stupňa u 0,2 % (5/2 094) a 4. stupňa u < 0,1 % (1/2 094) pacientov. U pacientov s MPM liečených nivolumabom v dávke 3 mg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 12 %.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 9,8 % (124/1 268). Prípady 2. stupňa sa hlásili u 5,7 % (72/1 268), 3. stupňa u 1,4 % (18/1 268) a 4. stupňa u 0,2 % (3/1 268) pacientov.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bola incidencia precitlivenosti/reakcií súvisiacich s infúziou 2,5 % (8/320). Všetci 8 pacienti mali 1. alebo 2. stupeň závažnosti. Prípady 2. stupňa sa hlásili u 0,3 % (1/320) pacientov.

Komplikácie alogénnej HSCT pri klasickom Hodgkinovom lymfóme

Po použití nivolumabu pred alogénnou HSCT a po nej sa hlásil náhly nástup GVHD (pozri časť 4.4). U 62 hodnotených pacientov z dvoch štúdií s cHL, ktorí podstúpili alogénnu HSCT po ukončení monoterapie nivolumabom sa hlásili akútne GVHD 3. alebo 4. stupňa u 17/62 pacientov (27,4 %). Hyperakútne GVHD, definované ako akútne GVHD vyskytujúce sa v priebehu 14 dní po infúzii kmeňových buniek, sa hlásili u štyroch pacientov (6 %). Febrilný syndróm vyžadujúci si liečbu steroidom bez identifikovaného dôvodu infekcie sa hlásil u šiestich pacientov (12 %) počas prvých 6 týždňov po transplantácii. Steroidy sa použili u štyroch pacientov a traja pacienti reagovali na liečbu steroidmi. Hepatovenózne okluzívne ochorenie sa vyskytlo u dvoch pacientov, jeden z nich zomrel na GVHD a multiorgánové zlyhanie. Devätnásť zo 62 pacientov (30,6 %) zomrelo na komplikácie alogénnej HSCT po podaní nivolumabu. 62 pacientov malo medián následných návštev z dodatočných alogénnych HSCT 38,5 mesiaca (rozsah: 0 – 68 mesiacov).

Zvýšené pečeňové enzýmy, ak sa nivolumab kombinuje s kabozantinibom pri RCC

V klinickej štúdií s predtým neliečenými pacientmi s RCC liečenými nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom sa pozoroval vyšší výskyt zvýšenej ALT (10,1 %) a zvýšenej AST (8,2 %) 3. a 4. stupňa v porovnaní s monoterapiou nivolumabom u pacientov s pokročilým RCC. U pacientov s ≥ 2 . stupňom zvýšenej ALT alebo AST (n = 85): medián času do nástupu bol 10,1 týždňov (rozsah: 2 až 106,6 týždňov), 26 % dostalo kortikosteroidy s mediánom trvania 1,4 týždňov (rozsah: 0,9 až 75,3 týždňov) a k úprave na 0.-1. stupeň došlo u 91 % s mediánom času do úpravy 2,3 týždňov (rozsah: 0,4 až 108,1⁺ týždňov). Medzi 45 pacientmi so zvýšenou ALT alebo AST ≥ 2 . stupňa, u ktorých došlo k „rechallenge“ (k opätovnému výskytu nežiaducej reakcie) po nivolumabe (n = 10) alebo kabozantinibe (n = 10) podanými samostatne alebo pri kombinácii (n = 25), sa opätovný výskyt zvýšenej ALT alebo AST ≥ 2 . stupňa pozoroval u 3 pacientov liečených OPDIVOM, u 4 pacientov liečených kabozantinibom a u 8 pacientov liečených OPDIVOM aj kabozantinibom.

Laboratórne abnormality

U pacientov liečených nivolumabom v monoterapii bol podiel pacientov, u ktorých došlo k posunu laboratórných abnormalít do 3. alebo 4. stupňa od východiskového stavu, nasledovný: 3,4 % z dôvodu anémie (všetky 3. stupňa), 0,7 % z dôvodu trombocytopénie, 0,7 % z dôvodu leukopénie, 8,7 % z dôvodu lymfopénie, 0,9 % z dôvodu neutropénie, 1,7 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 2,6 % z dôvodu zvýšenej AST, 2,3 % z dôvodu zvýšenej ALT, 0,8 % z dôvodu zvýšeného celkového bilirubínu, 0,7 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 2,0 % z dôvodu hyperglykémie, 0,7 % z dôvodu hypoglykémie, 3,8 % z dôvodu zvýšenej amylázy, 6,9 % z dôvodu zvýšenej lipázy, 4,7 % z dôvodu hyponatriémie, 1,6 % z dôvodu hyperkaliémie, 1,3 % z dôvodu hypokaliémie, 1,1 % z dôvodu hyperkalcémie, 0,6 % z dôvodu hypermagneziémie, 0,4 % z dôvodu hypomagneziémie, 0,6 % z dôvodu hypokalcémie, 0,6 % z dôvodu hypoalbuminémie a < 0,1 % z dôvodu hypernatriémie.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (s chemoterapiou alebo bez nej) bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu laboratórných abnormalít na 3. alebo 4. stupeň od východiskového stavu nasledovný: 4,9 % z dôvodu anémie; 1,5 % z dôvodu trombocytopénie; 2,3 % z dôvodu leukopénie; 7,3 % z dôvodu lymfopénie; 3,4 % z dôvodu neutropénie; 2,9 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy; 7,3 % z dôvodu zvýšenej AST; 8,4 % z dôvodu zvýšenej ALT; 1,2 % z dôvodu zvýšeného celkového bilirubínu; 1,6 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu; 5,8 % z dôvodu hyperglykémie; 0,9 % z dôvodu hypoglykémie; 8,4 % z dôvodu zvýšenej amylázy; 16,7 % z dôvodu zvýšenej lipázy; 0,8 % z dôvodu hypokalcémie, 0,2 % z dôvodu hypernatriémie; 1,0 % z dôvodu hyperkalcémie; 1,9 % z dôvodu hyperkaliémie; 0,5 % z dôvodu hypermagneziémie; 3,4 % z dôvodu hypokaliémie a 9,8 % z dôvodu hyponatriémie.

U pacientov liečených nivolumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg bol vyšší podiel pacientov (15,3 %), u ktorých došlo k zhoršeniu zvýšenej ALT na 3. alebo 4. stupeň od východiskového stavu.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu východiskového stavu laboratórných abnormalít na 3. alebo 4. stupeň, nasledovný: 14,5 % z dôvodu anémie, 5,4 % z dôvodu trombocytopénie, 10,7 % z dôvodu leukopénie, 14,0 % z dôvodu lymfopénie, 25,7 % z dôvodu neutropénie, 2,4 % z dôvodu zvýšenej hladiny alkalickéj fosfatázy, 3,6 % z dôvodu zvýšenej AST, 2,7 % z dôvodu zvýšenej hladiny ALT, 1,9 % z dôvodu

zvýšeného bilirubínu, 1,2 % z dôvodu zvýšenej hladiny kreatinínu, 4,6 % z dôvodu zvýšenej amylázy, 5,6 % z dôvodu zvýšenej lipázy, 0,5 % z dôvodu hypernatriémie, 7,8 % z dôvodu hyponatriémie, 1,6 % z dôvodu hyperkaliémie, 6,4 % z dôvodu hypokaliémie, 0,9 % z dôvodu hyperkalciémie, 1,8 % z dôvodu hypokalciémie, 1,7 % z dôvodu hypomagneziémie, 3,4 % z dôvodu hyperglykémie a 0,6 % z dôvodu hypoglykémie.

U pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom bol podiel pacientov, u ktorých došlo k zhoršeniu laboratórnych abnormalít na 3. alebo 4. stupeň od východiskového stavu nasledovný: 3,5 % z dôvodu anémie (všetky 3. stupňa), 0,3 % z dôvodu trombocytopenie, 0,3 % z dôvodu leukopénie, 7,5 % z dôvodu lymfopénie, 3,5 % z dôvodu neutropénie, 3,2 % z dôvodu zvýšenej alkalickéj fosfatázy, 8,2 % z dôvodu zvýšenej AST, 10,1 % z dôvodu zvýšenej ALT, 1,3 % z dôvodu zvýšeného celkového bilirubínu, 1,3 % z dôvodu zvýšeného kreatinínu, 11,9 % z dôvodu zvýšenej amylázy, 15,6 % z dôvodu zvýšenej lipázy, 3,5 % z dôvodu hyperglykémie, 0,8 % z dôvodu hypoglykémie, 2,2 % z dôvodu hypokalciémie, 0,3 % z dôvodu hyperkalciémie, 5,4 % z dôvodu hyperkaliémie, 4,2 % z dôvodu hypermagneziémie, 1,9 % z dôvodu hypomagneziémie, 3,2 % z dôvodu hypokaliémie, 12,3 % z dôvodu hyponatriémie a 21,2 % z dôvodu hypofosfatémie.

Imunogenita

Z 3 529 pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom v monoterapii 3 mg/kg alebo 240 mg každé 2 týždne a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti lieku bolo 328 pacientov (9,3 %) pozitívne testovaných na vznik protilátok proti lieku pri liečbe a 21 pacientov (0,6 %) bolo pozitívne testovaných na neutralizujúce protilátky.

Súbežné podávanie s chemoterapiou neovplyvnilo imunogenitu nivolumabu. U pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou a u pacientov, u ktorých sa hodnotila prítomnosť protilátok proti lieku, bolo 7,5 % pozitívne testovaných na vznik protilátok proti lieku pri liečbe a 0,5 % bolo pozitívne testovaných na neutralizujúce protilátky.

U pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti nivolumabu bola incidencia protilátok proti nivolumabu 26,0 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne, 24,9 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a 37,8 % po nivolumabe v dávke 1 mg/kg a ipilimumabe v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne. Incidencia neutralizujúcich protilátok proti nivolumabu bola 0,8 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne, 1,5 % po nivolumabe v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne a ipilimumabe v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a 4,6 % po nivolumabe v dávke 1 mg/kg a ipilimumabe v dávke 3 mg/kg každé 3 týždne. U pacientov hodnotených na prítomnosť protilátok proti ipilimumabu bola incidencia protilátok proti ipilimumabu v rozsahu od 6,3 do 13,7 % a neutralizujúcich protilátok proti ipilimumabu v rozsahu od 0 do 0,4 %.

U pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti nivolumabu alebo neutralizujúcich protilátok proti nivolumabu bola incidencia protilátok proti nivolumabu 33,8 % a incidencia neutralizujúcich protilátok bola 2,6 %. U pacientov, ktorí sa liečili nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou a boli hodnotení na prítomnosť protilátok proti ipilimumabu alebo neutralizujúcich protilátok proti ipilimumabu bola incidencia protilátok proti ipilimumabu 7,5 % a neutralizujúcich protilátok bola 1,6 %.

Hoci sa v prítomnosti protilátok proti nivolumabu zvýšil klírens nivolumabu o 20 %, na základe farmakokinetiky a analýzy odpovede pri expozícii ako pri monoterapii, tak aj pri kombinácii sa v prítomnosti protilátok proti nivolumabu nezistil žiaden dôkaz straty účinnosti alebo zmeneného profilu toxicity.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť nivolumabu ako monoterapie (v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne) a v kombinácii s ipilimumabom (nivolumab v dávke 1 mg/kg alebo 3 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, po ktorých nasledoval nivolumab v dávke

3 mg/kg ako monoterapia každé 2 týždne) sa hodnotila v klinickej štúdií CA209070 u 97 pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 rok až < 18 rokov (vrátane 53 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov) s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi alebo hematologickými nádormi vrátane pokročilého melanómu. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol vo všeobecnosti podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých liečených nivolumabom ako monoterapiou alebo v kombinácii s ipilimumabom. Nepozorovali sa žiadne nové bezpečnostné signály. Údaje o dlhodobej bezpečnosti týkajúce sa používania nivolumabu u dospelých vo veku 12 rokov a vyššom nie sú dostupné.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásenými u minimálne 20 % pediatrických pacientov liečených monoterapiou nivolumabom) boli únava (35,9 %) a znížená chuť do jedla (21,9 %). Závažnosť väčšiny nežiaducich reakcií hlásených pri monoterapii nivolumabom bola 1. alebo 2. stupňa. Dvadsaťjeden pacientov (33 %) malo jednu alebo viac nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (hlásenými u minimálne 20 % pediatrických pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom) boli únava (33,3 %) a makulopapulárna vyrážka (21,2 %). Závažnosť väčšiny nežiaducich reakcií hlásených pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom bola 1. alebo 2. stupňa. Desať pacientov (30 %) malo jednu alebo viac nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa.

V klinickej štúdií CA209908 so 151 pediatrickými pacientmi s vysokým stupňom primárnych malígnit centrálneho nervového systému (CNS) sa nepozorovali žiadne nové bezpečnostné signály (pozri časť 5.1) v porovnaní s údajmi dostupnými zo štúdií s rôznymi indikáciami s dospelými.

Starší ľudia

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (< 65 rokov) sa nehlásili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti. Údaje od pacientov so SCCHN, adjuvantným melanómom a adjuvantným OC alebo GEJC vo veku 75 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov v tejto populácii (pozri časť 5.1). Údaje od pacientov s CRC s dMMR alebo MSI H vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené (pozri časť 5.1). Údaje od pacientov s cHL vo veku 65 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii (pozri časť 5.1).

U pacientov s MPM vo veku 75 rokov alebo starších bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií (68 % a 35 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostali nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (54 % a 28 %, v uvedenom poradí).

Údaje od pacientov s RCC vo veku 75 rokov alebo starších liečených nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

V štúdií s neskvamóznym NSCLC (CA209057) bol bezpečnostný profil u pacientov s východiskovou poruchou funkcie obličiek alebo pečene porovnateľný s tým, ktorý bol v celkovej populácii. Z dôvodu malej veľkosti vzorky v podskupinách sa majú tieto výsledky interpretovať s opatrnosťou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní sa nehlásili žiadne prípady predávkovania. V prípade predávkovania majú byť pacienti dôkladne sledovaní z dôvodu prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a okamžite sa má začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka – liečivo, inhibitory PD-1/PDL-1 (proteín 1 programovanej bunkovej smrti a ligand proteínu 1). ATC kód: L01FF01.

Mechanizmus účinku

Nivolumab je ľudská monoklonálna protilátka (*human monoclonal antibody*, HuMAb) immunoglobulín G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej smrti-1 (*programmed death-1*, PD-1) a blokuje jeho interakciu s PD-L1 a PD-L2. Receptor PD-1 je negatívny regulátor aktivity T-buniek, pre ktorý je preukázané, že sa podieľa na kontrole imunitných odpovedí T-buniek. Spojenie PD-1 s ligandmi PD-L1 a PD-L2, ktoré sú exprimované v bunkách, obsahujúcich antigén, a môžu byť exprimované nádorovými alebo inými bunkami v mikroprostredí nádoru, má za následok inhibíciu proliferácie T-buniek a sekréciu cytokínov. Nivolumab zosilňuje odpovede T-buniek vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády PD-1 väzby ligandov PD-L1 a PD-L2. Na syngénnych modeloch myší viedla blokáda aktivity PD-1 k zníženiu rastu nádoru.

Kombinovaná inhibícia sprostredkovaná nivolumabom (anti-PD-1) a ipilimumabom (anti-CTLA-4) pri metastatickom melanóme mala za následok zlepšenie protinádorovej odpovede. Na syngénnych modeloch nádorov myší viedla duálna blokáda PD-1 a CTLA-4 k synergickej protinádorovej aktivite.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na základe modelovania dávky/expozície vo vzťahoch k účinnosti a bezpečnosti neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti a bezpečnosti medzi dávkou nivolumabu 240 mg každé 2 týždne alebo 3 mg/kg každé 2 týždne. Navyše, pri adjuvantnej liečbe melanómu, pri pokročilom melanóme a pokročilom RCC sa na základe týchto vzťahov nezistili žiadne klinicky významné rozdiely medzi dávkou nivolumabu 480 mg každé 4 týždne alebo 3 mg/kg každé 2 týždne.

Melanóm

Liečba pokročilého melanómu

Randomizovaná štúdia fázy 3 oproti dakarbazínu (CA209066)

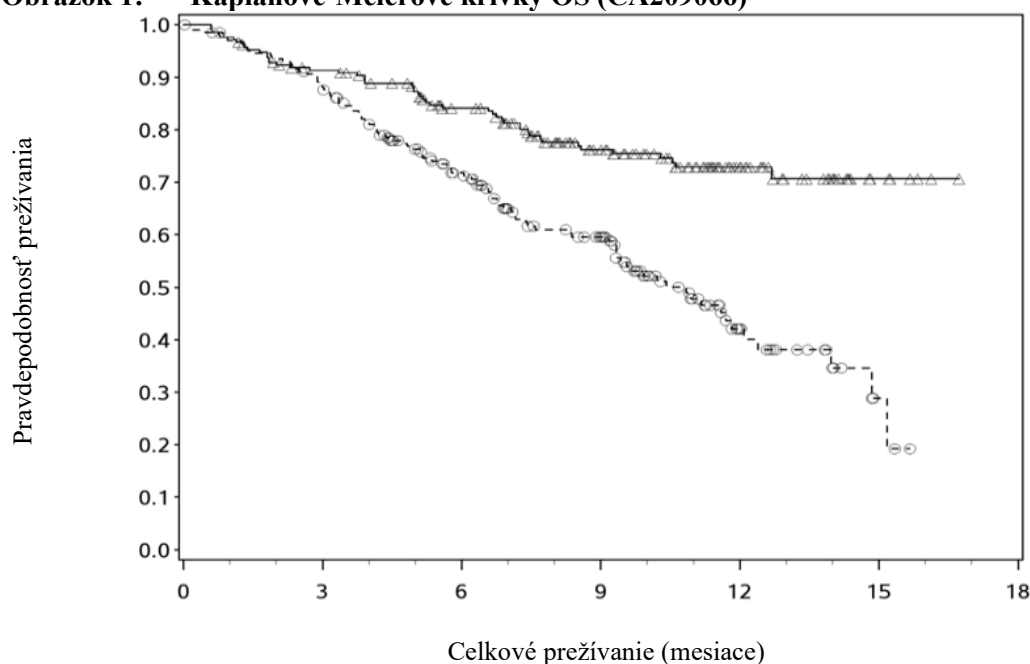
Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 (CA209066). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (18 roční alebo starší) s potvrdeným predtým neliečeným melanómom v štádiu III alebo IV s divokým typom BRAF a so skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo s leptomeningeálnymi metastázami boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 418 pacientov buď na intravenózne podávanie nivolumabu (n = 210) v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne alebo na dakarbazín (n = 208) v dávke 1000 mg/m² každé 3 týždne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádore a štádia M (M0/M1a/M1b oproti M1c). Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Liečba po progresii ochorenia bola povolená u pacientov, ktorí mali klinický prínos a nemali podľa posúdenia skúšajúceho významné nežiaduce udalosti pri študovanom liečive. Hodnotenia nádoru pomocou kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzia 1.1, sa vykonali 9 týždňov po randomizácii a pokračovali každých 6 týždňov počas prvého roka a potom neskôr každých 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli PFS hodnotené skúšajúcim a miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR). Východiskové charakteristiky medzi liečenými skupinami boli vyvážené. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 18-87), 59 % bolo mužov a 99,5 % bolo belochov. Väčšina pacientov mala skóre

výkonnostného stavu ECOG 0 (64 %) alebo 1 (34 %). Pri vstupe do štúdie malo šesťdesiatjeden percent pacientov stupeň ochorenia M1c. Sedemdesiatštyri percent pacientov malo kožný melanóm a 11 % malo mukózný melanóm; 35 % pacientov malo PD-L1 pozitívny melanóm (≥ 5 % expresia na membráne nádorovej bunky). Šesťnásť percent pacientov predtým dostalo adjuvantnú liečbu; najčastejšou adjuvantnou liečbou bol interferón (9 %). Pri vstupe do štúdie mali štyri percentá pacientov metastázy v mozgu v anamnéze a 37 % pacientov malo východiskovú hladinu LDH vyššiu než ULN.

Kaplanove-Meierove krivky OS sú zobrazené na obrázku 1.

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209066)



Počet jedincov s rizikom

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

—△— Nivolumab (udalosti: 50/210), medián a 95 % CI: N.A.

---○--- Dakarbazín (udalosti: 96/208), medián a 95 % CI: 10,84 (9,33; 12,09)

Pozorovaný prínos OS bol zhodne preukázaný v podskupinách pacientov vrátane východiskového výkonnostného stavu ECOG, štádia M, metastáz v mozgu v anamnéze a východiskovej hladiny LDH. Prínos prežitia sa pozoroval bez ohľadu na to, či mali pacienti nádory, ktoré boli označené ako PD-L1 negatívne alebo PD-L1 pozitívne (expresia na membráne nádorovej bunky pod 5 % alebo 10 %).

Dostupné údaje naznačujú, že nástup účinku nivolumabu je oneskorený, takže prínos nivolumabu oproti chemoterapii sa môže prejaviť o 2-3 mesiace.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dakarbazín (n = 208)
Celkové prežívanie		
Udalosti	50 (23,8 %)	96 (46,2 %)
Pomer rizika		0,42
99,79 % CI		(0,25; 0,73)
95 % CI		(0,30; 0,60)
p-hodnota		< 0,0001
Medián (95 % CI)	Nedosiahnuté	10,8 (9,33; 12,09)
Výskyt (95 % CI)		
Pri 6 mesiacoch	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Pri 12 mesiacoch	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	108 (51,4 %)	163 (78,4 %)
Pomer rizika		0,43
95 % CI		(0,34; 0,56)
p-hodnota		< 0,0001
Medián (95 % CI)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Výskyt (95 % CI)		
Pri 6 mesiacoch	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Pri 12 mesiacoch	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Objektívna odpoveď		
Objektívna odpoveď (95 % CI)	84 (40,0 %) (33,3; 47,0)	29 (13,9 %) (9,5; 19,4)
Pomer šancí (95 % CI)		4,06 (2,52; 6,54)
p-hodnota		< 0,0001
Kompletná odpoveď (CR)	16 (7,6 %)	2 (1,0 %)
Parciálna odpoveď (PR)	68 (32,4 %)	27 (13,0 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	35 (16,7 %)	46 (22,1 %)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	Nedosiahnuté (0 ⁺ – 12,5 ⁺)	6,0 (1,1 – 10,0 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,1 (1,2 – 7,6)	2,1 (1,8 – 3,6)

„⁺“ označuje cenzurované sledovanie.

Randomizovaná štúdia fázy 3 oproti chemoterapii (CA209037)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg v liečbe pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209037). Štúdia zahŕňala dospelých pacientov, ktorí mali progresívne ochorenie alebo boli po liečbe ipilimumabom a ak mali pozitívnu mutáciu BRAF V600 taktiež s progresívnymi ochoreniami alebo po liečbe inhibítorom BRAF kinázy. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym melanómom, aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami alebo so známymi predchádzajúcimi nežiaducimi reakciami vysokého stupňa v súvislosti s ipilimumabom v anamnéze (4. stupeň podľa CTCAE v4.0) s výnimkou vyriešenej nauzey, únavy, infúzyňch reakcií alebo endokrinopatií boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 405 pacientov, ktorí dostávali buď nivolumab (n = 272) podávaný intravenózne počas 60 minút v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne alebo chemoterapiu (n = 133), ktorou bola podľa voľby skúšajúceho buď dakarbazín (1000 mg/m² každé 3 týždne) alebo karboplatina (AUC 6 každé 3 týždne) a paklitaxel (175 mg/m² každé 3 týždne). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu BRAF a PD-L1 v nádore a najlepšej odpovede na predchádzajúcu liečbu ipilimumabom.

Súbežnými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli potvrdená ORR u prvých 120 pacientov liečených nivolumabom, meraná nezávislou rádiologickou hodnotiacou komisiou (*independent radiology review committee*, IRRC) pomocou RECIST, verzia 1.1 a porovnanie OS pri nivolumabe a chemoterapii. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňajú trvanie a čas odpovede.

Medián veku bol 60 rokov (rozsah:23-88). Šesťdesiatštyri percent pacientov bolo mužov a 98 % bolo belochov. Skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 malo 61 % pacientov a 1 39 % pacientov. Väčšina (75 %) pacientov mala pri vstupe do štúdie štádium ochorenia M1c. Sedemdesiattri percent pacientov malo kožný melanóm a 10 % malo mukózný melanóm. Počet predchádzajúcich systémových terapeutických režimov bol u 27 % pacientov 1, u 51 % pacientov 2 a u 21 % pacientov > 2. Dvadsaťdva percent pacientov malo nádory, ktoré mali testom potvrdenú pozitívnu mutáciu BRAF a 50 % pacientov malo nádory, ktoré boli považované za PD-L1 pozitívne. Šesťdesiatštyri percent pacientov nemalo predchádzajúci klinický prínos (CR/PR alebo SD) po liečbe ipilimumabom. Východiskové charakteristiky medzi skupinami boli vyvážené s výnimkou počtov pacientov, ktorí mali metastázy v mozgu v anamnéze (19 % v skupine s nivolumabom a 13 % v skupine s chemoterapiou) a pacienti s východiskovým stavom LDH vyššou než ULN (51 % a 35 %, v uvedenom poradí).

V čase tejto finálnej analýzy ORR sa analyzovali výsledky od 120 pacientov liečených nivolumabom a 47 pacientov liečených chemoterapiou, ktorí mali minimálne 6 mesačné následné sledovanie. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Najlepšia celková odpoveď, čas a trvanie odpovede (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	chemoterapia (n = 47)
Potvrdená objektívna odpoveď (IRRC) (95 % CI)	38 (31,7 %) (23,5; 40,8)	5 (10,6 %) (3,5; 23,1)
Kompletná odpoveď (CR)	4 (3,3 %)	0
Parciálna odpoveď (PR)	34 (28,3 %)	5 (10,6 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	28 (23,3 %)	16 (34,0 %)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	Nedosiahnutý	3,6 (Nedostupný)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Dostupné údaje naznačujú, že nástup účinku nivolumabu je oneskorený, takže prínos nivolumabu oproti chemoterapii sa môže prejaviť o 2-3 mesiace.

Aktualizovaná analýza (24-mesačné následné sledovanie)

U všetkých randomizovaných pacientov bolo ORR v skupine s nivolumabom 27,2 % (95 % CI: 22,0; 32,9) a v skupine s chemoterapiou 9,8 % (95 % CI: 5,3; 16,1). Mediány trvaní odpovedí boli 31,9 mesiaca (rozsah: 1,4⁺-31,9) a 12,8 mesiaca (rozsah: 1,3⁺-13,6⁺), v uvedenom poradí. PFS HR pre nivolumab oproti chemoterapii bol 1,03 (95 % CI: 0,78; 1,36). ORR a PFS boli hodnotené IRRC podľa RECIST verzia 1.1.

V záverečnej analýze OS nebol štatisticky významný rozdiel medzi nivolumabom a chemoterapiou. Primárna analýza OS nebola upravená tak, aby zahŕňala následné terapie, 54 (40,6 %) pacientov v skupine s chemoterapiou následne dostávalo anti-PD1 liečbu. OS mohlo byť ovplyvnené z dôvodu úbytku pacientov zo štúdie, nevyváženosti následných terapií a rozdielov vo východiskových faktoroch. V skupine s nivolumabom malo viac pacientov horšie prognostické faktory (zvýšené LDH a metastázy v mozgu) ako v skupine s chemoterapiou.

Účinnosť podľa stavu BRAF: Objektívne odpovede na nivolumab (podľa definície súbežného primárneho koncového ukazovateľa) sa pozorovali u pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF alebo bez nej. ORR v podskupine s pozitívnou mutáciou BRAF bolo 17 % (95 % CI: 8,4; 29,0) po nivolumabe a 11 % (95 % CI: 2,4; 29,2) po chemoterapii a v podskupine s divokým typom BRAF bolo 30 % (95 % CI: 24,0; 36,7) a 9 % (95 % CI: 4,6; 16,7), v uvedenom poradí.

PFS HR po nivolumabe oproti chemoterapii bolo 1,58 (95 % CI: 0,87; 2,87) u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF a 0,82 (95 % CI: 0,60; 1,12) u pacientov s divokým typom BRAF. OS HR po nivolumabe oproti chemoterapii bolo 1,32 (95 % CI: 0,75; 2,32) u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF a 0,83 (95 % CI: 0,62; 1,11) u pacientov s divokým typom BRAF.

Účinnosť pomocou expresie PD-L1 v nádore: Objektívne odpovede na nivolumab sa pozorovali bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Úloha tohto biomarkera (expresia PD-L1 v nádore) však nie je úplne objasnená.

U pacientov s expresiou PD-L1 v nádore ≥ 1 % bolo ORR 33,5 % po nivolumabe (n = 179; 95 % CI: 26,7; 40,9) a 13,5 % po chemoterapii (n = 74; 95 % CI: 6,7; 23,5). U pacientov s expresiou PD-L1 v nádore < 1 % bolo ORR podľa IRRC 13,0 % (n = 69; 95 % CI: 6,1; 23,3) a 12,0 % (n = 25; 95 % CI: 2,5; 31,2), v uvedenom poradí.

PFS HR po nivolumabe oproti chemoterapii bolo 0,76 (95 % CI: 0,54; 1,07) u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore ≥ 1 % a 1,92 (95 % CI: 1,05; 3,5) u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore < 1 %.

OS HR po nivolumabe oproti chemoterapii bolo 0,69 (95 % CI: 0,49; 0,96) u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore ≥ 1 % a 1,52 (95 % CI: 0,89; 2,57) u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore < 1 %.

Tieto analýzy podskupín sa majú interpretovať s opatrnosťou so zohľadnením malej veľkosti podskupín a absencie štatisticky významného rozdielu OS v celej randomizovanej populácii.

Otvorená štúdia fázy 1 so zvyšovaním dávky (MDX1106-03)

Bezpečnosť a znášateľnosť nivolumabu sa skúmali v otvorenej štúdií fázy 1 so zvyšovaním dávky na rôznych typoch nádorov vrátane malígneho melanómu. Z 306 predtým liečených pacientov zaradených do štúdie malo 107 melanóm a dostalo nivolumab v dávke 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg alebo 10 mg/kg maximálne 2 roky. V tejto populácii pacientov sa hlásila objektívna odpoveď u 33 pacientov (31 %) s mediánom trvania odpovede 22,9 mesiaca (95 % CI: 17,0; NR). Medián PFS bol 3,7 mesiaca (95 % CI: 1,9; 9,3). Medián OS bol 17,3 mesiaca (95 % CI: 12,5; 37,8) a odhadované pomery OS boli 42 % (95 % CI: 32; 51) pri 3 rokoch, 35 % (95 % CI: 26; 44) pri 4 rokoch a 34 % (95 % CI: 25; 43) pri 5 rokoch (minimálne následné sledovanie 45 mesiacov).

Štúdia fázy 2 s jednou skupinou (CA209172)

Štúdia CA209172 bola otvorená štúdia s monoterapiou nivolumabom s pacientmi v III. štádiu (neresekovateľným) alebo v IV. štádiu metastatického melanómu po predchádzajúcej liečbe obsahujúcej monoklonálnu protilátku anti-CTLA-4 s jednou skupinou. Bezpečnosť bola primárny koncový ukazovateľ a účinnosť bola sekundárny koncový ukazovateľ. Z 1 008 liečených pacientov malo 103 (10 %) okulárny/uveálny melanóm, 66 (7 %) malo ECOG skóre výkonnostného stavu 2, 165 (16 %) malo asymptomaticky liečené a neliečené metastázy v CNS, 13 (1,3 %) malo liečené leptomeningeálne metastázy, 25 (2 %) malo autoimunitné ochorenie a 84 (8 %) malo 3. - 4. stupeň imunitne podmienenej nežiaducej reakcie (irAE, *immune-related adverse event*) po predchádzajúcej liečbe anti-CTLA-4. U žiadneho z liečených pacientov sa neidentifikovali nové bezpečnostné signály

a celkový bezpečnostný profil nivolumabu bol medzi podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na mierach odpovedí posúdených skúšajúcim v 12. týždni sú uvedené nižšie v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Miera odpovede v 12. týždni - odpoveď všetkých hodnotených pacientov a v podskupine (CA209172)

	Celkovo	Okulárny/ uveálny melanóm	ECOG PS 2	Metastázy v CNS	Autoimunit- né ochorenie	3. - 4. stupeň irAE po anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Odpovede sa hodnotili pomocou RECIST 1.1 u 588/1 008 (58,3 %) pacientov, ktorí pokračovali v liečbe až do 12. týždňa a mali následné vyšetrenie v 12. týždni.

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom alebo nivolumab ako monoterapia oproti ipilimumabu ako monoterapii (CA209067)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg alebo monoterapia nivolumabu v dávke 3 mg/kg oproti ipilimumabu v dávke 3 mg/kg na liečbu pokročilého (neresekovateľného alebo metastatického) melanómu sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 (CA209067). Rozdiely medzi dvoma skupinami obsahujúcimi nivolumab sa hodnotili popisne. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s potvrdeným neresekovateľným III. štádiom alebo IV. štádiom melanómu. Pacienti mali mať skóre výkonnostného stavu ECOG 0 alebo 1. Boli zaradení pacienti, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú protinádorovú liečbu na neresekovateľný alebo metastatický melanóm. Predchádzajúca adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba bolo povolená, ak sa ukončila minimálne 6 týždňov pred randomizáciou. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, okulárnym/uveálnym melanómom alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo aktívnymi leptomeningeálnymi metastázami boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 945 pacientov, aby dostávali nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (n = 314), nivolumab v monoterapii (n = 316) alebo ipilimumab v monoterapii (n = 315). Pacienti v skupine s kombináciou dostávali nivolumab v dávke 1 mg/kg počas 60 minút a ipilimumab 3 mg/kg počas 90 minút, ktoré sa podávali intravenózne každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, potom nasledoval nivolumab v dávke 3 mg/kg ako monoterapia každé 2 týždne. Pacienti v skupine s nivolumabom v monoterapii dostávali nivolumab v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Pacienti v skupine s komparátorom dostávali ipilimumab v dávke 3 mg/kg a placebo v súlade s dávkovaním nivolumabu intravenózne každé 3 týždne 4 dávky, potom nasledovalo placebo každé 2 týždne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 ($\geq 5\%$ oproti $< 5\%$ expresia na membráne nádorových buniek), stavu BRAF a štádia M podľa systému štádií Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo pokým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru sa vykonali 12 týždňov po randomizácii a potom každých 6 týždňov počas prvého roka a potom každých 12 týždňov. Merané primárne koncové ukazovatele boli prežívanie bez progresie a OS. Hodnotili sa aj ORR a trvanie odpovede.

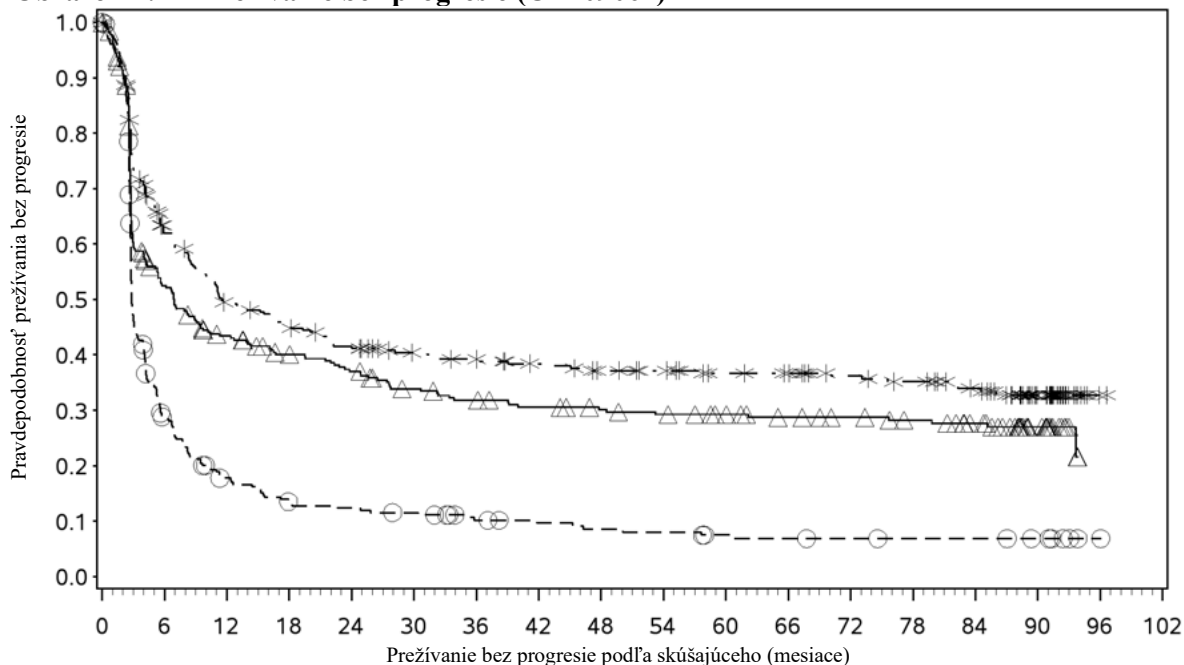
Východiskové charakteristiky boli medzi tromi liečenými skupinami vyvážené. Medián veku bol 61 rokov (rozsah: 18 až 90 rokov), 65 % pacientov bolo mužov a 97 % bolo belochov. Skóre výkonnostného stavu ECOG bolo 0 (73 %) alebo 1 (27 %). Pri vstupe do štúdie mala väčšina pacientov podľa AJCC IV. štádium ochorenia (93 %); 58 % malo ochorenie v štádiu M1c. Dvadsaťdva percent pacientov dostalo predchádzajúcu adjuvantnú liečbu. Tridsaťdva percent pacientov malo pri melanóme pozitívnu mutáciu BRAF; 26,5 % pacientov malo expresiu PD-L1 na membráne nádorových buniek $\geq 5\%$. Pri vstupe do štúdie mali štyri percentá pacientov metastázy v mozgu v anamnéze a 36 % pacientov malo východiskovú hladinu LDH vyššiu ako ULN. Pacienti s kvantifikovateľnou expresiou PD-L1 v nádore boli rovnomerne distribuovaní v troch liečených skupinách. Expresia PD-L1 v nádore bola stanovená pomocou analýzy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

V primárnej analýze (minimálne následné sledovanie 9 mesiacov) bol medián PFS 6,9 mesiacov v skupine s nivolumabom v porovnaní s 2,9 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,57; 99,5 % CI: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). Medián PFS bol 11,5 mesiacov v skupine s nivolumabom

v kombinácii s ipilimumabom v porovnaní s 2,9 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,42; 99,5 % CI: 0,31, 0,57; p < 0,0001).

Výsledky PFS z deskriptívnej analýzy (s minimálnym následným sledovaním 90 mesiacov) sú uvedené na obrázku 2 (všetky randomizované populácie), obrázku 3 (hladina PD-L1 v nádore pod 5 %) a obrázku 4 (hladina PD-L1 v nádore pod 1 %).

Obrázok 2: Prežívanie bez progresie (CA209067)



Počet jedincov s rizikom

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

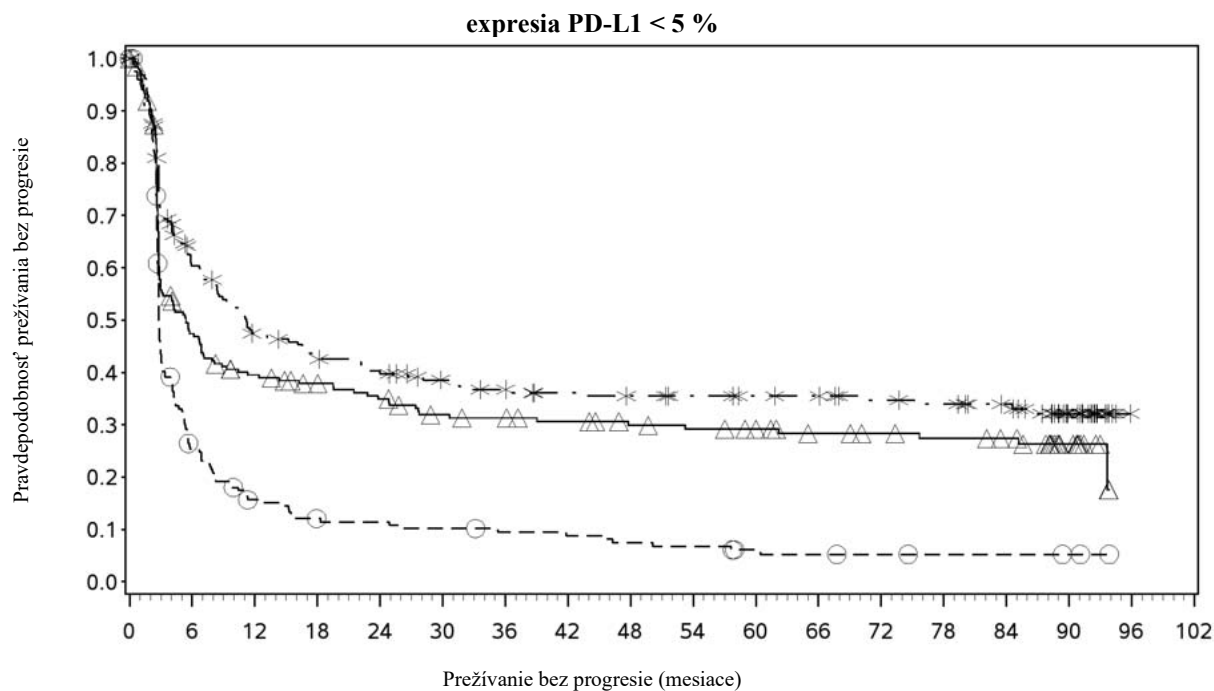
- - * - - Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 189/314), medián a 95 % CI: 11,50 (8,90; 20,04).
Miera PFS po 12 mesiacoch a 95 % CI: 49 % (44; 55). Miera PFS po 60 mesiacoch a 95 % CI: 36 % (32; 42).
Miera PFS po 90 mesiacoch a 95 % CI: 33 % (27; 39).
- △— Nivolumab (udalosti: 208/316), medián a 95 % CI: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

Nivolumab+ipilimumab oproti ipilimumabu - miera rizika a 95 % CI: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab oproti ipilimumabu - miera rizika a 95 % CI: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – miera rizika a 95 % CI: 0,79 (0,65; 0,97)

Obrázok 3: Prežítanie bez progresie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 5 % (CA209067)



Počet jedincov s rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 127/210), medián a 95 % CI: 11,17 (7,98; 17,51)

—△— Nivolumab (udalosti: 139/208), medián a 95 % CI: 5,39 (2,96; 7,13)

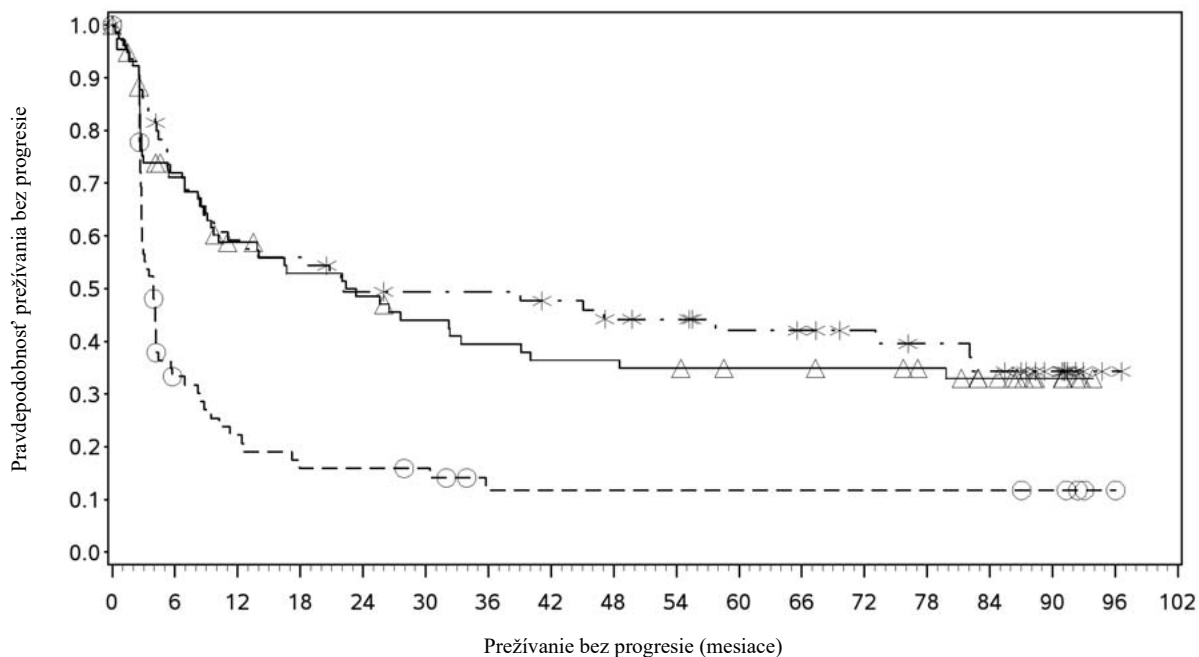
---○--- Ipilimumab (udalosti: 171/202), medián a 95 % CI: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab oproti ipilimumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu - pomer rizika a 95 % CI: 0,77 (0,61; 0,98)

expresia PD-L1 $\geq 5\%$



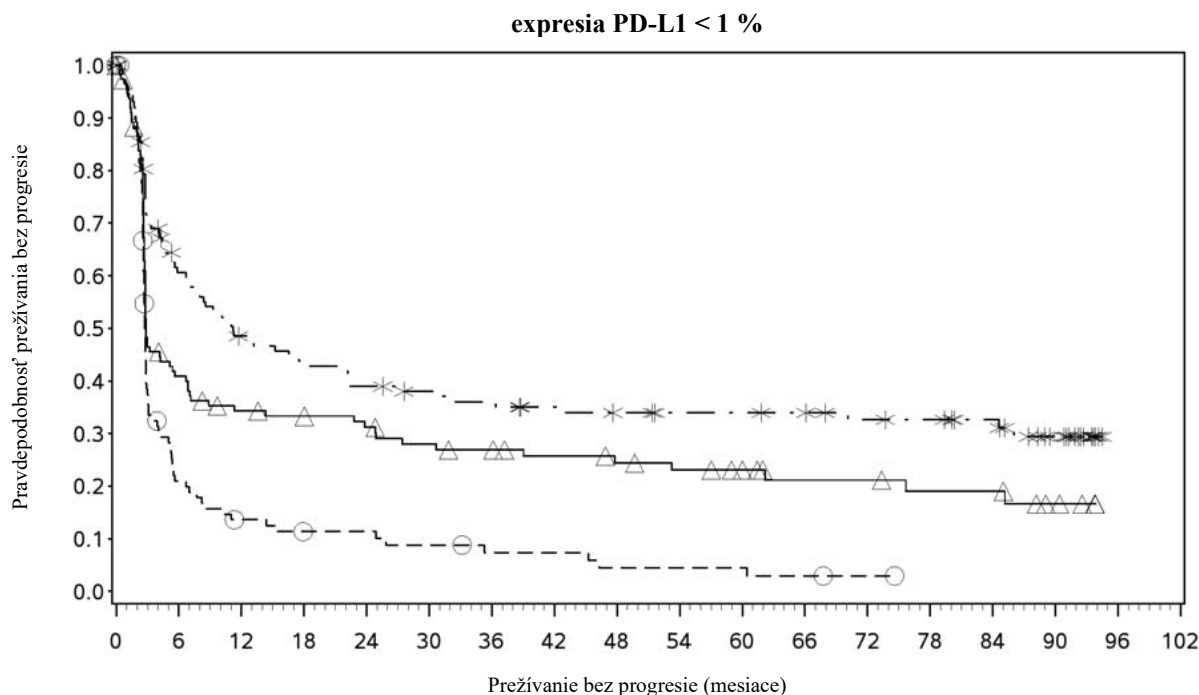
Počet jedincov s rizikom

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

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

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,38 (0,25; 0,58)
 Nivolumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,43 (0,29; 0,64)
 Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,89 (0,58; 1,35)

Obrázok 4: Prežívania bez progresie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 1 % (CA209067)



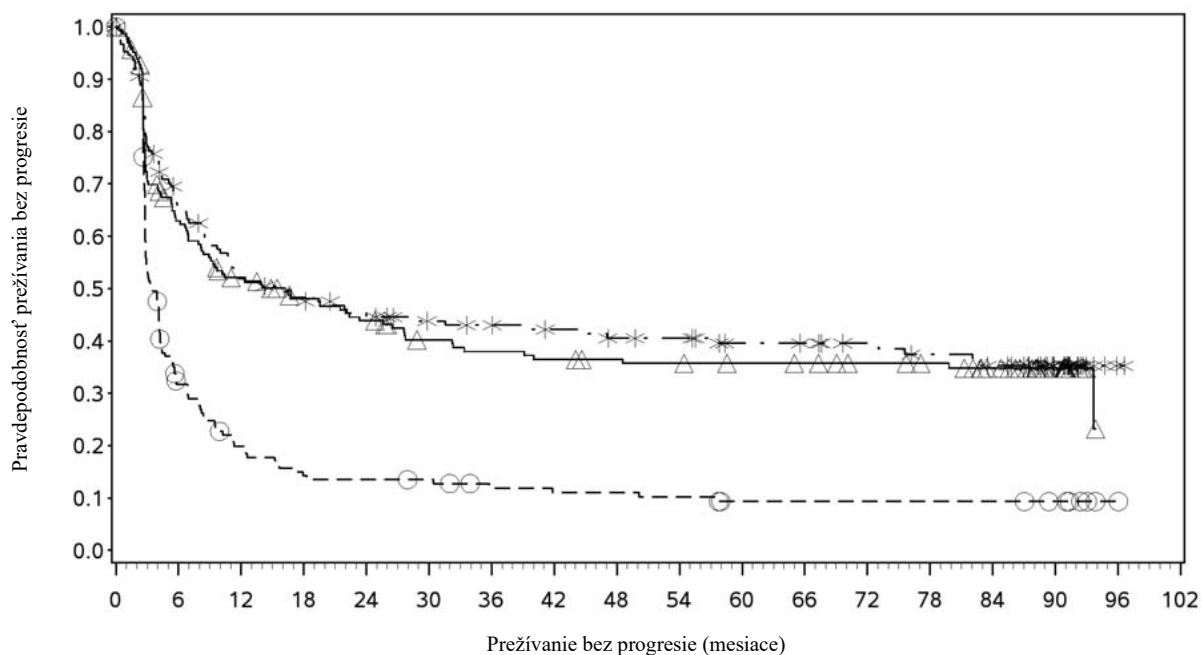
Počet jedincov s rizikom

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

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

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,39 (0,28; 0,53)
 Nivolumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,59 (0,44; 0,79)
 Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,66 (0,48; 0,90)

PD-L1 expresia $\geq 1\%$



Počet jedincov s rizikom

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

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

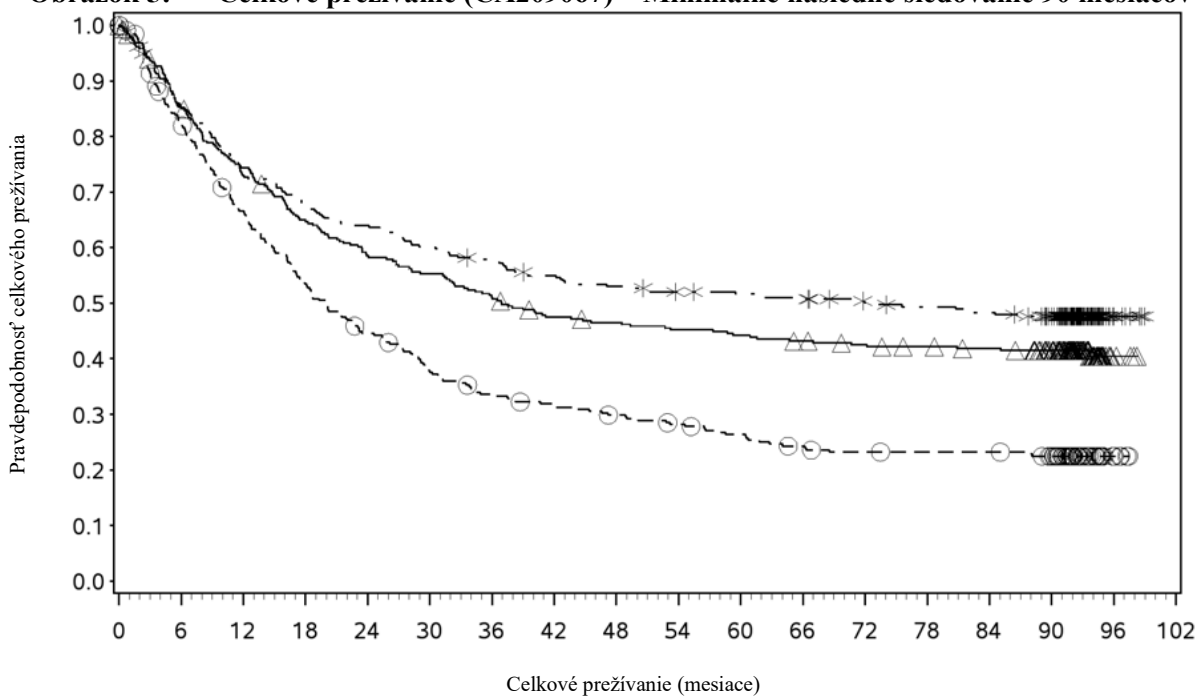
Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,42 (0,32; 0,55)
 Nivolumab oproti ipilimumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,45 (0,35; 0,59)
 Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – pomer rizika a 95 % CI: 0,92 (0,69; 1,22)

Finálna (primárna) analýza OS sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 28 mesiacov. Po 28 mesiacoch sa medián OS nedosiahol v skupine s nivolumabom v porovnaní s 19,98 mesiacmi v skupine s ipilimumabom (HR = 0,63; 98 % CI: 0,48; 0,81; p-hodnota: < 0,0001). Medián OS sa nedosiahol v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom v porovnaní so skupinou s ipilimumabom (HR = 0,55; 98 % CI: 0,42; 0,72; p-hodnota: < 0,0001).

Výsledky OS pri dodatočnej deskriptívnej analýze vykonané pri minimálnom následnom sledovaní 90 mesiacov ukázali zhodné výsledky s pôvodnou primárnou analýzou. Výsledky OS z tejto analýzy následného sledovania sú uvedené na obrázku 5 (všetci randomizovaní), na obrázku 6 a 7 (hladina PD-L1 v nádore pod 5 % a 1 %).

Analýza OS nebola upravená tak, aby zohľadnila následne podané terapie. Následné systémové terapie boli podané 36,0 % pacientov s kombinovanou liečbou, 49,1 % s nivolumabom v monoterapii a 66,3 % v skupinách s ipilimumabom. Následné imunoterapie (vrátane anti-PD1 liečby, protilátkou anti-CTLA-4 alebo iné imunoterapie) boli podané 19,1 % pacientov s kombinovanou liečbou, 34,2 % s nivolumabom v monoterapii a 48,3 % v skupinách s ipilimumabom.

Obrázok 5: Celkové prežívanie (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov



Počet jedincov s rizikom

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

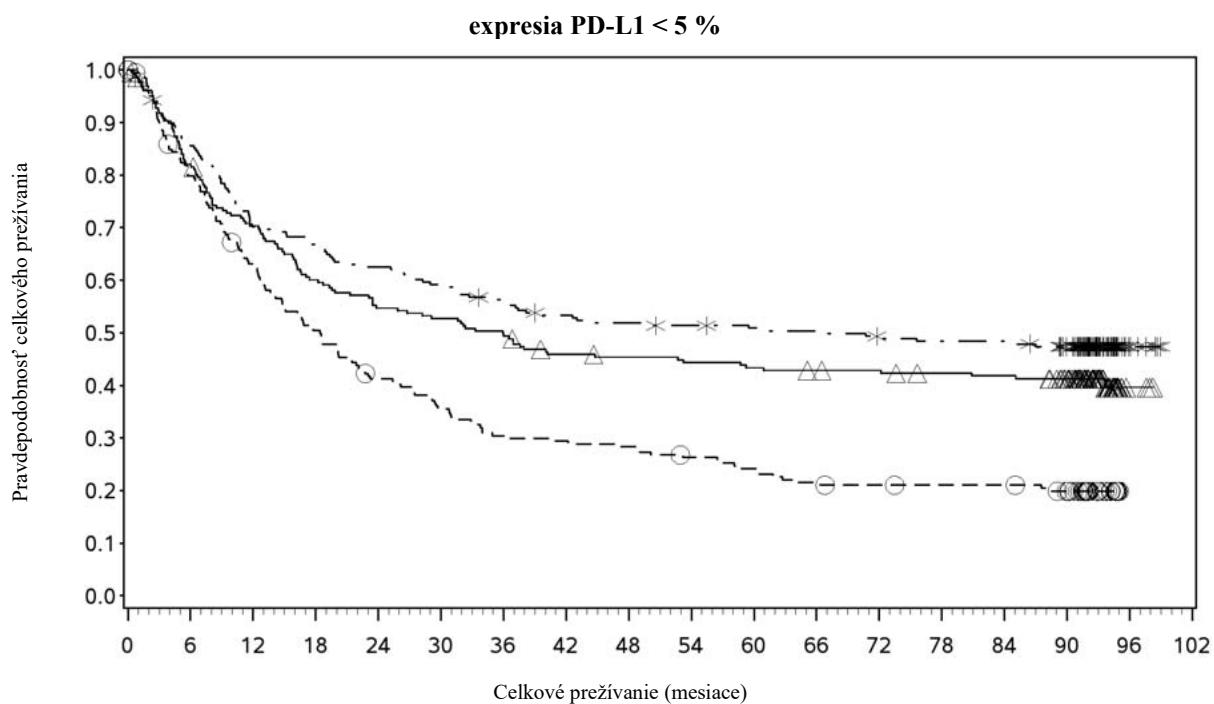
- *--- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 162/314), medián a 95 % CI: 72,08 (38,18; N.A.)
Miera OS a 95 % CI po 12 mesiacoch: 73 % (68; 78), 24 mesiacoch: 64 % (59; 69), 36 mesiacoch: 58 % (52; 63), 60 mesiacoch: 52 % (46; 57) a 90 mesiacoch: 48 % (42; 53)
- △— Nivolumab (udalosti: 182/316), medián a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

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – HR (95 % CI): 0,84 (0,68; 1,04)

Obrázok 6: Celkové prežítanie pomocou exprese PD-L1: hladina pod 5 % (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab+ipilimumab

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

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---*---

Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 109/210), medián a 95 % CI: 65,94 (32,72; N.A.)

—△—

Nivolumab (udalosti: 121/208), medián a 95 % CI: 35,94 mesiacov (23,06; 60,91)

---○---

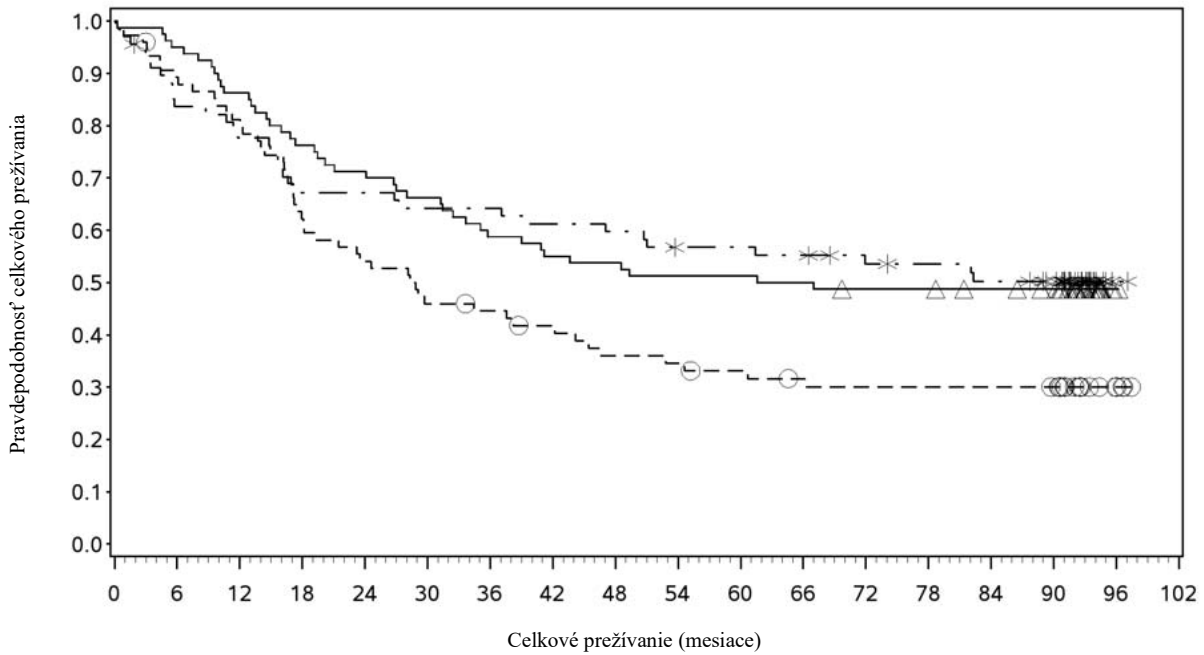
Ipilimumab (udalosti: 157/202), medián a 95 % CI: 18,40 mesiacov (13,70; 22,51)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab oproti ipilimumabu - HR (95 % CI): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – HR (95 % CI): 0,83 (0,64; 1,07)

PD-L1 expresia $\geq 5\%$



Počet jedincov s rizikom

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

---*---

Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 33/68), medián a 95 % CI: N.A. (39,06; N.A.)

---△---

Nivolumab (udalosti: 41/80), medián a 95 % CI: 64,28 mesiacov (33,64; N.A.)

---○---

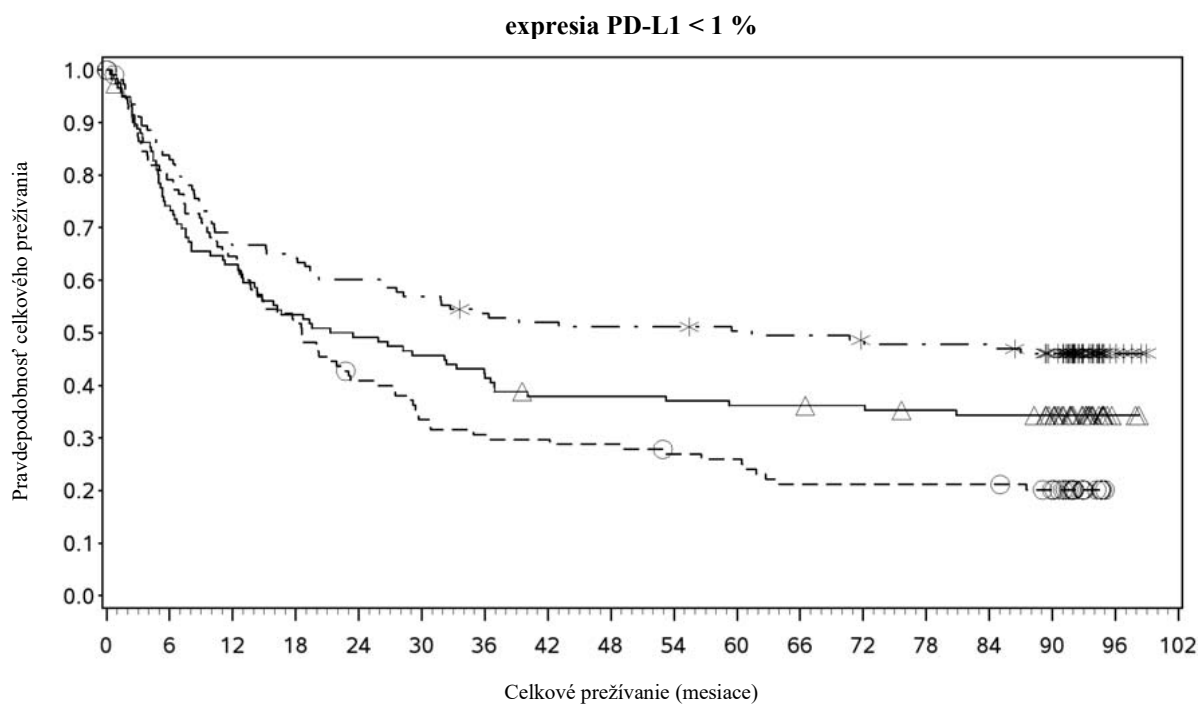
Ipilimumab (udalosti: 51/75), medián a 95 % CI: 28,88 mesiacov (18,10; 44,16)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,61 (0,39; 0,94)

Nivolumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,61 (0,41; 0,93)

Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – HR (95 % CI): 0,99 (0,63; 1,57)

Obrázok 7: Celkové prežívanie pomocou expresie PD-L1: hladina pod 1 % (CA209067) – Minimálne následné sledovanie 90 mesiacov



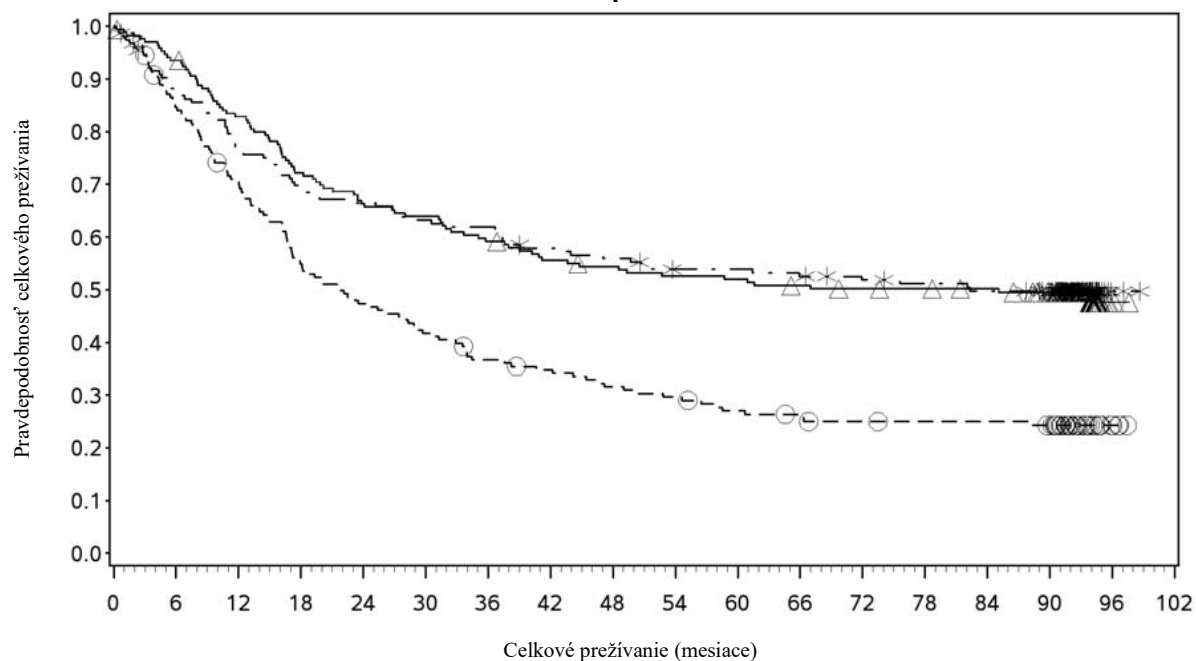
Počet jedincov s rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 66/123), medián a 95 % CI: 61,44 (26,45; N.A.)
 —△— Nivolumab (udalosti: 76/117), medián a 95 % CI: 23,46 mesiacov (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (udalosti: 87/113), medián a 95 % CI: 18,56 mesiacov (13,67; 23,20)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,55 (0,40; 0,76)
 Nivolumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,77 (0,57; 1,05)
 Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – HR (95 % CI): 0,71 (0,51; 0,99)

PD-L1 expresia $\geq 1\%$



Počet jedincov s rizikom

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

---*--- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 76/155), medián a 95 % CI: 82,30 (39,06; N.A.)
 ---△--- Nivolumab (udalosti: 86/171), medián and 95 % CI: 85,09 mesiacov; (39,00; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (udalosti: 121/164), medián a 95 % CI: 21,49 mesiacov (16,85; 29,08)

Nivolumab + ipilimumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,52 (0,39; 0,70)
 Nivolumab oproti ipilimumabu – HR (95 % CI): 0,52 (0,39; 0,69)
 Nivolumab + ipilimumab oproti nivolumabu – HR (95 % CI): 1,01 (0,74; 1,37)

Minimálne následné sledovanie pre analýzu ORR bolo 90 mesiacov. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Objektívna odpoveď (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Objektívna odpoveď	183 (58 %)	142 (45 %)	60 (19 %)
(95 % CI)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	14,9 (23,8)
Pomer šancí (oproti ipilimumabu)	6,35	3,5	
(95 % CI)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Kompletná odpoveď (CR)	71 (23 %)	59 (19 %)	19 (6 %)
Parciálna odpoveď (PR)	112 (36 %)	83 (26 %)	41 (13 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	38 (12 %)	29 (9 %)	69 (22 %)
Trvanie odpovede			
Medián (rozsah) mesiace	N.A. (69,1 – N.A.)	90,8 (45,7 – N.A.)	19,3 (8,8 – 47,4)
Rozsah trvania ≥ 12 mesiacov	68 %	73 %	44 %
Rozsah trvania ≥ 24 mesiacov	58 %	63 %	30 %
ORR (95 % CI) pomocou expresie PD-L1 v nádore			
< 5 %	56 % (48,7; 62,5) n = 210	43 % (36; 49,8) n = 208	18 % (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5 %	72 % (59,9; 82,3) n = 68	59 % (47,2; 69,6) n = 80	21 % (12,7; 32,3) n = 75
< 1 %	54 % (44,4; 62,7) n = 123	36 % (27,2; 45,3) n = 117	18 % (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1 %	65 % (56,4; 72) n = 155	55 % (47,2; 62,6) n = 171	20 % (13,7; 26,4) n = 164

Obe skupiny obsahujúce nivolumab preukázali signifikantný prínos PFS a OS a väčšiu ORR v porovnaní so samotným ipilimumabom. Pozorované výsledky PFS po 18 mesiacoch následného sledovania a výsledky ORR a OS po 28 mesiacoch následného sledovania boli zhodne potvrdené v podskupinách pacientov vrátane východiskového výkonnostného stavu ECOG, stavu BRAF, štádia M, veku, metastáz v mozgu v anamnéze a východiskovej hladiny LDH. Toto pozorovanie sa zachovalo vo výsledkoch OS s minimálnym následným sledovaním 90 mesiacov.

U 131 pacientov, ktorí prerušili liečbu kombináciou z dôvodu nežiaducej reakcie po 28 mesiacoch následného sledovania bola ORR 71 % (93/131) s dosiahnutím kompletnej odpovede u 20 % (26/131) a medián OS sa nedosiahol.

Obe skupiny obsahujúce nivolumab preukázali vyššie miery objektívnej odpovede ako ipilimumab bez ohľadu na hladiny expresie PD-L1. Pri všetkých hladinách expresie PD-L1 v nádore boli ORR vyššie pri kombinácii nivolumabu a ipilimumabu v porovnaní s nivolumabom v monoterapii (Tabuľka 12) po 90 mesiacoch následného sledovania s najlepšou celkovou reakciou kompletnej odpovede korelujúcou so zlepšenou mierou prežívania.

Po 90 mesiacoch následného sledovania bol medián trvaní odpovede u pacientov s hladinou expresie PD-L1 ≥ 5 % v nádore 78,19 mesiacov (rozsah: 18,07 – N.A.) v skupine s kombináciou, 77,21 mesiacov (rozsah: 26,25 – N.A.) v skupine s monoterapiou nivolumabom a 31,28 mesiacov (rozsah: 6,08 – N.A.) v skupine s ipilimumabom. Pri expresii PD-L1 < 5 % v nádore sa nedosiahol medián trvaní odpovede u pacientov (rozsah: 61,93 – N.A.) v skupine s kombináciou, bol 90,84 mesiacov (rozsah: 50,43 – N.A.) v skupine s monoterapiou nivolumabom a 19,25 mesiacov (rozsah: 5,32 – 47,44) v skupine s monoterapiou ipilimumabom.

Jasnú hladinu expície PD-L1 nemožno spoľahlivo stanoviť, ak zohľadníme príslušné koncové ukazovatele odpovede nádoru a PFS a OS. Výsledky z objasňujúcej multivariantnej analýzy identifikovali pacienta a charakteristiky nádoru (výkonnostný stav ECOG, štádium M, východisková hladina LDH, stav mutácie BRAF, stav PD-L1 a pohlavie), ktoré môžu prispievať ku výsledku prežívania.

Účinnosť pomocou stavu BRAF:

Po 90 mesiacoch následného sledovania mali pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na nivolumab v kombinácii s ipilimumabom medián PFS 16,76 mesiacov (95 % CI: 8,28; 32,0) a 11,7 mesiacov (95 % CI: 7,0; 19,32), zatiaľ čo pacienti v skupine s nivolumabom v monoterapii mali medián PFS 5,62 mesiacov (95 % CI: 2,79; 9,46) a 8,18 mesiacov (95 % CI: 5,13; 19,55), v uvedenom poradí. Pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na monoterapiu ipilimumabom mali medián PFS 3,09 mesiacov (95 % CI: 2,79; 5,19) a 2,83 mesiacov (95 % CI: 2,76; 3,06), v uvedenom poradí. Po 90 mesiacoch následného sledovania mali pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na nivolumab v kombinácii s ipilimumabom ORR 67,0 % (95 % CI: 57,0; 75,9; n = 103) a 54,0 % (95 % CI: 47,1; 60,9; n = 211), zatiaľ čo pacienti v skupine s nivolumabom v monoterapii mali ORR 37,87 % (95 % CI: 28,2; 48,1; n = 98) a 48,2 % (95 % CI: 41,4; 55,0; n = 218), v uvedenom poradí. Pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a divokým typom BRAF randomizovaní na monoterapiu ipilimumabom mali ORR 23,0 % (95 % CI: 15,2; 32,5; n = 100) a 17,2 % (95 % CI: 12,4; 22,9; n = 215).

Po 90 mesiacoch následného sledovania pacienti s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] nedosiahli medián OS v skupine s kombináciou a v skupine s monoterapiou nivolumabom bol 45,5 mesiacov. Medián OS u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] v skupine s monoterapiou s ipilimumabom bol 24,6 mesiacov. U pacientov divokým typom BRAF bol medián OS 39,06 mesiacov v skupine s kombináciou, 34,37 mesiacov v skupine s monoterapiou nivolumabom a 18,5 mesiacov v skupine s monoterapiou ipilimumabom. Pomery rizík OS pre nivolumab v kombinácii s ipilimumabom oproti nivolumabu v monoterapii boli 0,66 (95 % CI: 0,44; 0,98) u pacientov s pozitívnou mutáciou BRAF[V600] a 0,95 (95 % CI: 0,74; 1,22) u pacientov s divokým typom BRAF.

Randomizovaná štúdia fázy 2 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a ipilimumab (CA209069)

Štúdia CA209069 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 2 porovnávajúca kombináciu nivolumabu a ipilimumabu so samotným ipilimumabom u 142 pacientov s pokročilým (neresekovateľným alebo metastatickým) melanómom s podobným kritériom na zaradenie ako do štúdie CA209067 a s primárnou analýzou u pacientov s melanómom s divokým typom BRAF (77 % pacientov). Skúšajúcim hodnotené ORR bolo 61 % (95 % CI: 48,9; 72,4) v skupine s kombináciou (n = 72) oproti 11 % (95 % CI: 3,0; 25,4) v skupine s ipilimumabom (n = 37). Odhadované miery OS v 2. a 3. roku boli pre kombináciu (n = 73) 68 % (95 % CI: 56; 78) a 61 % (95 % CI: 49; 71), v uvedenom poradí a pre ipilimumab (n = 37) 53 % (95 % CI: 36; 68) a 44 % (95 % CI: 28; 60), v uvedenom poradí.

Adjuvantná liečba melanómu

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom oproti placebo (CA20976K)

Bezpečnosť a účinnosť monoterapie nivolumabom v dávke 480 mg na liečbu pacientov s úplne resekovateľným melanómom sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 (CA20976K). Štúdia zahŕňala pacientov so skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1, ktorí mali histologicky potvrdený melanóm štádia IIB alebo IIC podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*), 8. vydanie, ktorý bol kompletne chirurgicky resekovateľný. Podmienkou zaradenia do štúdie bola kompletná resekcia primárneho melanómu s negatívnymi okrajmi a negatívna biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny v priebehu 12 týždňov pred randomizáciou. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s okulárnym/uveálnym alebo mukozálnym melanómom, aktívnym autoimunitným ochorením, akýmkoľvek stavom vyžadujúcim systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (≥ 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu denne), alebo inými imunosupresívnymi liekmi, ako aj pacienti s predchádzajúcou liečbou melanómu s výnimkou chirurgického výkonu.

Celkovo bolo randomizovaných 790 pacientov (2 : 1), ktorí dostávali buď nivolumab (n = 526) podávaný intravenózne počas 30 minút v dávke 480 mg každé 4 týždne, alebo placebo (n = 264) počas obdobia až do 1 roka alebo do rekurencie ochorenia, alebo neprijateľnej toxicity. Randomizácia bola stratifikovaná podľa T-kategórie (T3b oproti T4a oproti T4b) AJCC 8. vydanie. Hodnotenie nádoru sa vykonávalo každých 26 týždňov počas 1 – 3 rokov a každých 52 týždňov od 3 rokov do 5 rokov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez rekurencie ochorenia (*recurrence-free survival*, RFS). RFS hodnotené skúšajúcim bolo definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej rekurencie ochorenia (lokálna, regionálna alebo vzdialená metastáza), nového primárneho melanómu alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo sa vyskytlo prvé. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali OS a prežívanie bez vzdialených metastáz (*distant metastasis-free survival*, DMFS).

Východiskové charakteristiky boli medzi obomi skupinami celkovo vyvážené. Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 19 – 92), 61 % bolo mužov a 98 % bolo belochov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (94 %) alebo 1 (6 %). Šesťdesiat percent malo štádium IIB a 40 % malo štádium IIC.

V primárnej vopred špecifikovanej priebežnej analýze (minimálne následné sledovanie 7,8 mesiacov) sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie RFS po nivolumabe v porovnaní s placebom s HR 0,42 (95 % CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). V aktualizovanej deskriptívnej analýze RFS (minimálne následné sledovanie 15,6 mesiaca) nivolumab naďalej preukazoval zlepšenie RFS s HR 0,53 (95 % CI: 0,40; 0,71). OS nebolo dosiahnuté. Výsledky hlásené z analýz s minimálnym následným sledovaním 15,6 mesiacov sú zhrnuté v tabuľke 13 a na obrázku 8.

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti (CA20976K)

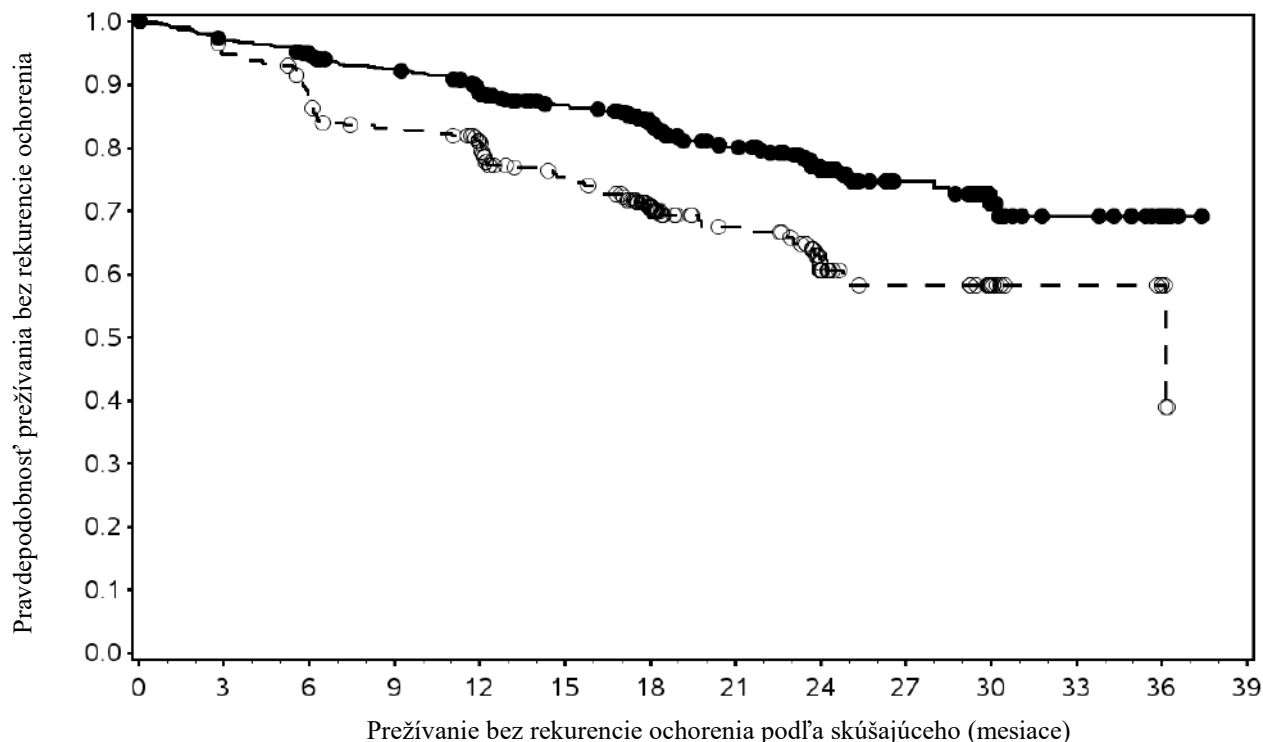
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Prežívanie bez rekurencie ochorenia s minimálnym následným sledovaním 15,6 mesiacov		
Prežívanie bez rekurencie ochorenia		
Udalosti	102 (19,4 %)	84 (31,8 %)
Pomer rizika ^a		0,53
95 % CI		(0,40; 0,71)
Medián (95 % CI) mesiace	NR	36,14 (24,77; NR)
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Miera (95 % CI) po 18 mesiacoch ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Na základe Coxovho modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

Prínos RFS bol konzistentný vo všetkých kľúčových podskupinách vrátane štádia ochorenia, T-kategórie a veku.

Obrázok 8: Prežívania bez rekurencie ochorenia (CA20976K)



Počet osôb s rizikom

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (udalosti: 102/526), medián a 95 % CI: NR
- - -○- - - Placebo (udalosti: 84/264), medián a 95 % CI: 36,14 (24,77; NR)
- Nivolumab oproti placebu – HR (95 % CI): 0,53 (0,40; 0,71)

Na základe údajov uzatvorených: 21. februára 2023, minimálne následné sledovanie 15,6 mesiacov

Údaje o expresii PD-L1 v nádore boli k dispozícii pre 302/790 (38,2 %) randomizovaných pacientov (36,3 % v prípade skupiny s nivolumabom a 42,0 % v prípade skupiny s placebom), keďže expresia PD-L1 nebola stratifikačným faktorom pri randomizácii. Prieskumné analýzy RFS podľa expresie PD-L1 preukázali HR pre nivolumab oproti placebu 0,43 (95 % CI: 0,22, 0,84) u pacientov (N = 167) s expresiou PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (95 % CI: 0,44, 1,54) u pacientov (N = 135) s expresiou PD-L1 $< 1\%$ a 0,50 (95 % CI: 0,34, 0,73) u pacientov (N = 488) s neurčenou/nehlášenou/nehodnotiteľnou expresiou PD-L1.

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom oproti ipilimumabu v dávke 10 mg/kg (CA209238)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg ako jednej látky na liečbu pacientov s úplne resektovaným melanómom sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 (CA209238). Štúdia zahŕňala dospelých pacientov, ktorí mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1, so štádiom IIIB/C alebo so štádiom IV podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*), 7. vydanie, histologicky potvrdený melanóm, ktorý je úplne chirurgicky odstránený. Podľa AJCC 8. vydania to zodpovedalo pacientom s postihnutím lymfatickej uzliny alebo metastázami. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti s predchádzajúcim autoimunitným ochorením a akýmkoľvek stavom vyžadujúcim si systémovú liečbu buď kortikosteroidmi (≥ 10 mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu denne) alebo inými imunosupresívnymi liekmi, ako aj pacienti s predchádzajúcou liečbou melanómu (okrem pacientov s chirurgickým výkonom, adjuvantnou rádioterapiou po neurochirurgickej resekcii z dôvodu lézií v centrálnom nervovom systéme a s predchádzajúcou adjuvantnou liečbou interferónom ukončenou ≥ 6 mesiacov pred randomizáciou) s predchádzajúcou liečbou protilátkou anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 alebo anti CTLA-4 (vrátane ipilimumabu alebo akejkoľvek inej

protilátky alebo liečivom špecificky zameraným na súbežnú stimuláciu T buniek alebo kontrolného bodu dráh) boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 906 pacientov na podávanie buď nivolumabu v dávke 3 mg/kg (n = 453) podávaného každé 2 týždne alebo ipilimumabu v dávke 10 mg/kg (n = 453) podávaného každé 3 týždne počas 4 dávok, potom každých 12 týždňov so začiatkom na 24. týždeň až do jedného roka. Randomizácia bola stratifikovaná podľa expresie PD-L1 v nádore ($\geq 5\%$ oproti $< 5\%$ /nestanovená) a stavu ochorenia podľa AJCC systému klasifikovania. Hodnotenia nádoru sa vykonali každých 12 týždňov počas prvých 2 rokov, potom od tohto času každých 6 mesiacov. Primárny koncový ukazovateľ bol prežívanie bez rekurencie ochorenia (RFS, *recurrence-free survival*). RFS, hodnotené skúšajúcim, bolo definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej rekurencie ochorenia (lokálna, regionálna alebo vzdialená metastáza), nového primárneho melanómu alebo úmrtia z dôvodu akejkoľvek príčiny, podľa toho čo sa vyskytlo prvé.

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 55 rokov (rozsah: 18-86), 58 % bolo mužov a 95 % bolo belochov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (90 %) alebo 1 (10 %). Väčšina pacientov mala podľa AJCC ochorenie v štádiu III (81 %) a 19 % malo ochorenie v štádiu IV. Štyridsaťosem percent pacientov malo makroskopické lymfatické uzliny a 32 % malo ulceráciu nádoru. Štyridsaťdva percent pacientov malo pozitívnu mutáciu BRAF V600, zatiaľ čo 45 % malo divý typ BRAF a 13 % malo neznámy stav BRAF. Čo sa týka expresie PD-L1 v nádore, podľa stanovenia pomocou metódy v klinickom skúšaní malo 34 % pacientov expresiu PD-L1 $\geq 5\%$ a 62 % malo $< 5\%$. U pacientov s merateľnou expresiou PD-L1 v nádore bolo rozdelenie pacientov do liečených skupín vyvážené. Expresia PD-L1 v nádore bola stanovená použitím metódy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

V primárnej vopred špecifikovanej predbežnej analýze (minimálne následné sledovanie 18 mesiacov) sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie RFS po nivolumabe v porovnaní s ipilimumabom s HR 0,65 (97,56 % CI: 0,51; 0,83; stratifikovaný log-rank $p < 0,0001$). V aktualizovanej deskriptívnej analýze RFS s minimálnym následným sledovaním 24 mesiacov sa potvrdilo zlepšenie RFS s HR 0,66 (95 % CI: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) a OS nebolo dosiahnuté. Výsledky účinnosti s minimálnym následným sledovaním 36 mesiacov (vopred špecifikovaná finálna analýza RFS) a 48 mesiacov (vopred špecifikovaná finálna analýza OS) sú uvedené v tabuľke 14 a na obrázkoch 9 a 10 (všetky randomizované populácie).

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti (CA209238)

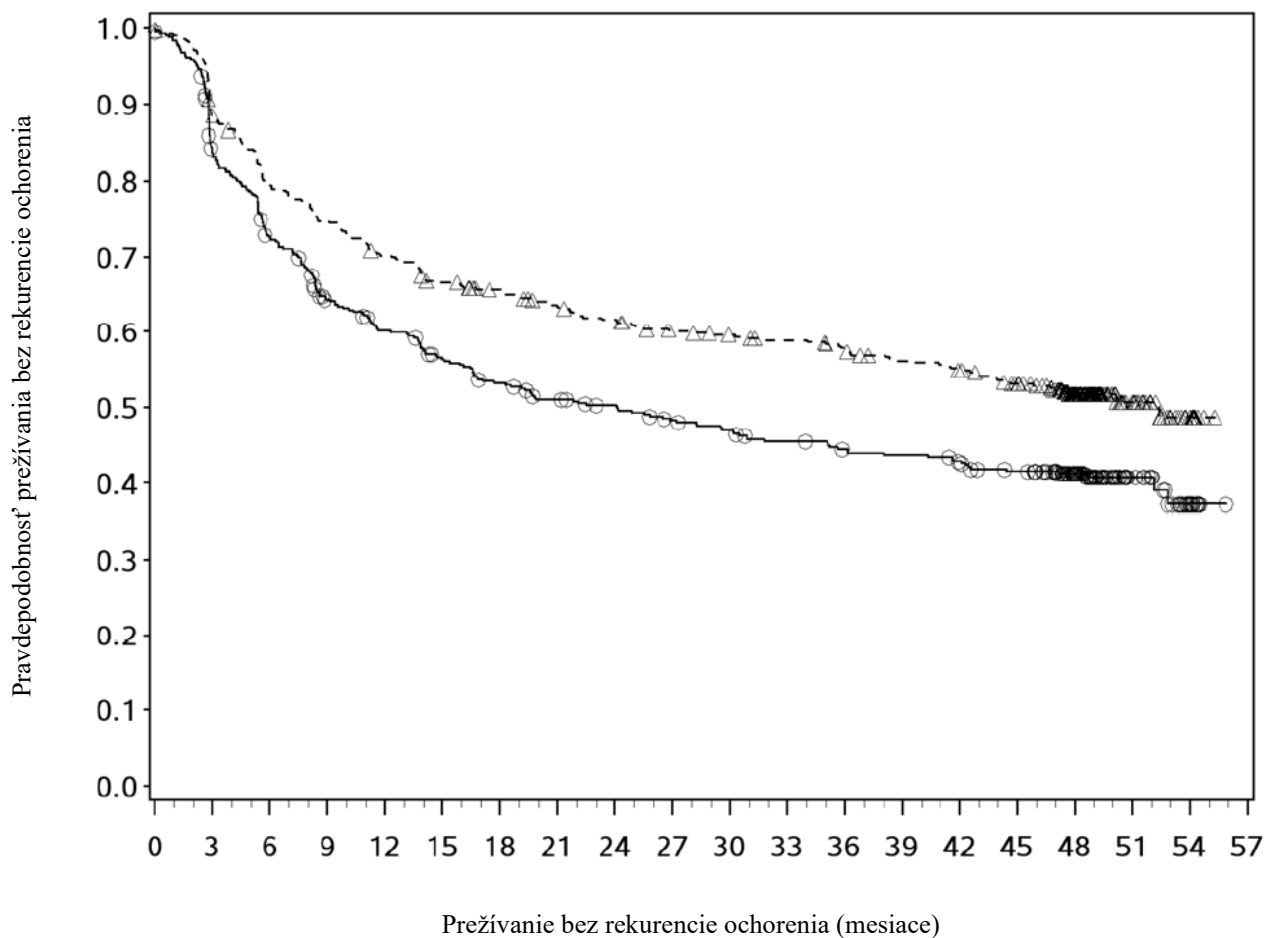
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Finálna vopred špecifikovaná analýza		
Prežívanie bez rekurencie ochorenia s minimálnym následným sledovaním 36 mesiacov		
Udalosti	188 (41,5 %)	239 (52,8 %)
Pomer rizika ^a		0,68
95 % CI		(0,56; 0,82)
p-hodnota		$p < 0,0001$
Medián (95 % CI) mesiace	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Prežívanie bez rekurencie ochorenia s minimálnym následným sledovaním 48 mesiacov		
Udalosti	212 (46,8 %)	253 (55,8 %)
Pomer rizika ^a		0,71
95 % CI		(0,60; 0,86)
Medián (95 % CI) mesiace	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Miera (95 % CI) po 18 mesiacoch	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Miera (95 % CI) po 24 mesiacoch	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Miera (95 % CI) po 36 mesiacoch	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Miera (95 % CI) po 48 mesiacoch	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Finálna vopred špecifikovaná analýza Celkové prežívanie s minimálnym následným sledovaním 48 mesiacov		
Udalosti	100 (22,1 %)	111 (24,5 %)
Pomer rizika ^a		0,87
95,03 % CI		(0,66; 1,14)
p-hodnota		0,3148
Medián (95 % CI) mesiace	Nedosiahnutý	Nedosiahnutý
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Miera (95 % CI) po 18 mesiacoch	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Miera (95 % CI) po 24 mesiacoch	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Miera (95 % CI) po 36 mesiacoch	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Miera (95 % CI) po 48 mesiacoch	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Získané z modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

Po minimálnom následnom sledovaní 36 mesiacov sa v skúšaní preukázalo štatisticky významné zlepšenie RFS u pacientov randomizovaných do skupiny s nivolumabom v porovnaní so skupinou s ipilimumabom s dávkou 10 mg/kg. Prínos RFS bol preukázaný konzistentne vo všetkých podskupinách vrátane expresie PD-L1 v nádore, stavu BRAF a štádia ochorenia. Po minimálnom následnom sledovaní do 48 mesiacov, je znázornené na obrázku 9, sa v skúšaní preukázalo pokračovanie v zlepšovaní RFS v skupine s nivolumabom v porovnaní so skupinou s ipilimumabom. Prínos RFS sa zachoval vo všetkých podskupinách.

Obrázok 9: Prežívanie bez rekurencie ochorenia (CA209238)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab

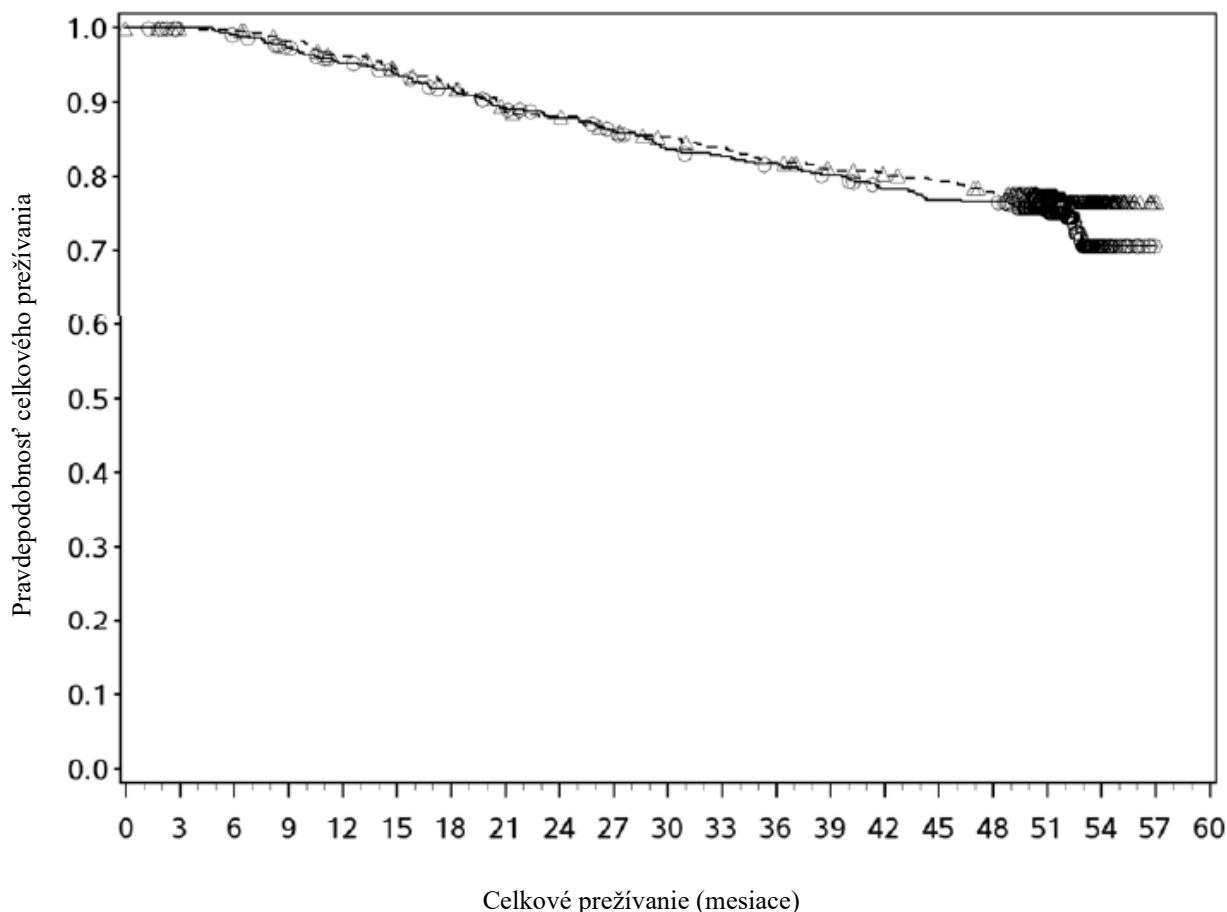
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Obrázok 10: Celkové prežívanie (CA209238)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Po minimálnom následnom sledovaní 48 mesiacov, je znázornené na obrázku 10, sa medián OS nedosiahol ani v jednej skupine (HR = 0,87; 95,03 % CI: 0,66; 1,14; p-hodnota: 0,3148). Údaje celkového prežívania sú poprepletané s účinkami účinných následných protinádorových terapií. Následnú systémovú terapiu dostalo 33 % pacientov v skupine s nivolumabom a 42 % v skupine s ipilimumabom. Následnú imunoterapiu (vrátane liečby proti PD1, protilátok proti CTLA-4 alebo inej imunoterapie) dostalo 23 % pacientov v skupine s nivolumabom a 34 % v skupine s ipilimumabom.

Podľa hodnotenia pomocou validovaných a spoľahlivých stupnic merania, ako sú index užitočnosti EORTC QLQ-C30 a EQ-5D (EORTC, *the European Organization for Research and Treatment of Cancer*) a vizuálna analógová škála (VAS, *visual analog scale*) zostala kvalita života (QoL, *quality of life*) počas liečby nivolumabom stabilná a podobná východiskovým hodnotám.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Neoadjuvantná liečba NSCLC

Randomizovaná, otvorená štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine oproti chemoterapii založenej na platine (CA209816)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine v 3 cykloch sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209816). Štúdia zahŕňala pacientov s výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1, merateľným ochorením (podľa RECIST, verzia 1.1)

a s resekovateľnými tumorami v histologicky potvrdenom štádiu IB (≥ 4 cm), II alebo IIIA NSCLC (podľa 7. vydania kritérií k určeniu jednotlivých štádií podľa Amerického spoločného výboru pre rakovinu [*American Joint Commission on Cancer, AJCC*]/Únie pre medzinárodnú kontrolu rakoviny [*Union for International Cancer Control, UICC*]).

Nasledovné kritériá výberu definujú pacientov s vysokým rizikom recidívy, ktorí sú zahrnutí do terapeutickej indikácie a odrážajú populáciu pacientov s ochorením v štádiu II – IIIA podľa 7. vydania kritérií na určenie jednotlivých štádií podľa AJCC/UICC: každý pacient s veľkosťou nádoru ≥ 5 cm; každý pacient s ochorením v štádiu N1 alebo N2 (bez ohľadu na veľkosť primárneho nádoru); pacienti s viacerými tumoróznymi nodulmi v rovnakom alebo v inom ipsilaterálnom laloku; pacienti s nádormi, ktoré sú invazívne do hrudníkových štruktúr (priamo napádajú viscerálnu pleuru, parietálnu pleuru, hrudnú stenu, bránicu, bránicový nerv, mediastinálnu pleuru, parietálny perikard, mediastinum, srdce, veľké cievy, priedušnicu, návratný hrtanový nerv, pažerák, telo stavca, karinu); alebo s nádormi, ktoré postihujú hlavný bronchus; alebo s nádormi, ktoré sú spojené s atelektázou alebo obštrukčnou pneumonitídou, ktorá sa rozširuje do hilárnej oblasti alebo postihuje celé pľúca.

Štúdia nezahrňala pacientov, ktorí mali štádium N2 s nádormi prenikajúcimi aj do mediastína, srdca, veľkých ciev, priedušnice, návratného hrtanového nervu, pažeráka, tela stavca, kariny, alebo s oddelenými tumoróznymi nodulmi v inom ipsilaterálnom laloku.

Pacienti s neresekovateľným alebo metastázujúcim NSCLC, známymi mutáciami EGFR alebo translokáciami ALK (testovanie na mutácie EGFR alebo translokácie ALK nebolo povinné pri vstupe do štúdie), periférnou neuropatiou 2. alebo vyššieho stupňa, aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotným stavom vyžadujúcim systémové imunosupresíva boli zo štúdie vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná podľa úrovne expresie PD-L1 v nádore (≥ 1 % oproti < 1 % alebo nekvantifikovateľné), štádia ochorenia (IB/II oproti IIIA) a pohlavia (muži oproti ženám). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Expresia PD-L1 v nádore sa stanovila pomocou metódy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Celkovo bolo randomizovaných 358 pacientov na podávanie nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine ($n = 179$) alebo chemoterapie založenej na platine ($n = 179$). Pacienti v ramene nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou dostali nivolumab v dávke 360 mg, ktorý bol podaný intravenózne počas 30 minút, v kombinácii s chemoterapiou založenou na platine každé 3 týždne až v 3 cykloch. Pacienti v ramene chemoterapie dostali chemoterapiu založenú na platine, ktorá bola podávaná každé 3 týždne až v 3 cykloch. Chemoterapia založená na platine sa podľa voľby skúšajúceho skladala zo 175 mg/m² alebo 200 mg/m² paklitaxelu a karboplatiny AUC 5 alebo AUC 6 (akákoľvek histológia), z 500 mg/m² pemetrexedu a 75 mg/m² cisplatiny (neskvamózna histológia) alebo z 1 000 mg/m² alebo 1 250 mg/m² gemcitabínu a 75 mg/m² cisplatiny (skvamózna histológia). V ramene chemoterapie zahŕňali dve ďalšie možnosti liečebného režimu 25 mg/m² alebo 30 mg/m² vinorelbínu a 75 mg/m² cisplatiny alebo 60 mg/m² alebo 75 mg/m² docetaxelu a 75 mg/m² cisplatiny (akákoľvek histológia).

Hodnotenia nádorov sa vykonali na začiatku, v priebehu 14 dní od zákroku, každých 12 týždňov po zákroku počas 2 rokov, potom každých 6 mesiacov počas 3 rokov a každý rok počas 5 rokov do recidívy alebo progresie ochorenia. Meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli prežitie bez výskytu udalostí (*event-free survival, EFS*) podľa hodnotenia BICR a miera patologickej kompletnej odpovede (*pathological complete response rate, pCR*) podľa zaslepeného nezávislého hodnotenia patológie (*blinded-independent pathology review, BIPR*). Meraným kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo OS a exploratórne koncové ukazovatele zahŕňali uskutočniteľnosť zákroku.

Východiskové charakteristiky v populácii ITT boli vo všeobecnosti vyvážené naprieč liečebnými skupinami. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 34 – 84), pričom 51 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 7 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov, 50 % pacientov bolo Ázijcov, 47 % bolo belochov a 71 % bolo mužov. Východiskový výkonnostný stav ECOG bol 0 (67 %) alebo 1 (33 %), 50 % pacientov s PD-L1 ≥ 1 % a 43 % s PD-L1 < 1 %, 5 % malo ochorenie v štádiu IB, 17 % v štádiu IIA, 13 % v štádiu IIB a 64 % v štádiu IIIA, 51 % malo skvamóznu a 49 % malo

neskvamóznou histológiu a 89 % boli bývalí/súčasní fajčiari. Definitívny chirurgický zákrok sa vykonal u 83 % pacientov v ramene nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou a u 75 % pacientov v ramene chemoterapie. Adjuvantnú systémovú liečbu dostalo 14,8 % pacientov v ramene nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou a 25 % pacientov v ramene chemoterapie.

Pri konečnej analýze pCR a vopred špecifikovanej predbežnej analýze EFS (minimálne následné sledovanie počas 21 mesiacov) u všetkých randomizovaných pacientov bolo štatisticky významné zlepšenie v súvislosti s pCR a EFS preukázané u pacientov randomizovaných na nivolumab v kombinácii s chemoterapiou v porovnaní so samotnou chemoterapiou. Miera odpovede pCR bola 24 % v ramene s nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou a 2,2 % v ramene s chemoterapiou (rozdiel pCR 21,6, 99 % CI: 13,0; 30,3; pomer šancí pCR 13,9; 99 % CI: 3,49; 55,75; stratifikovaná p-hodnota < 0,0001). Medián EFS bol 31,6 mesiaca v ramene s nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou a 20,8 mesiaca v ramene s chemoterapiou (HR = 0,63; 97,38 % CI: 0,43; 0,91; stratifikovaná log-rank p-hodnota 0,0052). HR pre OS bol 0,57 (99,67 % CI: 0,30; 1,07) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii.

Prieskumná analýza podskupín podľa expresie PD-L1 v nádore a štádia ochorenia

Kľúčové výsledky účinnosti pre podskupinu pacientov s expresiou PD-L1 v nádore ≥ 1 % a štádiom ochorenia II-IIIa z prieskumnej analýzy s minimálnym sledovaním 32,9 mesiaca sú zhrnuté v tabuľke 15.

Tabuľka 15: Výsledky účinnosti u pacientov s PD-L1 v nádore ≥ 1 % a štádiom ochorenia II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + chemoterapia (n = 81)	chemoterapia (n = 86)
Prežívanie bez výskytu udalostí podľa BICR		
Udalosti	22 (27,2 %)	39 (45,3 %)
Pomer rizika ^a (95 % CI)		0,49 (0,29; 0,83)
Medián (mesiace) ^b (95 % CI)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
Patologická kompletná odpoveď podľa BIPR		
Odpovede	26 (32,1 %)	2 (2,3 %)
95 % CI ^c	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Rozdiel pCR (95 % CI) ^d	29,8 % (19,0; 40,7)	

^a Na základe Coxovho modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b Kaplanov-Meierov odhad.

^c Na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

^d Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti pre nevážený rozdiel bol vypočítaný pomocou Newcombeovej metódy.

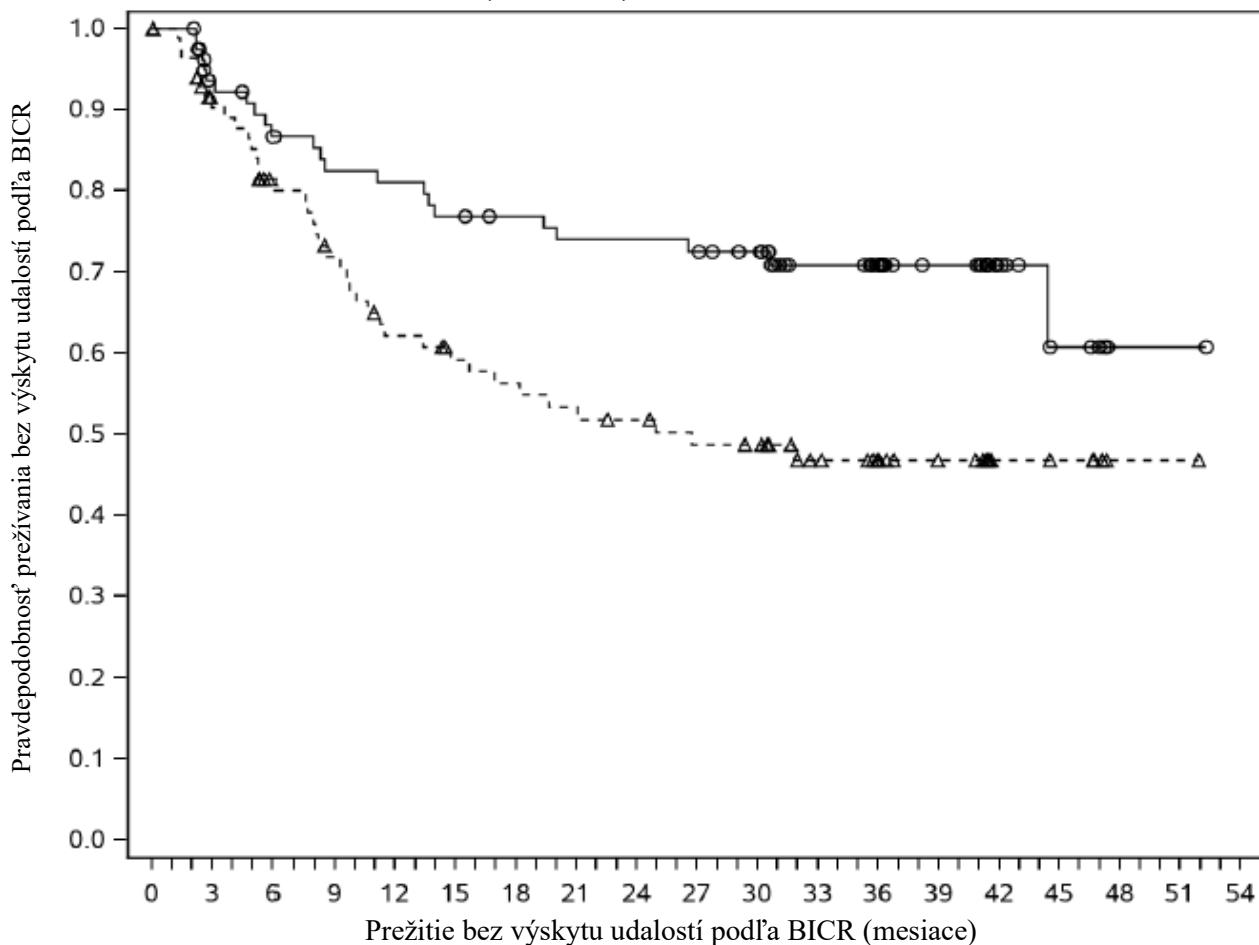
* 7. vydanie kritérií na určenie jednotlivých štádií AJCC/UICC.

Minimálne následné sledovanie v súvislosti s EFS bolo 32,9 mesiacov. Ukončenie zberu údajov: 6. septembra 2022

Ukončenie zberu údajov pCR: 28. júla 2020

Kaplanove-Meierove krivky pre EFS pre podskupinu pacientov s expresiou PD-L1 v nádore ≥ 1 % a štádiom ochorenia II-IIIa s minimálnym sledovaním 32,9 mesiaca sú zhrnuté v obrázku 11.

Obrázok 11: Kaplanove-Meierove krivky EFS u pacientov s PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ a štádiom ochorenia II-IIIa (CA209816)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

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

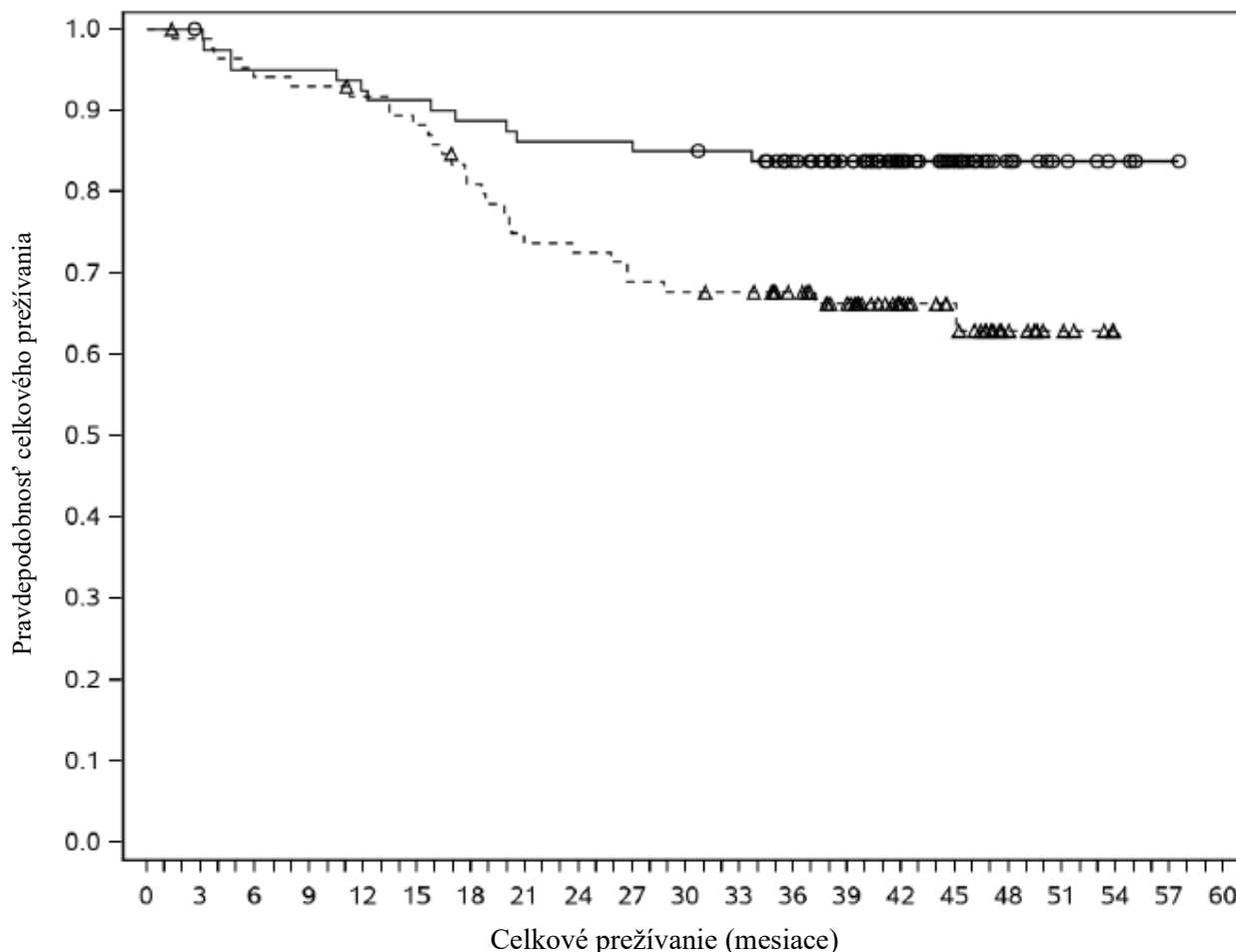
—○— Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 22/81), medián a 95 % CI: NR (44,42; NR)

---△--- Chemoterapia (udalosti: 39/86), medián a 95 % CI: 26,71 (13,40; NR)

Na základe ukončenia zberu údajov: 6. septembra 2022, minimálne následné sledovanie 32,9 mesiaca

V čase aktualizovanej analýzy EFS sa uskutočnila predbežná analýza OS (minimálne následné sledovanie 32,9 mesiacov). Exploratívny, deskriptívny HR pre OS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ a štádiom ochorenia II-IIIa bol 0,43 (95 % CI: 0,22; 0,83) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii. Kaplanove-Meierove krivky pre OS pre podskupinu pacientov s expresiou PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ a štádiom ochorenia II-IIIa s minimálnym sledovaním 32,9 mesiaca sú zhrnuté v obrázku 12.

Obrázok 12: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ a štádiom ochorenia II-IIIa (CA209816)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

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

—○— Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 13/81), medián a 95 % CI: NR

---△--- Chemoterapia (udalosti: 29/86), medián a 95 % CI: NR

Na základe ukončenia zberu údajov: 6. septembra 2022, minimálne následné sledovanie 32,9 mesiaca

Prvá línia liečby NSCLC

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine oproti 4 cyklom chemoterapie založenej na platine (CA2099LA)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a 2 cyklami chemoterapie založenej na platine sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA2099LA). Štúdia zahŕňala pacientov (18 ročných alebo starších) s histologicky potvrdeným neskvamóznym alebo skvamóznym NSCLC v štádiu IV alebo rekurentným NSCLC (podľa klasifikácie 7. Medzinárodnej asociácie pre štúdium pľúcneho karcinómu), so skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a bez predchádzajúcej protinádorovej liečby (zahŕňajúcej inhibitory EGFR a ALK). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Pacienti s citlivosťou na mutácie EGFR alebo translokáciou ALK, aktívnymi (neliečenými) metastázami v mozgu, karcinomatóznou meningitídou, aktívnym autoimunitným ochorením alebo medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na

východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu < 10 mg denne. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou histológie (skvamózny verus neskvamózny), úrovne expresie PD-L1 v nádore ($\geq 1\%$ oproti < 1 %) a pohlavia (muži oproti ženám).

Celkovo bolo randomizovaných 719 pacientov na podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou založenou na platine (n = 361) alebo chemoterapie založenej na platine (n = 358). Pacienti v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou založenou na platine dostali nivolumab v dávke 360 mg podaný intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg podaným intravenózne počas 30 minút každých 6 týždňov a chemoterapiou založenou na platine podanou každé 3 týždne v 2 cykloch. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostali chemoterapiu založenú na platine podanú každé 3 týždne v 4 cykloch. Pacienti s neskvamóznou formou mohli dostať voliteľnú udržiavaciu liečbu pemetrexedom.

Chemoterapia založená na platine pozostávala z karboplatiny (AUC 5 alebo 6) a pemetrexedu 500 mg/m², alebo z cisplatiny 75 mg/m² a pemetrexedu 500 mg/m² pri neskvamóznom NSCLC; alebo z karboplatiny (AUC 6) a paklitaxelu 200 mg/m² pri skvamóznom NSCLC.

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Liečba mohla pokračovať po progresii ochorenia, ak bol pacient klinicky stabilný a bolo vyhodnotených skúšajúcim, že sa dosiahne klinický prínos. Pacienti, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v monoterapii nivolumabom. Hodnotenia nádoru sa vykonali každých 6 týždňov po prvej dávke skúšanej liečby počas prvých 12 mesiacov, potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia alebo do ukončenia skúšanej liečby.

V štúdií CA2099LA boli východiskové charakteristiky celkovo vyvážené medzi všetkými liečenými skupinami. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 26-86) s 51 % vo veku ≥ 65 rokov a 10 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (89 %) a muži (70 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (31 %) alebo 1 (68 %), 57 % pacientov s PD-L1 $\geq 1\%$ a 37 % s PD-L1 < 1 %, 31 % malo skvamóznou a 69 % malo neskvamóznou histológiu, 17 % malo metastázy v mozgu a 86 % boli bývalí/súčasní fajčiari. Žiadny pacient nedostal predchádzajúcu imunoterapiu.

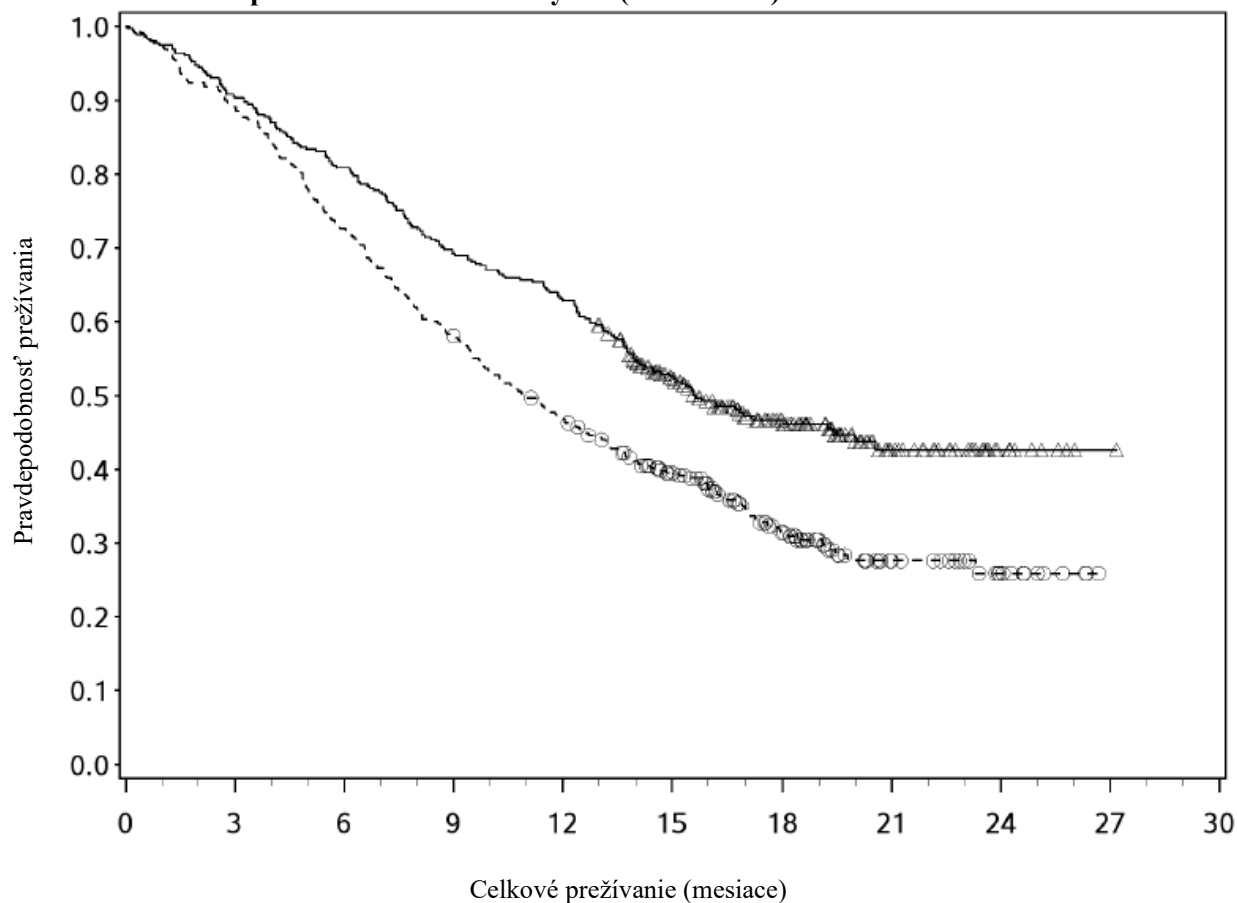
V štúdií CA2099LA bola primárna miera výsledku účinnosti OS. Dodatočné koncové ukazovatele účinnosti boli PFS, ORR a dĺžka odpovede podľa hodnotenia pomocou BICR.

Štúdia preukázala štatisticky významný prínos v OS, PFS a ORR u pacientov randomizovaných na nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou založenou na platine v porovnaní so samotnou chemoterapiou založenou na platine pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze, kde sa pozorovalo 351 udalostí (87 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu). Minimálne následné sledovanie pre OS bolo 8,1 mesiaca.

Výsledky účinnosti sú uvedené na obrázku 13 (aktualizovaná analýza OS s minimálnym následným sledovaním 12,7 mesiaca) a v tabuľke 16 (primárna analýza s minimálnym následným sledovaním 8,1 mesiaca).

Aktualizovaná analýza účinnosti sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 12,7 mesiaca (pozri Obrázok 13). V čase tejto analýzy bola miera rizika pre OS 0,66 (95 % CI: 0,55; 0,80) a miera rizika pre PFS bola 0,68 (95 % CI: 0,57; 0,82).

Obrázok 13: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA2099LA)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab + chemoterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Chemoterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + chemoterapia (udalosti: 190/361), medián a 95 % CI: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Chemoterapia (udalosti: 242/358), medián a 95 % CI: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + chemoterapia (n = 361)	chemoterapia (n = 358)
Celkové prežívanie		
Udalosti	156 (43,2 %)	195 (54,5 %)
Miera rizika (96,71 % CI) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ^b		0,0006
Medián (mesiace) (95 % CI)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Miera (95 % CI) po 6 mesiacoch	80,9 (76,4;84,6)	72,3 (67,4;76,7)

	nivolumab + ipilimumab + chemoterapia (n = 361)	chemoterapia (n = 358)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	232 (64,3 %)	249 (69,6 %)
Miera rizika (97,48 % CI) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Stratifikovaná log-rank p-hodnota ^c		0,0001
Medián (mesiace) ^d (95 % CI)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Miera (95 % CI) po 6 mesiacoch	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Celková miera odpovede^e		
(95 % CI)	136 (37,7 %) (32,7; 42,9)	90 (25,1 %) (20,7; 30,0)
Stratifikovaný CMH test p-hodnota ^f		0,0003
Kompletná odpoveď (CR)	7 (1,9 %)	3 (0,8 %)
Parciálna odpoveď (PR)	129 (35,7 %)	87 (24,3 %)
Trvanie odpovede		
Medián (mesiace) (95 % CI) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% s trvaním ≥ 6 mesiacov ^g	74	41

^a Na základe Coxovho modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,0329 pre túto predbežnú analýzu.

^c p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,0252 pre túto predbežnú analýzu.

^d Odhadnuté pomocou Kaplan-Meiera.

^e Podiel s kompletnou alebo parciálnou odpoveďou; CI na základe metódy Cloppera a Pearsona.

^f p-hodnota je porovnaná s prideleným alpha 0,025 pre túto predbežnú analýzu.

^g Na základe Kaplanových-Meierových odhadov trvania odpovede.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Následná systémová liečba bola podaná 28,8 % pacientov v skupine s kombináciou a 41,1 % pacientov v skupine s chemoterapiou. Následná imunoterapia (vrátane anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA4) bola podaná 3,9 % pacientov v skupine s kombináciou a 27,9 % pacientov v skupine s chemoterapiou.

V štúdií CA2099LA deskriptívna analýza podskupiny súvisiacej s chemoterapiou preukázala prínos OS u pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou so skvamóznou histológiou (HR [95 % CI] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) a u pacientov s neskvamóznou histológiou (HR [95 % CI] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

Tabuľka 17 uvádza súhrn výsledkov účinnosti OS, PFS a ORR pomocou expresie PD-L1 v nádore vo vopred špecifikovanej analýze podskupín.

Tabuľka 17: Výsledky účinnosti pomocou expresie PD-L1 v nádore (CA2099LA)

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

^a Miera rizika na základe modelu stratifikovaných Cox proporcionálnych rizík.

Celkovo bolo do štúdie CA2099LA zaradených 70 pacientov s NSCLC vo veku ≥ 75 rokov (37 pacientov v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou a 33 pacientov v skupine s chemoterapiou). Pre nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou oproti chemoterapii sa medzi podskupinami v tejto štúdii pozorovala HR OS 1,36 (95 %CI: 0,74; 2,52) a HR PFS 1,12 (95 % CI: 0,64; 1,96). ORR bola 27,0 % v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou a 15,2 % v skupine s chemoterapiou. Štyridsať tri percent pacientov vo veku ≥ 75 rokov ukončilo liečbu nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou. V tejto populácii pacientov sú obmedzené údaje účinnosti a bezpečnosti nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou.

V analýze podskupín sa znížený prínos prežívania pozoroval pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou v porovnaní s chemoterapiou u pacientov, ktorí nikdy nefajčili. Z dôvodu malého počtu pacientov však nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Liečba NSCLC po predchádzajúcej chemoterapii Skvamózny NSCLC

Randomizovaná štúdia fázy 3 oproti docetaxelu (CA209017)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu pokročilého alebo metastatického skvamózneho NSCLC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209017). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší), ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po jednom predchádzajúcom chemoterapeutickom režime založenom na platinovom dublete a so skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc alebo s aktívnymi metastázami v mozgu boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu < 10 mg denne.

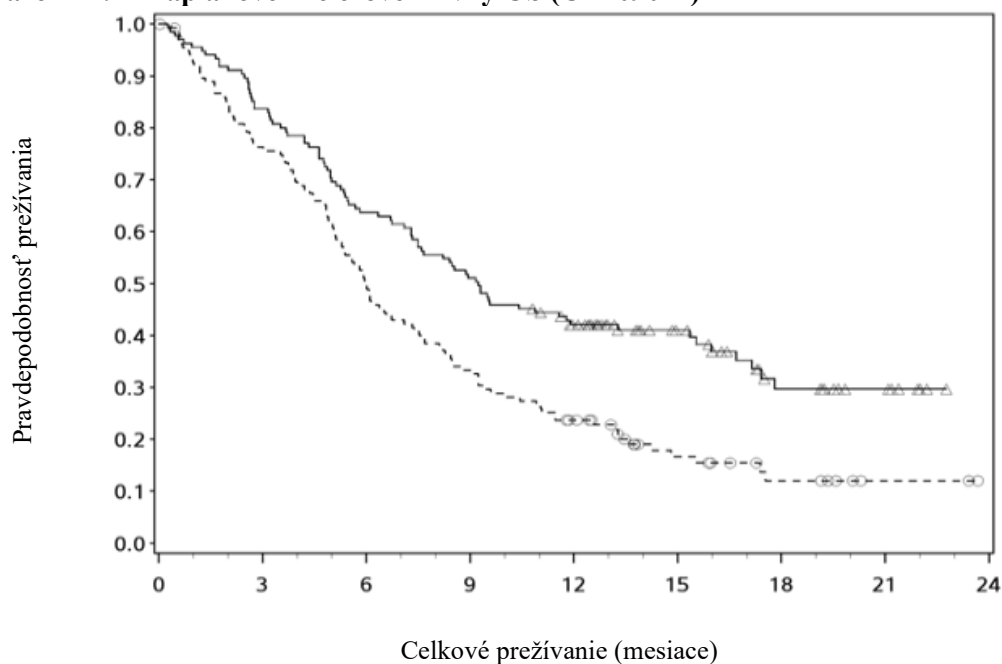
Celkovo bolo randomizovaných 272 pacientov, buď na intravenózne podávanie nivolumabu v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne (n = 135) alebo na docetaxel (n = 137) 75 mg/m² každé 3 týždne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru pomocou RECIST, verzia 1.1, sa vykonali 9 týždňov po randomizácii a potom pokračovali každých 6 týždňov. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Meranými kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli ORR a PFS hodnotené skúšajúcim. Ďalej sa hodnotili príznaky zlepšenia a celkového zdravotného stavu pomocou škály symptómov pri karcinóme pľúc (*Lung cancer symptom score, LCSS*) indexom priemerných

symptómov po záťaži a EQ-5D Vizuálnej analógovej škály (*Visual Analogue Scale, EQ-VAS*), v uvedenom poradí.

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 63 rokov (rozsah: 39-85) s vekom 44 % \geq 65 rokov a 11 % \geq 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (93 %) a muži (76 %). Tridsaťjeden percent malo progresívne ochorenie hlásené ako najlepšia odpoveď na ich posledný predchádzajúci režim a 45 % dostalo nivolumab počas 3 mesiacov po ukončení ich posledného predchádzajúceho režimu. Východiskové skóre výkonnostného stavu (ECOG) bolo 0 (24 %) alebo 1 (76 %).

Kaplanove-Meierove krivky OS sú uvedené na obrázku 14

Obrázok 14: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209017)



Počet jedincov s rizikom

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

—△— Nivolumab 3 mg/kg (udalosti: 86/135), medián a 95 % CI: 9,23 (7,33; 13,27)

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

Pozorovaný prínos OS bol zhodne preukázaný v podskupinách pacientov. Prínos prežívania sa pozoroval bez ohľadu na to, či mali pacienti nádory, ktoré boli označené ako PD-L1 negatívne alebo PD-L1 pozitívne (expresia na membráne nádorovej bunky znížená o 1 %, 5 % alebo 10 %). Úloha tohto biomarkera (expresia PD-L1 v nádore), však nie je úplne objasnená. Pri minimálne 24,2 mesačnom následnom sledovaní zostal prínos OS trvalo potvrdený medzi podskupinami.

Štúdia CA209017 zahŕňala obmedzený počet pacientov \geq 75 rokov (11 v skupine s nivolumabom a 18 v skupine s docetaxelom). Nivolumab preukázal numericky nižší účinok na OS (HR 1,85; 95 % CI: 0,76; 4,51), PFS (HR=1,76; 95 %-CI: 0,77; 4,05) a ORR (9,1 % oproti 16,7 %). Z dôvodu malého čísla vzorky, nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 18.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Primárna analýza		
Minimálne následné sledovanie: 10,6 mesiaca		
Celkové prežívanie		
Udalosti	86 (63,7 %)	113 (82,5 %)
Pomer rizika		0,59
96,85 % CI		(0,43; 0,81)
p-hodnota		0,0002
Medián (95 % CI) mesiace	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Výskyt (95 % CI) pri 12 mesiacoch	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Potvrdená objektívna odpoveď		
(95 % CI)	27 (20,0 %) (13,6; 27,7)	12 (8,8 %) (4,6; 14,8)
Pomer šancí (95 % CI)		2,64 (1,27; 5,49)
p- hodnota		0,0083
Kompletná odpoveď (CR)	1 (0,7 %)	0
Parciálna odpoveď (PR)	26 (19,3 %)	12 (8,8 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	39 (28,9 %)	47 (34,3 %)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	Nedosiahnuté (2,9 – 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ – 15,2 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,2 (1,6 – 11,8)	2,1 (1,8 – 9,5)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	105 (77,8 %)	122 (89,1 %)
Pomer rizika		0,62
95 % CI		(0,47; 0,81)
p-hodnota		< 0,0004
Medián (95 % CI) (mesiace)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Výskyt (95 % CI) pri 12 mesiacoch	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Aktualizovaná analýza		
Minimálne následné sledovanie: 24,2 mesiaca		
Celkové prežívanie^a		
Udalosti	110 (81,4 %)	128 (93,4 %)
Pomer rizika		0,62
95 % CI		(0,47; 0,80)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Potvrdená objektívna odpoveď		
(95 % CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 ⁺ – 18,0 ⁺)
Prežívanie bez progresie		
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	15,6 (9,7; 22,7)	Všetci pacienti mali buď progresiu, boli cenzurovaní, alebo sa stratili pri následnom sledovaní
Aktualizovaná analýza		
Minimálne následné sledovanie: 62,6 mesiacov		
Celkové prežívanie^a		
Udalosti	118 (87,4 %)	133 (97,1 %)
Pomer rizika		0,62
95 % CI		(0,48; 0,79)
Výskyt (95 % CI) pri 60 mesiacoch	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Potvrdená objektívna odpoveď^b		
(95 % CI)	20,0 % (13,6; 27,7)	8,8 % (4,6; 14,8)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	25,2 (2,9 – 70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ –18,0 ⁺)
Prežívanie bez progresie		
Výskyt (95 % CI) pri 60 mesiacoch	9,4 (4,8; 15,8)	Všetci pacienti mali buď progresiu, boli cenzurovaní, alebo sa stratili pri následnom sledovaní

^a Šesť pacientov (4 %) randomizovaných na docetaxel dostalo krížovo v ktoromkoľvek čase liečbu nivolumabom.
^b Označuje cenzurované pozorovanie.

Výskyt zlepšenia príznakov súvisiacich s ochorením podľa meraní LCSS bol medzi skupinou s nivolumabom (18,5 %) a skupinou s docetaxelom (21,2 %) podobný. Priemerné EQ-VAS sa v priebehu času zvýšilo pre obe liečené skupiny, čo poukazuje na lepší celkový zdravotný stav pre pacientov, ktorí sa naďalej liečia.

Štúdia fázy 2 s jednou skupinou (CA209063)

Štúdia CA209063 bola otvorená štúdia s jednou skupinou, ktorá sa vykonala so 117 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastatickým skvamóznym NSCLC po dvoch alebo viacerých líniiach liečby; inak boli použité rovnaké kritériá na zaradenie ako do štúdie CA209017. Nivolumab v dávke 3 mg/kg preukázal ORR u 14,5 % (95 % CI: 8,7; 22,2 %), medián OS 8,21 mesiaca (95 % CI: 6,05; 10,9) a medián PFS 1,87 mesiaca (95 % CI 1,77; 3,15). PFS sa hodnotilo pomocou RECIST, verzia 1.1. Odhadovaná 1-ročná miera prežívania bola 41 %.

Štúdia fázy 2 s jednou skupinou (CA209171)

Štúdia CA209171 bola otvorená štúdia s monoterapiou nivolumabom s pacientmi predtým liečenými na pokročilý alebo metastatický skvamóznym NSCLC s jednou skupinou. Bezpečnosť bola primárny koncový ukazovateľ a účinnosť bola sekundárny koncový ukazovateľ. Z 811 liečených pacientov malo 103 (13 %) ECOG skóre výkonnostného stavu 2, 686 (85 %) bolo vo veku < 75 rokov a 125 (15 %) bolo vo veku ≥ 75 rokov. U žiadneho z liečených pacientov sa neidentifikovali nové bezpečnostné signály a celkový bezpečnostný profil nivolumabu bol medzi podskupinami podobný. Výsledky účinnosti založené na ORR posúdenej skúšajúcim sú uvedené nižšie v tabuľke 19.

Tabuľka 19: ORR na základe odpovede hodnotených pacientov – celkovo a v podskupine (CA209171)

Výsledky	Celkovo	ECOG PS 2	< 75 rokov	≥ 75 rokov
N reagujúci/ N hodnotení ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95 % CI ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a zahŕňa potvrdené a nepotvrdené odpovede, vyšetrenia boli povinné len v 8./9. týždni a v 52. týždni.

^b CR+PR, interval spoľahlivosti založený na Clopperovej a Pearsonovej metóde

Neskvamózny NSCLC

Randomizovaná štúdia fázy 3 oproti docetaxelu (CA209057)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu pokročilého alebo metastatického neskvamózneho NSCLC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA209057). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší), ktorí mali progresiu ochorenia počas jedného predchádzajúceho chemoterapeutického režimu založeného na platínom dublete alebo po ňom, ktorý mohol zahŕňať udržiavaciu liečbu a ktorí mali skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. U pacientov so známou EGFR mutáciou alebo translokáciou ALK bola povolená ďalšia línia liečby TKI (inhibitor tyrozínkinázy). Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, symptomatickým intersticiálnym ochorením pľúc alebo s aktívnymi metastázami v mozgu boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu < 10 mg denne.

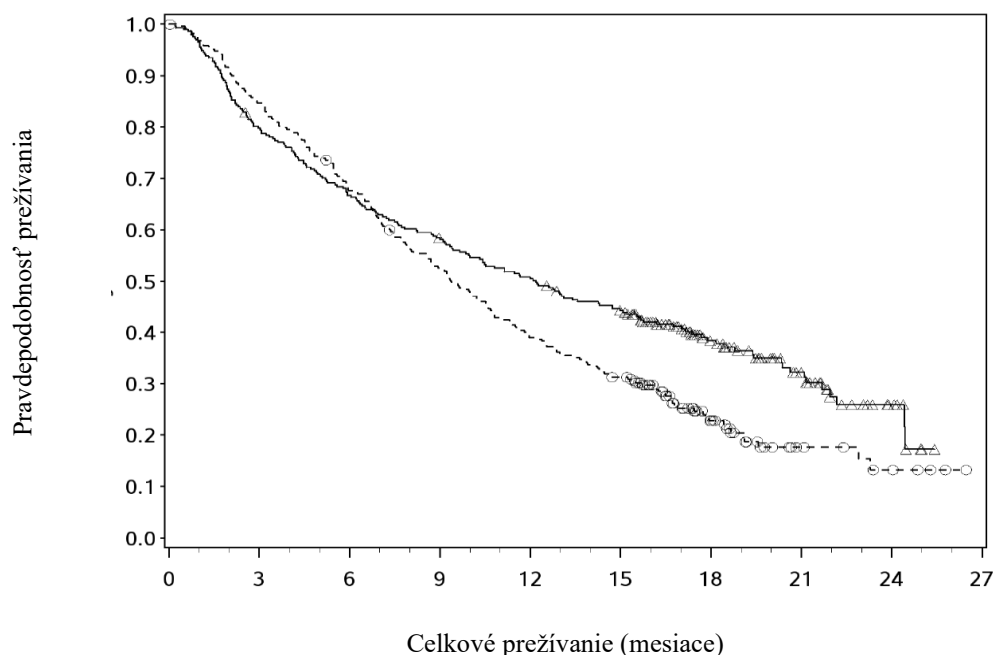
Celkovo bolo randomizovaných 582 pacientov, buď na intravenózne podávanie nivolumabu v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne (n = 292) alebo na docetaxel (n = 290) 75 mg/m² každé 3 týždne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádorov sa vykonali pomocou RECIST verzia 1.1. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Meranými kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli ORR a PFS hodnotené skúšajúcim. Ďalej sa vykonali analýzy vopred špecifikovanej podskupiny na hodnotenie účinnosti expresie PD-L1 v nádore v preddefinovaných hladinách 1 %, 5 % a 10 %. Hodnotenie podľa jednotlivých intervalov expresie PD-L1 nebolo zahrnuté do vopred špecifikovanej analýzy z dôvodu malých veľkostí vzoriek v intervaloch.

Vzorky tkanív nádoru pred štúdiou boli pred randomizáciou systematicky zbierané na to, aby sa vykonali vopred naplánované analýzy účinnosti podľa expresie PD-L1 v nádore. Expresia PD-L1 v nádore sa stanovila pomocou analýzy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 21 až 85) s vekom ≥ 65 rokov u 34 % a s vekom ≥ 75 rokov u 7 %. Väčšina pacientov boli belosi (92 %) a muži (55 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (31 %) alebo 1 (69 %). Sedemdesiatdeväť percent pacientov boli bývalí/súčasní fajčiari.

Kaplanove-Meierove krivky OS sú uvedené na obrázku 15.

Obrázok 15: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209057)



Počet jedincov s rizikom

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Nivolumab 3 mg/kg	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

- △— Nivolumab 3 mg/kg (udalosti: 190/292), medián a 95 % CI: 12,19 (9,66; 14,98)
 ---○--- Docetaxel (udalosti: 223/290), medián a 95 % CI: 9,36 (8,05; 10,68)

Skúšanie potvrdilo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s docetaxelom pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze, pri ktorej sa pozorovalo 413 udalostí (93 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu). Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Vopred špecifikovaná predbežná analýza		
Minimálne následné sledovanie: 13,2 mesiaca		
Celkové prežívanie		
Udalosti	190 (65,1 %)	223 (76,9 %)
Pomer rizika ^a (95,92 % CI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-hodnota ^b		0,0015
Medián (95 % CI) mesiace	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Výskyt (95 % CI) pri 12 mesiacoch	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Potvrdená objektívna odpoveď	56 (19,2 %)	36 (12,4%)
(95 % CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Pomer šancí (95% CI)		1,68 (1,07; 2,64)
p-hodnota		0,0246
Kompletná odpoveď (CR)	4 (1,4 %)	1 (0,3 %)
Parciálna odpoveď (PR)	52 (17,8 %)	35 (12,1 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	74 (25,3 %)	122 (42,1 %)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	17,15 (1,8–22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ –15,2 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,10 (1,2–8,6)	2,61 (1,4–6,3)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	234 (80,1 %)	245 (84,5 %)
Pomer rizika		0,92
95 % CI		(0,77; 1,11)
p-hodnota		0,3932
Medián (95 % CI) (mesiace)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Výskyt (95 % CI) pri 12 mesiacoch	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Aktualizovaná analýza		
Minimálne následné sledovanie: 24,2 mesiaca		
Celkové prežívanie^c		
Udalosti	228 (78,1 %)	247 (85,1 %)
Pomer rizika ^a		0,75
95 % CI		(0,63; 0,91)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Potvrdená objektívna odpoveď	19,2 %	12,4 %
(95 % CI)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	17,2 (1,8–33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ –16,8)
Prežívanie bez progresie		
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Aktualizovaná analýza		
Minimálne následné sledovanie: 62,7 mesiacov		
Celkové prežívanie^d		
Udalosti	250 (85,6 %)	279 (96,2 %)
Pomer rizika ^a (95 % CI)		0,70 (0,58; 0,83)
Výskyt (95 % CI) pri 60 mesiacoch	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Potvrdená objektívna odpoveď		
	19,5 % (15,1; 24,5)	12,4 % (8,8; 16,8)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	17,2 (1,8 – 70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ – 33,4)
Prežívanie bez progresie		
Výskyt (95 % CI) pri 60 mesiacoch	7,5 (4,5; 11,4)	Všetci pacienti mali buď progresiu, boli cenzurovaní, alebo sa stratili pri následnom sledovaní

^a Získané z modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b P-hodnota je získaná z log-rank testu stratifikovaného pomocou prechádzajúcej udržiavacej liečby a línie liečby; zodpovedajúca účinnosť podľa O'Brienovej-Flemingovej hranice hladiny významnosti je 0,0408.

^c Šestnásť pacientov (6 %) randomizovaných na docetaxel dostalo krížovo v ktoromkoľvek čase liečbu nivolumabom.

^d Sedemnášť pacientov (6 %) randomizovaných na docetaxel dostalo krížovo v ktoromkoľvek čase liečbu nivolumabom.

“+” Označuje cenzurované sledovanie.

Kvantifikovateľná expresia PD-L1 v nádore sa merala u 79 % pacientov v skupine s nivolumabom a u 77 % pacientov v skupine s docetaxelom. Hladiny expresie PD-L1 v nádore boli medzi dvoma liečenými skupinami (nivolumab oproti docetaxelu) v rovnováhe pri všetkých preddefinovaných hladinách expresie PD-L1 v nádore ≥ 1 % (53 % oproti 55 %), ≥ 5 % (41 % oproti 38 %) alebo ≥ 10 % (37 % oproti 35 %).

Pacienti s expresiou PD-L1 v nádore pomocou všetkých preddefinovaných hladín expresie v skupine s nivolumabom preukázali väčšiu pravdepodobnosť zlepšeného prežívania v porovnaní s docetaxelom, zatiaľ čo u pacientov s nízkou expresiou PD-L1 v nádore alebo bez jeho expresie bolo prežívanie podobné ako pri docetaxele. Z hľadiska ORR sa zvyšovanie expresie PD-L1 spájalo s väčšou ORR. V porovnaní s celkovou populáciou bol medián trvania odpovede predĺžený s nivolumabom oproti docetaxelu u pacientov bez expresie PD-L1 (18,3 mesiaca oproti 5,6 mesiaca) a u pacientov s expresiou PD-L1 (16,0 mesiacov oproti 5,6 mesiaca).

Tabuľka 21 sumarizuje výsledky ORR a OS pomocou expresie PD-L1 v nádore.

Tabuľka 21: ORR a OS pomocou expresie PD-L1 v nádore (CA209057)

Expresia PD-L1	nivolumab	docetaxel	
ORR pomocou expresie PD-L1 v nádore			
Minimálne následné sledovanie: 13,2 mesiaca			
			Pomer šancí (95 % CI)
< 1 %	10/108 (9,3 %) 95 % CI: 4,5; 16,4	15/101 (14,9 %) 95 % CI: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1 %	38/123 (30,9 %) 95 % CI: 22,9; 39,9	15/123 (12,2 %) 95 % CI: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1 % až < 10 % ^a	6/37 (16,2 %) 95 % CI: 6,2; 32,0	5/44 (11,4 %) 95 % CI: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10 % až < 50 % ^a	5/20 (25,0 %) 95 % CI: 8,7; 49,1	7/33 (21,2 %) 95 % CI: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50 % ^a	27/66 (40,9 %) 95 % CI: 29,0; 53,7	3/46 (6,5 %) 95 % CI: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
OS pomocou expresie PD-L1 v nádore			
Minimálne následné sledovanie: 13,2 mesiaca			
	Počet udalostí (počet pacientov)		Nestratifikovaný pomer rizík (95 % CI)
< 1 %	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1 %	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1 % až < 10 % ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10 % až < 50 % ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50 % ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Aktualizovaná analýza			
Minimálne následné sledovanie: 24,2 mesiaca			
< 1 %	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1 %	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Aktualizovaná analýza			
Minimálne následné sledovanie: 62,7 mesiacov			
< 1 %	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1 %	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Post-hoc analýza; výsledky sa majú interpretovať s opatrnosťou, pretože veľkosti vzoriek podskupín sú malé a v čase analýzy nebola metóda PD-L1 IHC 28-8 pharmDx analyticky validovaná pri hladinách expresie 10 % alebo 50 %.

Vyšší podiel pacientov zomrel v priebehu prvých 3 mesiacov v skupine s nivolumabom (59/292, 20,2 %) v porovnaní so skupinou s docetaxelom (44/290, 15,2 %). Výsledky post-hoc výskumnej multivariantnej analýzy poukazujú na to, že pacienti liečení nivolumabom s horšími prognostickými znakmi a/alebo agresívnym ochorením, ak sú v kombinácii s nižšou expresiou PD-L1 v nádore (napr. < 50 %) alebo sú bez jeho expresie, môžu mať vyššie riziko úmrtia v priebehu prvých 3 mesiacov.

V analýze podskupiny sa nedokázal prínos prežívania v porovnaní s docetaxelom u pacientov, ktorí nikdy neboli fajčiarmi alebo ktorých nádory ukryvali EGFR aktivujúce mutácie; no z dôvodu malého počtu pacientov nemožno z týchto údajov vyvodit' žiadne definitívne závery.

Malígnny mezotelióm pleury

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii (CA209743)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdiu fázy 3

(CA209743). Štúdia zahŕňala pacientov (18 ročných alebo starších) s histologicky potvrdeným a v minulosti neliečeným malígnym mezoteliómom pleury s epiteloidnou alebo neepiteloidnou histológiou, so skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a bez paliatívnej rádioterapie počas 14 dní prvého podania liečby. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore.

Pacienti s nerozvinutým mezoteliómom peritonea, perikardu, semenníkov alebo steny pošvy, intersticiálnym ochorením pľúc, aktívnym autoimunitným ochorením, zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu a metastázami v mozgu (pokiaľ neboli chirurgicky odstránené alebo liečené stereotaxickou rádioterapiou a boli bez rozvoja v priebehu 3 mesiacov pred zaradením do štúdie) boli zo skúšania vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou histológie (epiteloidný verzus sarkomatoidný alebo podtypy so zmiešanou histológiou) a pohlavia (muži oproti ženám).

Celkovo bolo randomizovaných 605 pacientov na podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom (n = 303) alebo chemoterapie (n = 302). Pacienti v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom dostali nivolumab v dávke 3 mg/kg podaný intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 2 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg podaným intravenóznou infúziou počas 30 minút každých 6 týždňov až do 2° rokov. Pacienti v skupine s chemoterapiou dostali chemoterapiu až do 6 cyklov (každý cyklus bol 21 dní). Chemoterapia sa skladala z cisplatiny 75 mg/m² a pemetrexedu 500 mg/m² alebo karboplatiny 5 AUC a pemetrexedu 500 mg/m².

Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Liečba mohla pokračovať po progresii ochorenia, ak bol pacient klinicky stabilný a bolo vyhodnotených skúšajúcim, že sa dosiahne klinický prínos. Pacienti, u ktorých došlo k prerušeniu kombinovanej liečby z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v monoterapii nivolumabom. Hodnotenia nádoru sa vykonali každých 6 týždňov po prvej dávke skúšanej liečby počas prvých 12 mesiacov, potom každých 12 týždňov až do progresie ochorenia alebo do ukončenia podávania skúšanej liečby.

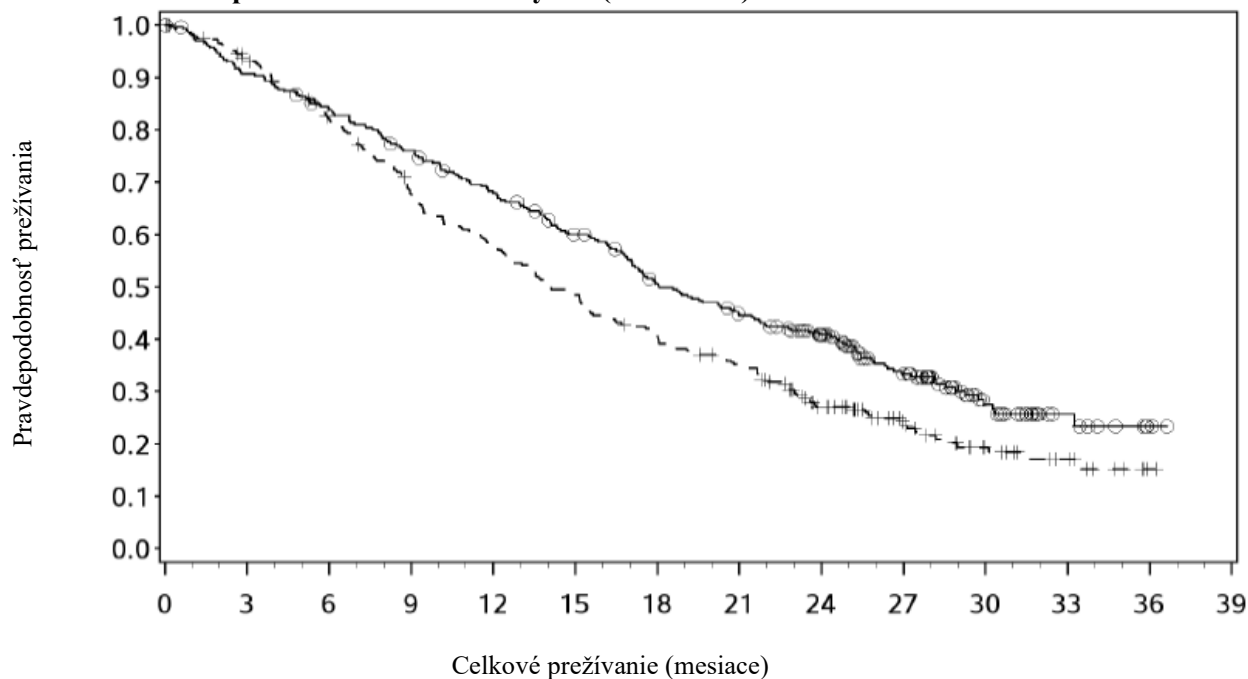
Východiskové charakteristiky medzi všetkými liečenými skupinami boli v štúdiu CA209743 vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 69 rokov (rozsah: 25-89) so 72 % vo veku ≥ 65 rokov a 26 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (85 %) a muži (77 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (40 %) alebo 1 (60 %), 80 % pacientov malo PD-L1 ≥ 1 % a 20 % malo PD-L1 < 1 %, 75 % malo epiteloidnú a 25 % malo neepiteloidnú histológiu.

V štúdiu CA209743 bolo primárnym meraným koncovým ukazovateľom účinnosti OS. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli PFS, ORR a trvanie odpovede, ktoré sa hodnotili pomocou zaslepeného nezávislého centrálného hodnotenia (BICR, *Blinded Independent Central Review*) s využitím modifikovaných kritérií RECIST pre mezotelióm pleury. Deskriptívne analýzy pre tieto sekundárne koncové ukazovatele sú uvedené v tabuľke 22.

Štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na nivolumab v kombinácii s ipilimumabom v porovnaní s chemoterapiou vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze, kde sa pozorovalo 419 udalostí (89 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu). Minimálne následné sledovanie OS bolo 22 mesiacov.

Výsledky účinnosti sú uvedené na obrázku 16 a v tabuľke 22.

Obrázok 16: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209743)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapia

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

---○--- Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 200/303), medián a 95 % CI: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Chemoterapia (udalosti: 219/302), medián a 95 % CI: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabuľka 22: Výsledky účinnosti (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chemoterapia (n = 302)
Celkové prežívanie		
Udalosti	200 (66 %)	219 (73 %)
Pomer rizika (96,6 % CI) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
Stratifikovaný log-rank p-hodnota ^b		0,002
Medián (mesiace) ^c (95 % CI)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch ^c	41 % (35,1; 46,5)	27 % (21,9; 32,4)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	218 (72 %)	209 (69 %)
Pomer rizika (95 % CI) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Medián (mesiace) ^c (95 % CI)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chemoterapia (n = 302)
Celkové prežívanie	40 %	43 %
(95 % CI)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Kompletná odpoveď (CR)	1,7 %	0
Parciálna odpoveď (PR)	38 %	43 %
Trvanie odpovede		
Medián (mesiace) ^c	11,0	6,7
(95 % CI)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Stratifikovaný Coxov model proporcionálnych rizík.

^b Pre túto predbežnú analýzu je p-hodnota porovnaná s alokovanou alfa 0,0345.

^c Kaplanove-Meierove odhady.

Následnú systémovú liečbu dostalo 44,2 % pacientov v skupine s kombinovanou liečbou a 40,7 % pacientov v skupine s chemoterapiou. Následnú imunoterapiu (vrátane anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA-4) dostalo 3,3 % v skupine s kombinovanou liečbou a 20,2 % pacientov v skupine s chemoterapiou.

V tabuľke 23 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS, PFS a ORR podľa histológie vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 23: Výsledky účinnosti podľa histológie (CA209743)

	Epiteloidný (n = 471)		Neepiteloidný (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	chemoterapia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	chemoterapia (n = 67)
Celkové prežívanie				
Udalosti	157	164	43	55
Pomer rizika (95 % CI) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Medián (mesiace) (95 % CI)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Prežívanie bez progresie				
Pomer rizika (95 % CI) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Medián (mesiace) (95 % CI)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Miera celkovej odpovede (95 % CI) ^b	38,6 % (32,3; 45,1)	47,2 % (40,7; 53,8)	43,3 % (31,2; 56,0)	26,9 % (16,8; 39,1)
Trvanie odpovede				
Medián (mesiace) (95 % CI) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,3; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Pomer rizika na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^b Interval spoľahlivosti na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy

^c Medián vypočítaný pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy

V tabuľke 24 sú zhrnuté výsledky účinnosti OS, PFS a ORR podľa východiskovej hodnoty expresie PD-L1 v nádore vo vopred špecifikovaných analýzach podskupín.

Tabuľka 24: Výsledky účinnosti podľa expresie PD-L1 v nádore (CA209743)

	PD-L1 < 1 % (n = 135)		PD-L1 ≥ 1 % (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chemoterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chemoterapia (n = 219)
Celkové prežívanie				
Udalosti	40	58	150	157
Pomer rizika (95 % CI) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Medián (mesiace) (95 % CI) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Výskyt (95 % CI) pri 24 mesiacoch	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Prežívanie bez progresie				
Pomer rizika (95 % CI) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Medián (mesiace) (95 % CI) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Miera celkovej odpovede (95 % CI) ^c	21,1 % (11,4; 33,9)	38,5 % (27,7; 50,2)	43,5 % (37,1; 50,2)	44,3 % (37,6; 51,1)

^a Pomer rizika na základe nestratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^b Medián vypočítaný pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

^c Interval spoľahlivosti na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

Celkovo 157 pacientov s MPM vo veku ≥ 75 rokov bolo zaradených do štúdie CA209743 (78 v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom a 79 v skupine s chemoterapiou). V tejto podskupine štúdie sa pre nivolumab v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii pozoroval HR 1,02 (95 % CI: 0,70; 1,48) v OS. Preukázal sa vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a výskyt prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich reakcií u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostávali nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (pozri časť 4.8). Z dôvodu exploratívnej povahy tejto analýzy podskupiny nemožno vyvodit' žiadne definitívne závery.

Karcinóm z renálnych buniek

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom ako monoterapiou oproti everolimiu (CA209025)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu pokročilého RCC so svetlou zložkou bunky sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 (CA209025). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší), ktorí mali progresiu ochorenia počas 1 alebo 2 predchádzajúcich antiangiogénnych liečebných režimoch alebo po nich a nemali viac ako 3 celkové predchádzajúce systémové liečebné režimy. Pacienti museli mať stav výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky Performance Score*, KPS) ≥ 70 %. V tejto štúdií boli pacienti zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, s predchádzajúcou liečbou inhibítorom cicavčej cieľovej kinázy rapamycínu (*mammalian target of rapamycin inhibitor*, mTOR), s aktívnym autoimunitným ochorením či zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli zo štúdie vyradení.

Celkovo bolo randomizovaných 821 pacientov, buď na intravenózne podávanie nivolumabu v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne (n = 410) alebo na everolimus (n = 411) 10 mg denne podávaných perorálne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Prvé hodnotenia nádorov sa vykonali 8 týždňov po randomizácii a potom

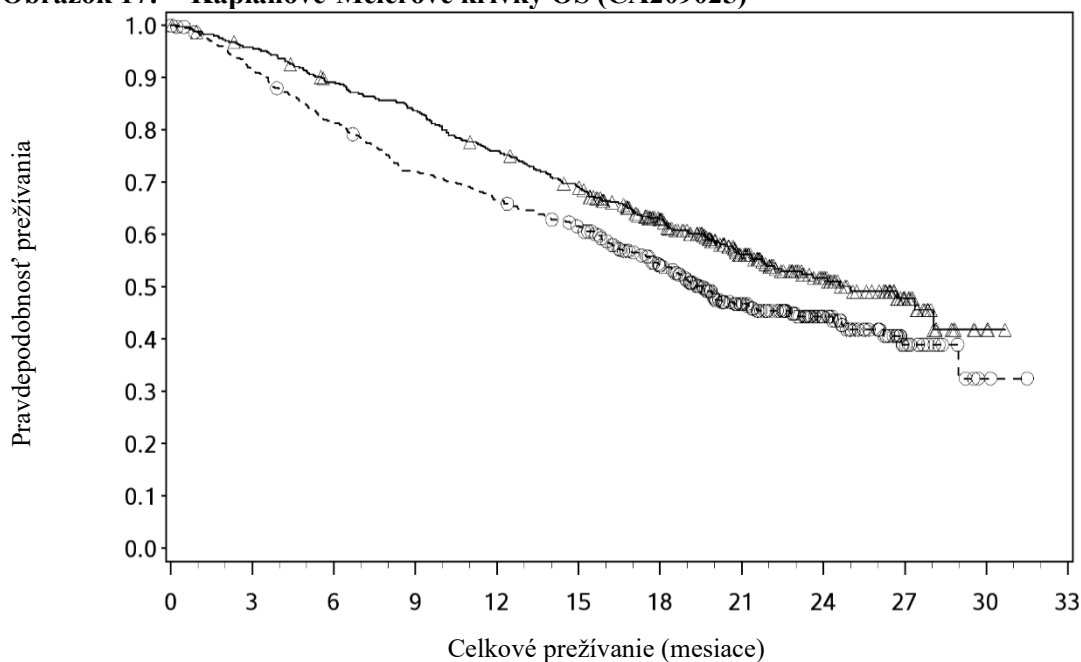
pokračovali každých 8 týždňov počas prvého roka a potom každých 12 týždňov do progresie alebo do ukončenia liečby, podľa toho čo sa vyskytlo neskôr. V hodnoteniach nádoru sa pokračovalo po ukončení liečby u pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov než progresia. Liečba po úvodnom vyhodnotení skúšajúcim pomocou RECIST, verzia 1.1-definovanej progresie bola povolená, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Sekundárne hodnotenia účinnosti zahŕňali ORR a PFS hodnotené skúšajúcim.

Východiskové charakteristiky medzi oboma skupinami boli celkovo vyvážené. Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 18-88) s vekom ≥ 65 rokov u 40 % a s vekom ≥ 75 rokov u 9 %. Väčšina pacientov boli muži (75 %) a belosi (88 %), boli zastúpené všetky rizikové skupiny podľa MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC*) a 34 % pacientov malo východiskové KPS 70 až 80 % a 66 % pacientov malo 90 až 100 %. Väčšina pacientov (72 %) sa liečilo s jednou predchádzajúcou antiangiogénnou liečbou. Medián času trvania od stanovenia počiatkovej diagnózy do randomizácie bol v oboch skupinách s nivolumabom aj everolimom 2,6 roka. Medián trvania liečby bol 5,5 mesiaca (rozsah: 0 – 29,6⁺ mesiaca) u pacientov liečených nivolumabom a 3,7 mesiaca (rozsah: 6 dní – 25,7⁺ mesiaca) u pacientov liečených everolimom.

U 44 % pacientov sa po progresii pokračovalo v liečbe nivolumabom.

Kaplanove-Meierove krivky OS sú uvedené na obrázku 17.

Obrázok 17: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209025)



Počet jedincov s rizikom

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

- △— Nivolumab 3 mg/kg (príhody: 183/410), medián a 95 % CI: 25,00 (21,75; N.A.)
 ---○--- Everolimus 10 mg (príhody: 215/411), medián a 95 % CI: 19,55 (17,64; 23,06)

Skúšanie potvrdilo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s everolimom pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze, pri ktorej sa pozorovalo 398 udalostí (70 % plánovaného počtu udalostí pre finálnu analýzu) (Tabuľka 25 a Obrázok 17). Prínos OS sa pozoroval bez ohľadu na hladinu expzie PD-L1 v nádore.

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 25.

Tabuľka 25: Výsledky účinnosti (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Celkové prežívanie		
Udalosti	183 (45 %)	215 (52 %)
Pomer rizika		0,73
98,52 % CI		(0,57; 0,93)
p-hodnota		0,0018
Medián (95 % CI)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Výskyt (95 % CI)		
po 6 mesiacoch	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
po 12 mesiacoch	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Objektívna odpoveď		
	103 (25,1 %)	22 (5,4 %)
(95 % CI)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Pomer šancí (95 % CI)		5,98 (3,68; 9,72)
p-hodnota		< 0,0001
Kompletná odpoveď (CR)	4 (1,0 %)	2 (0,5 %)
Parciálna odpoveď (PR)	99 (24,1 %)	20 (4,9 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	141 (34,4 %)	227 (55,2 %)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	11,99 (0,0 – 27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ – 22,2 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	3,5 (1,4 -24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	318 (77,6 %)	322 (78,3 %)
Pomer rizika		0,88
95 % CI		(0,75; 1,03)
p-hodnota		0,1135
Medián (95 % CI)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” označuje cenzurované sledovanie.

NE = nestanoviteľné

Medián času do nástupu objektívnej odpovede bol 3,5 mesiaca (rozsah: 1,4 – 24,8 mesiaca) po začatí liečby nivolumabom. Štyridsaťdeväť (47,6 %) reagujúcich na liečbu malo pretvárajúce odpovede s trvaním v rozsahu od 0,0 – 27,6⁺ mesiaca.

Celkové prežívanie mohlo byť sprevádzané zlepšením symptómov spojených s ochorením v priebehu času a špecifickou QoL nesúvisiacou s ochorením podľa hodnotenia pomocou validovaných a spoľahlivých škál „*Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms*“ (FKSI-DRS) a pomocou hodnotenia kvality života EuroQoL EQ-5D. Očividné významné zlepšenie symptómu (MID = o 2 body zmeny v skóre FKSI-DRS; $p < 0,001$) a čas do zlepšenia (HR = 1,66 (1,33; 2,08), $p < 0,001$) boli signifikatne lepšie u pacientov v skupine s nivolumabom. Keďže obe skupiny štúdie dostali aktívnu liečbu, údaje QoL sa majú interpretovať v kontexte dizajnu otvorenej štúdie a z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť.

Štúdia bezpečnosti fázy 3b./4. (CA209374)

Zo štúdie CA209374, otvorenej štúdie bezpečnosti fázy 3b./4. s monoterapiou nivolumabom (liečba dávkou 240 mg každé 2 týždne) na liečbu pacientov s pokročilým alebo metastatickým RCC (n = 142) vrátane 44 pacientov s histológiou bez svetlých buniek, sú dostupné ďalšie údaje o bezpečnosti a o deskriptívnej účinnosti.

U jedincov s histológiou bez svetlých buniek s minimálnym následným sledovaním približne 16,7 mesiaca bol ORR 13,6 % a medián trvania odpovede 10,2 mesiaca. Klinická aktivita sa pozorovala bez ohľadu na stav expresie PD-L1 v nádore.

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti sunitinibu (CA209214)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg na liečbu pokročilého/metastatického RCC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3 (CA209214). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s predtým neliečeným, pokročilým alebo metastatickým karcinómom z renálnych buniek s prítomným komponentom s jasnými bunkami. Populácia s primárnou účinnosťou zahŕňala pacientov so stredným/s vysokým rizikom s minimálne 1 alebo viacerými zo 6 prognostických rizikových faktorov podľa kritérií medzinárodného združenia IMDC (IMDC, *International Metastatic RCC Database Consortium*) (kratšie ako jeden rok od času úvodnej diagnózy karcinómu z renálnych buniek až po randomizáciu, stav výkonnosti podľa Karnofského < 80 %, hemoglobín nižší ako dolná hranica normy, upravený vápnik vyšší ako 10 mg/dl, počet trombocytov vyšší ako horná hranica normy a absolútny počet neutrofilov vyšší ako horná hranica normy). Táto štúdia zahŕňala pacientov bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti so stavom výkonnosti podľa Karnofského < 70 % a pacienti so súbežnými metastázami v mozgu, s aktívnym autoimunitným ochorením alebo zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu alebo s ich akoukoľvek anamnézou boli zo štúdie vyradení. Pacienti boli stratifikovaní podľa IMDC prognostického skóre a oblasti.

Celkovo bolo v skúšaní randomizovaných 1 096 pacientov, z nich 847 pacientov malo stredné/vysoké riziko RCC a dostávalo buď nivolumab v dávke 3 mg/kg (n = 425) podávaný intravenózne počas 60 minút v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg podávaným intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne počas 4 dávok, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne alebo sunitinibom (n = 422) v dávke 50 mg denne, podávaným perorálne počas 4 týždňov, po ktorých pri každom cykle nasledovali 2 týždne bez liečby. Liečba pokračovala dovtedy kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Prvé hodnotenia nádorov sa vykonali 12 týždňov po randomizácii a potom pokračovali každých 6 týždňov počas prvého roka a potom každých 12 týždňov až do progresie alebo do ukončenia liečby, podľa toho čo sa vyskytlo neskôr. Liečba po úvodnom vyhodnotení skúšajúcim pomocou RECIST, verzia 1.1-definovanej progresie bola povolená, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. U pacientov so stredným/vysokým rizikom boli meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti OS, ORR a PFS podľa stanovenia pomocou BICR.

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 61 rokov (rozsah: 21-85) s vekom ≥ 65 rokov u 38 % a s vekom ≥ 75 rokov u 8 %. Väčšina pacientov boli muži (73 %) a belosi (87 %) a 31 % pacientov malo východiskové KPS 70 až 80 % a 69 % malo 90 až 100 %. Medián dĺžky času od stanovenia počiatkovej diagnózy do randomizácie bol 0,4 roka v oboch skupinách s nivolumabom v dávke 3 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg aj so sunitinibom. Medián trvania liečby bol 7,9 mesiaca (rozsah: 1 deň – 21,4⁺ mesiaca) u pacientov liečených nivolumabom s ipilimumabom a 7,8 mesiaca (rozsah: 1 deň – 20,2⁺ mesiaca) u pacientov liečených sunitinibom. Nivolumab s ipilimumabom sa podávali do progresie u 29 % pacientov.

Výsledky účinnosti u pacientov so stredným/vysokým rizikom sú uvedené v tabuľke 26 (primárna analýza s minimálnym následným sledovaním 17,5 mesiaca a s minimálnym následným sledovaním 60 mesiacov) a na obrázku 18 (minimálne následné sledovanie 60 mesiacov).

Výsledky OS pri dodatočnej deskriptívnej analýze vykonanej pri minimálnom následnom sledovaní 60 mesiacov preukazujú výsledky, ktoré sú zhodné s pôvodnou primárnou analýzou.

Tabuľka 26: Výsledky účinnosti u pacientov so stredným/vysokým rizikom (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Primárna analýza minimálne následné sledovanie: 17,5 mesiaca		
Celkové prežívanie		
Udalosti	140 (33 %)	188 (45 %)
Miera rizika ^a		0,63
99,8 % CI		(0,44, 0,89)
p-hodnota ^{b, c}		< 0,0001
Medián (95 % CI)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Výskyt (95 % CI)		
po 6 mesiacoch	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
po 12 mesiacoch	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	228 (53,6 %)	228 (54,0 %)
Pomer rizika ^a		0,82
99,1 % CI		(0,64; 1,05)
p-hodnota ^{b,h}		0,0331
Medián (95 % CI)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Potvrdená objektívna odpoveď (BICR)		
	177 (41,6 %)	112 (26,5 %)
(95 % CI)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Rozdiel v ORR (95 % CI) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
p-hodnota ^{e,f}		< 0,0001
Kompletná odpoveď (CR)	40 (9,4 %)	5 (1,2 %)
Parciálna odpoveď (PR)	137 (32,2 %)	107 (25,4 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	133 (31,3 %)	188 (44,5 %)
Medián trvania odpovede^g		
Mesiace (rozsah)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (11,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Aktualizovaná analýza* minimálne následné sledovanie: 60 mesiacov		
Celkové prežívanie		
Udalosti	242 (57 %)	282 (67 %)
Miera rizika ^a		0,68
95 % CI		(0,58; 0,81)
Medián (95 % CI)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Výskyt (95 % CI)		
po 24 mesiacoch	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
po 26 mesiacoch	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
po 48 mesiacoch	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
po 60 mesiacoch	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	245 (57,6 %)	253 (60,0 %)
Miera rizika ^a		0,73
95 % CI		(0,61; 0,87)
Medián (95 % CI)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Potvrdená objektívna odpoveď (BICR)		
(95 % CI)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Rozdiel v ORR (95 % CI) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Kompletná odpoveď (CR)	48 (11,3 %)	9 (2,1 %)
Parciálna odpoveď (PR)	131 (30,8 %)	104 (24,6 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	131 (30,8 %)	187 (44,3 %)
Medián trvania odpovede^g		
Mesiace (rozsah)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Na základe modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^c p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,002 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

^d Trieda upraveného rozdielu.

^e Na základe stratifikovaného DerSimonianovho-Lairdovho testu.

^f p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,001 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

^g Vypočítané pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy.

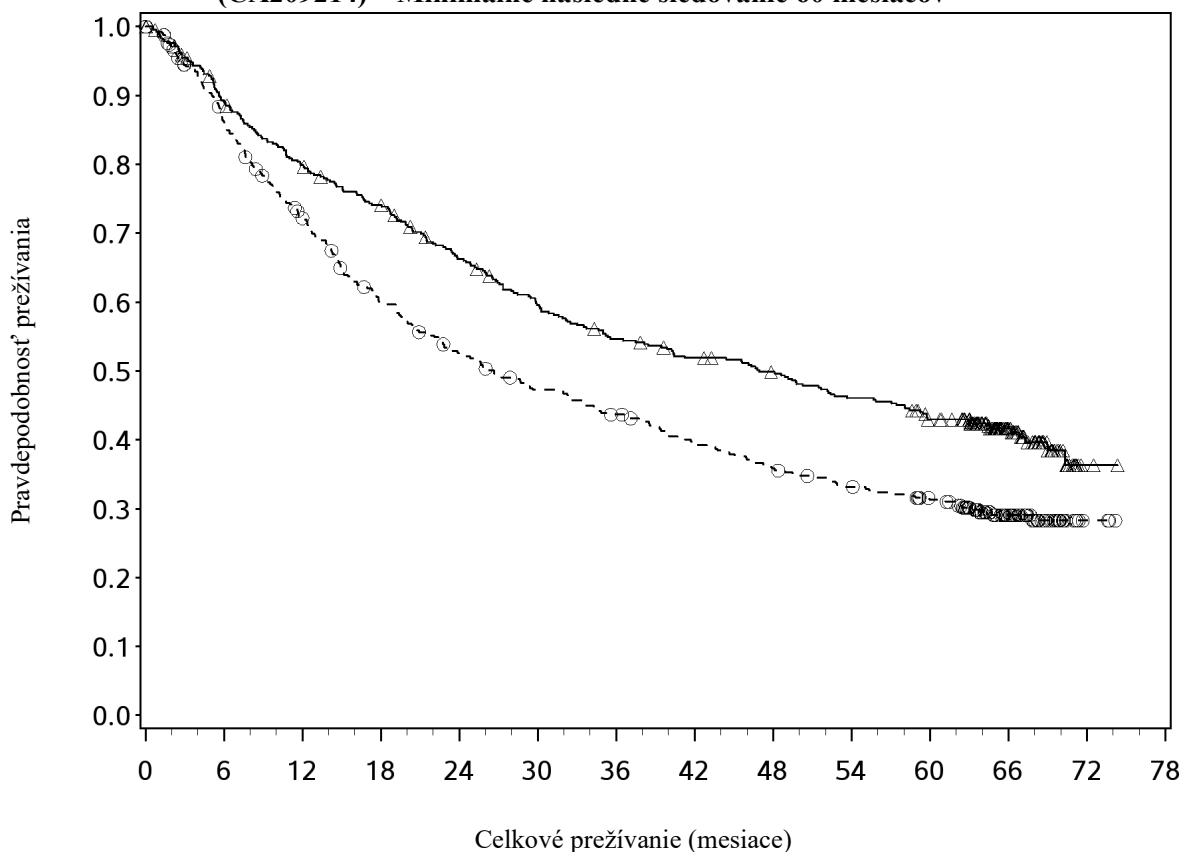
^h p-hodnota je porovnaná ku alfa 0,009 na dosiahnutie štatistickej významnosti.

“++” označuje cenzurované sledovanie.

NE = nestanoviteľné

* Deskriptívna analýza na základe ukončenia zberu údajov: 26. február 2021.

Obrázok 18: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov so stredným/vysokým rizikom (CA209214) – Minimálne následné sledovanie 60 mesiacov



Počet jedincov s rizikom

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

—△— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 242/425), medián a 95,0 % CI: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (udalosti: 282/422), medián a 95,0 % CI: 26,64 (22,08; 33,54)

Aktualizovaná deskriptívna analýza OS sa vykonala, keď mali všetci pacienti minimálne následné sledovanie 24 mesiacov. V čase tejto analýzy bol pomer rizika 0,66 (99,8 % CI 0,48-0,91) so 166/425 udalosťami v skupine s kombináciou a 209/422 udalosťami v skupine so sunitinibom. U pacientov so stredným/vysokým rizikom sa pozoroval prínos OS v skupine s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti sunitinibu bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Medián OS pri expresii PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ sa nedosiahol pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom a bol 19,61 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,52; 95 % CI: 0,34; 0,78). Pri expresii PD-L1 v nádore $< 1\%$ bol medián OS 34,7 mesiacov pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom a 32,2 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,70; 95 % CI: 0,54; 0,92).

V štúdiu CA209214 bolo randomizovaných aj 249 pacientov s priaznivým rizikom podľa kritérií IMDC na nivolumab plus ipilimumab (n = 125) alebo na sunitinib (n = 124). Títo pacienti neboli hodnotení ako súčasť populácie s primárnou účinnosťou. Pri minimálne 24-mesačnom následnom sledovaní bola miera rizika OS u pacientov s priaznivým rizikom, ktorí dostávali nivolumab plus ipilimumab v porovnaní so sunitinibom 1,13 (95 % CI: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Pri minimálne 60-mesačnom následnom sledovaní bola miera rizika OS 0,94 (95 % CI: 0,65; 1,37).

K dispozícii nie sú údaje o použití nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom u pacientov v prvej línii RCC s iba histologicky nejasnými bunkami.

V štúdiu CA209214 predstavovali pacienti vo veku ≥ 75 rokov 8 % zo všetkých pacientov so stredným/s vysokým rizikom a kombinácia nivolumabu a ipilimumabu preukázala číselne nižší účinok na OS (HR 0,97; 95 % CI: 0,48; 1,95) v tejto podskupine oproti celkovej populácii pri minimálnom následnom sledovaní 17,5 mesiaca. Z dôvodu malého počtu pacientov v tejto podskupine, nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom oproti sunitinibu (CA20909ER)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 240 mg v kombinácii s kabozantinibom v dávke 40 mg v prvej línii liečby pokročilého/metastatického RCC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdiu fázy 3 (CA2099ER). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s pokročilým alebo metastatickým RCC s komponentom s jasnými bunkami, so stavom výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky Performance Status*, KPS) ≥ 70 % a merateľným ochorením podľa RECIST v1.1 bez ohľadu na ich stav PD-L1 alebo rizikovej skupiny podľa IMDC. Pacienti s autoimunitným ochorením alebo inými zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, pacienti s predchádzajúcou liečbou anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 alebo anti-CTLA-4 protilátkami, so slabo kontrolovanou hypertenziou napriek liečbe antihypertenzívami, s aktívnymi metastázami v mozgu a nekontrolovanou nedostatočnosťou nadobličiek boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostického skóre IMDC, expresie PD-L1 v nádore a oblasti.

Celkovo 651 pacientov bolo randomizovaných na liečbu nivolumabom v dávke 240 mg ($n = 323$) podávaného intravenózne každé 2 týždne v kombinácii s kabozantinibom v dávke 40 mg perorálne jedenkrát denne alebo sunitinibom ($n = 328$) v dávke 50 mg denne podávaného perorálne počas 4 týždňov s následnou 2-týždňovou prestávkou. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, pričom nivolumab bol podávaný až do 24 mesiacov. Liečba po progresii, ktorá bola na začiatku zadefinovaná na základe hodnotenia skúšajúcim podľa RECIST verzia 1.1, bola dovolená, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. Prvé hodnotenie nádoru od východiskového stavu sa vykonalo 12 týždňov (± 7 dní) po randomizácii. Následné hodnotenia nádoru sa do 60. týždňa vykonávali v každých 6 týždňov (± 7 dní), potom každých 12 týždňov (± 14 dní) do rádiograficky stanovenej progresie potvrdenej BICR. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo PFS na základe stanovenia BICR. Dodatočné ukazovatele účinnosti zahŕňali OS a ORR ako kľúčové sekundárne koncové ukazovatele.

Východiskové charakteristiky medzi oboma skupinami boli vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 61 rokov (rozsah: 28 – 90) s 38,4 % vo veku ≥ 65 rokov a 9,5 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli muži (73,9 %) a belosi (81,9 %). Osem percent pacientov boli Aziati, východiskový KPS 70 % až 80 % malo 23,2 % pacientov a 90 % až 100 % malo 76,5 % pacientov. Rozdelenie pacientov na základe rizikových kategórií podľa IMDC bolo 22,6 % s priaznivým rizikom, 57,6 % s intermediálnym rizikom a 19,7 % s nepriaznivým rizikom. Pri expresii PD-L1 v nádore malo 72,5 % pacientov expresiu PD-L1 < 1 % alebo neurčitú a 24,9 % pacientov malo expresiu PD-L1 ≥ 1 %. 11,5 % pacientov malo nádory so sarkomatoidnými znakmi. Medián dĺžky liečby bol 14,26 mesiacov (rozsah: 0,2 – 27,3 mesiacov) u pacientov liečených nivolumabom s kabozantinibom a 9,23 mesiacov (rozsah: 0,8 – 27,6 mesiacov) u pacientov liečených sunitinibom.

V štúdiu sa preukázal štatisticky významný prínos v PFS, OS a ORR u pacientov randomizovaných na nivolumab v kombinácii s kabozantinibom v porovnaní so sunitinibom. Výsledky účinnosti z primárnej analýzy (následné sledovanie minimálne 10,6 mesiaca; medián následného sledovania 18,1 mesiaca) sú uvedené v tabuľke 27.

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Pomer rizika ^a	0,51	
95 % CI	(0,41; 0,64)	
p-hodnota ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95 % CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Celkové prežívanie		
Udalosti	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Pomer rizika ^a	0,60	
98,89 % CI	(0,40; 0,89)	
p-hodnota ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95 % CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Výskyt (95 % CI)		
po 6. mesiacoch	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potvrdená objektívna odpoveď (BICR)		
	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95% CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Rozdiel v ORR (95 % CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-hodnota ^h	< 0,0001	
Kompletná odpoveď (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Parciálna odpoveď (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Medián trvania odpovede^d		
Mesiace (rozsah)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,83 (1,0 – 19,4)	4,17 (1,7 – 12,3)

^a Stratifikovaný Coxov model proporcionálnych rizík. Pomer rizika je daný nivolumabom a kabozantinibom k sunitinibu.

^b Log-rank test stratifikovaný na základe prognostického rizikového skóre podľa IMDC (0, 1-2, 3-6), expresie PD-L1 v nádore (≥ 1 % oproti < 1 % alebo neurčitej) a oblasti (USA/Kanada/západná Európa/severná Európa, zvyšok sveta) ako bolo zadané v IRT.

^c 2-stranné hodnoty p zo stratifikovaného štandardného log-rank testu.

^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

^e Hraničné pre štatistickú významnosť hodnoty p < 0,0111.

^f CI na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

^g Vrstva s upraveným rozdielom v objektívnej miere odpovede (nivolumab+kabozantinib - sunitinib) na základe DerSimoniana a Lairda

^h 2-stranná hodnota p z testu CMH.

NE = nestanoviteľné

Do primárnej analýzy PFS neboli zaradené údaje pre novú protirakovinú liečbu (tabuľka 26). Výsledky PFS s vynechaním údajov pre novú protirakovinú liečbu alebo s obsahom týchto údajov boli konzistentné.

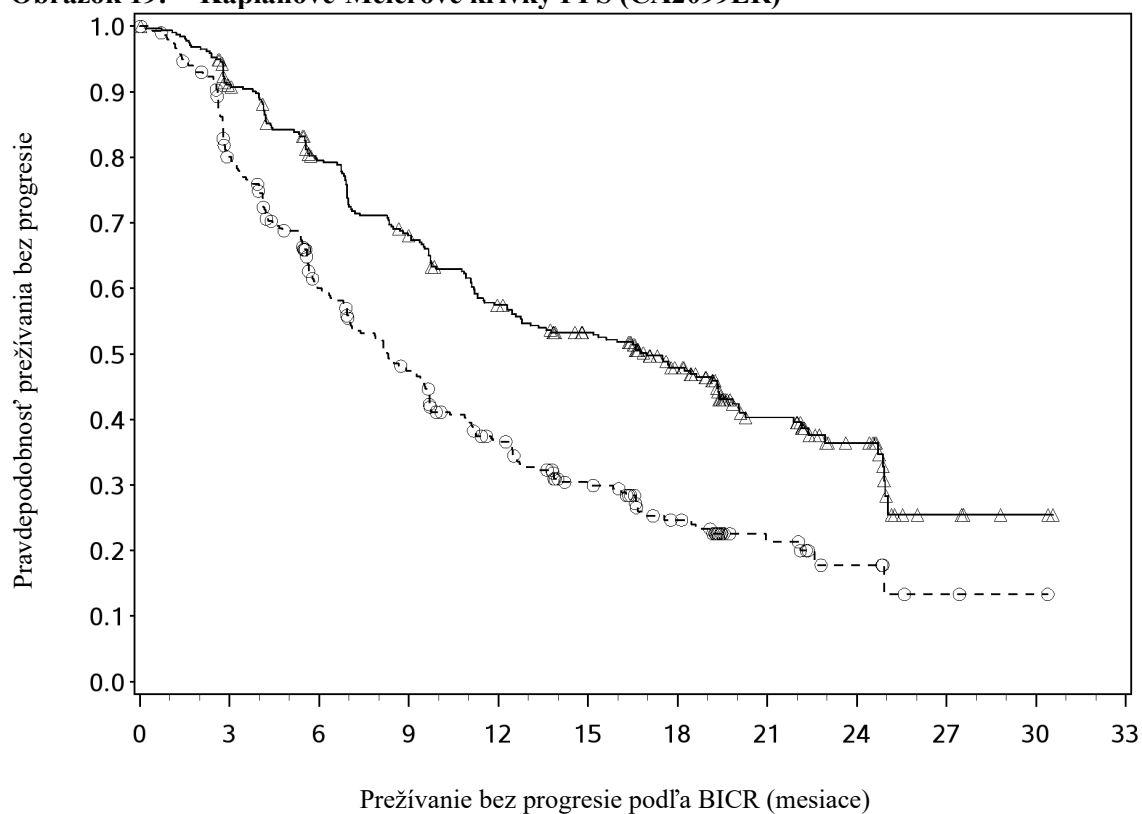
Prínos pre PFS sa pozoroval v skupine s nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom oproti sunitinibu bez ohľadu na rizikovú kategóriu podľa IMDC. Medián PFS v skupine s priaznivým rizikom sa pri nivolumabe v kombinácii s kabozantinibom nedosiahol a v skupine so sunitinibom bol 12,81 mesiacov (HR = 0,60; 95 % CI: 0,37; 0,98). Medián PFS v skupine s intermediálnym rizikom bol 17,71 mesiacov pri nivolumabe v kombinácii s kabozantinibom a 8,38 mesiacov v skupine so

sunitinibom (HR = 0,54; 95 % CI: 0,41; 0,73). Medián PFS v skupine s nepriaznivým rizikom bol 12,29 mesiacov pri nivolumabe v kombinácii s kabozantinibom a 4,21 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,36; 95 % CI: 0,23; 0,58).

Prínos pre PFS sa pozoroval v skupine s nivolumabom v kombinácii s kabozantinibom oproti sunitinibu bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Medián PFS pri expresii PD-L1 v nádore $\geq 1\%$ bol 13,08 mesiacov pri nivolumabe v kombinácii s kabozantinibom a 4,67 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,45; 95 % CI: 0,29; 0,68). Pri expresii PD-L1 v nádore $< 1\%$ bol medián PFS 19,84 mesiacov pri nivolumabe v kombinácii s kabozantinibom a 9,26 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,50; 95 % CI: 0,38; 0,65).

Po dosiahnutí následného sledovania minimálne 16 mesiacov a mediánu následného sledovania 23,5 mesiaca u všetkých pacientov sa vykonala aktualizovaná analýza PFS a OS (pozri obrázok 19 a 20). Pomer rizika PFS bol 0,52 (95 % CI: 0,43; 0,64). Pomer rizika OS bol 0,66 (95 % CI: 0,50 – 0,87). Aktualizované údaje účinnosti (PFS a OS) v podskupinách pre rizikové kategórie podľa IMDC a hladín expresie PD-L1 potvrdili pôvodné výsledky. V aktualizovanej analýze sa dosiahol medián PFS v skupine s priaznivým rizikom.

Obrázok 19: Kaplanove-Meierove krivky PFS (CA2099ER)

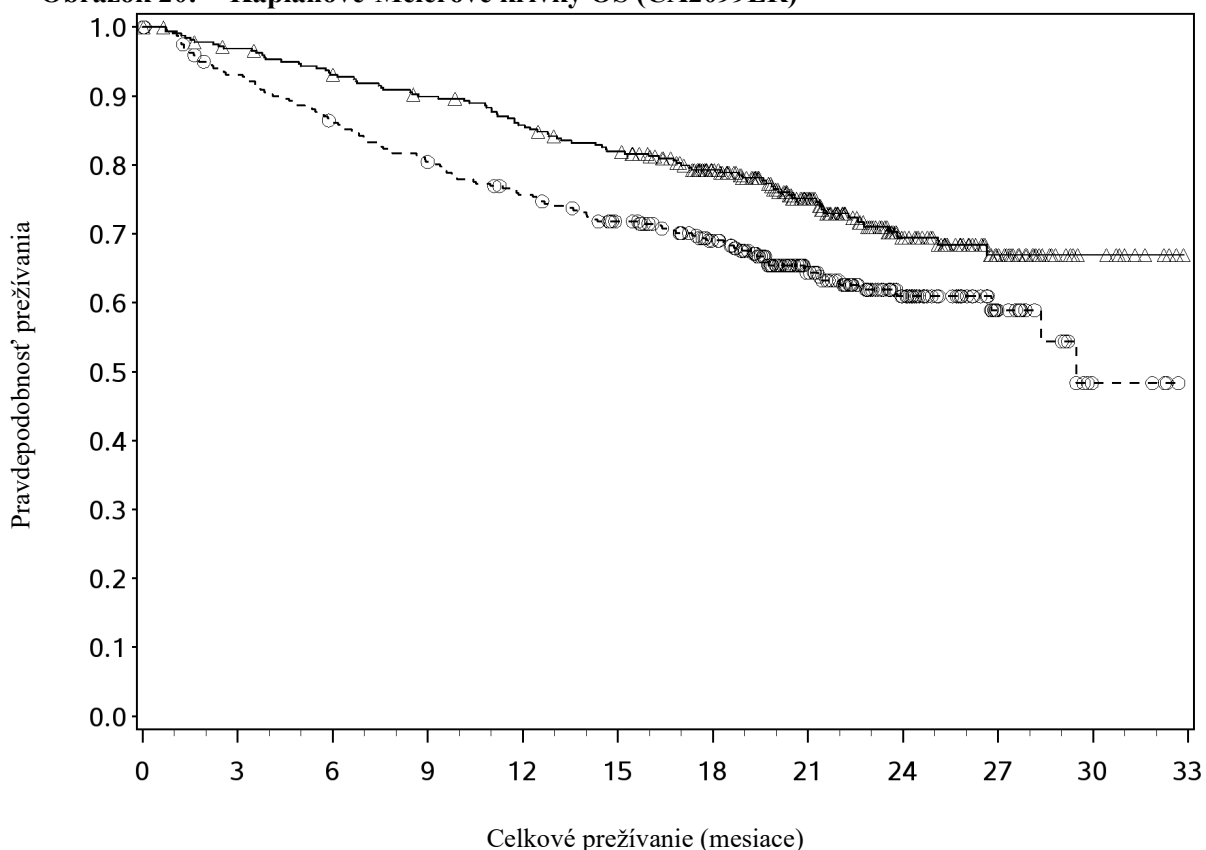


Počet jedincov s rizikom

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

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

Obrázok 20: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA2099ER)



Počet jedinov s rizikom

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (udalosti: 86/323), medián a 95 % CI: NE
 ---○--- Sunitinib (udalosti: 116/328), medián a 95 % CI: 29,47 (28,35; NE)

Klasický Hodgkinov lymfóm

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg ako jednej látky na liečbu relabujúceho alebo refraktérneho (cHL) po ASCT sa hodnotila v dvoch multicentrických, otvorených štúdiách s jednou skupinou (CA209205 a CA209039).

CA209205 je prebiehajúca otvorená, multikohortová štúdia fázy 2 s jednou skupinou s nivolumabom na cHL. Zahŕňa 243 pacientov, ktorí mali ASCT; Kohorta A zahŕňala 63 (26 %) pacientov, ktorí sa predtým neliečili brentuximab vedotinom; Kohorta B zahŕňala 80 (33 %) pacientov, ktorí dostali brentuximab vedotin po zlyhaní ASCT a Kohorta C zahŕňala 100 (41 %) pacientov, ktorí dostali brentuximab vedotin pred a/alebo po ASCT, z ktorých 33 (14 %) pacientov dostalo brentuximab vedotin iba pred ASCT. Všetci pacienti dostali monoterapiu nivolumabom v dávke 3 mg/kg intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne. Prvé hodnotenia tumoru sa vykonali 9 týždňov po začatí liečby a potom pokračovali do progresie ochorenia alebo do ukončenia liečby. Primárnym meraným koncovým ukazovateľom účinnosti bola ORR podľa stanovenia IRRC. Dodatočné merania účinnosti zahŕňali trvanie odpovede, PFS a OS.

CA209039 je otvorená, multicentrická, so zvyšovaním dávky a multidávková štúdia fázy 1b s nivolumabom na relabujúce/refraktérne hematologické malignity zahŕňajúca 23 pacientov s cHL liečených monoterapiou nivolumabom v dávke 3 mg/kg, z nich 15 pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu brentuximab vedotinom ako záchrannú liečbu po ASCT, podobné s Kohortou B v štúdiu CA209205. Prvé hodnotenia tumoru sa vykonali 4 týždne po začatí liečby a potom pokračovali do

progresie ochorenia alebo do ukončenia liečby. Hodnotenia účinnosti zahŕňali hodnotenie ORR skúšajúcim, retrospektívne vyhodnotenú IRRC, a trvanie odpovede.

Údaje od 80 pacientov zo štúdie CA209205 Kohorty B a od 15 pacientov zo štúdie CA209039, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu brentuximab vedotinom po ASCT boli zjednotené. Dodatočné údaje od 100 pacientov zo štúdie CA209205 Kohorty C, ktorá dostala brentuximab pred a/alebo po ASCT sú tiež poskytnuté. Východiskové charakteristiky boli medzi oboma štúdiami a kohortami podobné (pozri Tabuľku 28 nižšie).

Tabuľka 28: Východiskové charakteristiky pacientov v štúdií CA209205 Kohorta B, Kohorta C a v štúdií CA209039

	CA209205 Kohorta B a CA209039 (n = 95)	CA209205 Kohorta B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Cohort C ^b (n = 100)
Medián veku, roky (rozsah)	37,0 (18 – 72)	37,0 (18 – 72)	40,0 (24 – 54)	32,0 (19 - 69)
Pohlavie	61 (64 %)M/ 34 (36 %)F	51 (64 %)M/ 29 (36 %)F	10 (67 %)M/ 5 (33 %)F	56 (56 %) M 44 (44 %) F
Stav ECOG				
0	49 (52 %)	42 (52,5 %)	7 (47 %)	50 (50 %)
1	46 (48 %)	38 (47,5 %)	8 (53 %)	50 (50 %)
≥ 5 predchádzajúcich línií systémovej liečby	49 (52 %)	39 (49 %)	10 (67 %)	30 (30 %)
Predchádzajúca rádioterapia	72 (76 %)	59 (74 %)	13 (87 %)	69 (69 %)
Predchádzajúca ASCT				
1	87 (92 %)	74 (92,5 %)	13 (87 %)	100 (100 %)
≥ 2	8 (8 %)	6 (7,5 %)	2 (13 %)	0 (0 %)
Roky od poslednej transplantácie do prvej dávky skúšanej liečby, medián (min-max)	3,5 (0,2 – 19,0)	3,4 (0,2 – 19,0)	5,6 (0,5 – 15,0)	1,7 (0,2 - 17,0)

^a 18/80 (22,5 %) pacientov v štúdií CA209205 Kohorta B malo na začiatku prítomné B-symptómy.

^b 25/100 (25 %) pacientov v štúdií CA209205 Kohorta C malo na začiatku prítomné B-symptómy.

Účinnosť z oboch štúdií hodnotila tá istá IRRC. Výsledky sú uvedené v tabuľke 29.

Tabuľka 29: Výsledky účinnosti u pacientov s relabujúcim/refraktérnym klasickým Hodgkinovým lymfómom

	CA209205 Kohorta B ^a a CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Kohorta B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Počet (n)/minimálne následné sledovanie (mesiace)			
Objektívna odpoveď^b, n (%); (95 % CI)	63 (66 %); (56; 76)	54 (68 %); (56; 78)	9 (60 %); (32; 84)
Úplná remisia (CR), n (%); (95 % CI)	6 (6 %); (2; 13)	6 (8 %); (3; 16)	0 (0 %); (0; 22)
Čiastočná remisia (PR), n (%); (95 % CI)	57 (60 %); (49; 70)	48 (60 %); (48; 71)	9 (60 %); (32; 84)
Stabilné ochorenie, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Trvanie odpovede (mesiace)^b			
Medián (95 % CI)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Rozsah	0,0 ⁺ - 23,1 ⁺	0,0 ⁺ - 14,2 ⁺	1,8 - 23,1 ⁺
Medián času do odpovede			
Mesiace (rozsah)	2,0 (0,7 - 11,1)	2,1 (1,6 - 11,1)	0,8 (0,7 - 4,1)

	CA209205 Kohorta B ^a a CA209039	CA209205 Kohorta B ^a	CA209039
Počet (n)/minimálne následné sledovanie (mesiace)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Medián trvania následných návštev			
Mesiace (rozsah)	15,8 (1,9 - 27,6)	15,4 (1,9 - 18,5)	21,9 (11,2 - 27,6)
Prežívanie bez progresie			
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

“+” označuje cenzurované sledovanie.

^a Následná návšteva prebiehala v čase podávania údajov.

^b Údaje nestabilné z dôvodu obmedzeného trvania odpovede pre Kohortu B následkom cenzurovania.

NE = nestanoviteľné

Aktualizované výsledky účinnosti z údajov z dlhšieho následného sledovania z Kohorty B (minimálne 68,7 mesiaca) a Kohorty C (minimálne 61,9 mesiaca) zo štúdie CA209205 sú uvedené nižšie v tabuľke 30.

Tabuľka 30: Aktualizované výsledky účinnosti u pacientov s relabujúcim/refraktérnym klasickým Hodgkinovým lymfómom z dlhšieho následného sledovania štúdie CA209205

Počet (n)/minimálne následné sledovanie (mesiace)	CA209205 Kohorta B (n = 80/68,7)	CA209205 Kohorta C (n = 100/61,9) ^a
Objektívna odpoveď, n (%); (95 % CI)	57 (71 %); (60; 81)	75 (75 %); (65; 83)
Úplná remisia (CR), n (%); (95 % CI)	11 (14 %); (7; 23)	21 (21 %); (14; 30)
Čiastočná remisia (PR), n (%); (95 % CI)	46 (58 %); (46; 69)	54 (54 %); (44; 64)
Stabilné ochorenie, n (%)	14 (18 %)	12 (12 %)
Trvanie odpovede u všetkých pacientov reagujúcich na liečbu (mesiace)^b		
Medián (95 % CI)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Rozsah	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	(0,0 ⁺ -59,8 ⁺)
Trvanie odpovede pri CR (mesiace)		
Medián (95 % CI)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Rozsah	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	(0,0 ⁺ -55,7 ⁺)
Trvanie odpovede pri PR (mesiace)		
Medián (95 % CI)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Rozsah	0,0 ⁺ - 67,9 ⁺	(0,0 ⁺ - 55,9 ⁺)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,2 (1,6 - 11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Medián trvania následných návštev		
Mesiace (rozsah)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Prežívanie bez progresie		
Medián (95 % CI)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Miera (95 % CI) po 24 mesiacoch	36 (24; 48)	37 (25; 48)
Miera (95 % CI) po 60 mesiacoch	16 (6; 29)	15 (6; 28)
Celkové prežívanie		
Medián	Nedosaiahnutý	Nedosaiahnutý
Miera (95 % CI) po 12 mesiacoch	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Miera (95 % CI) po 24 mesiacoch	87 (77; 93)	86 (77; 91)
Miera (95 % CI) po 60 mesiacoch	72 (60; 81)	67 (56; 75)

“+” označuje cenzurované sledovanie.

^a Pacienti v Kohorte C (n = 33), ktorí dostali brentuximab vedotin iba pred ASCT mali ORR 73 % (95 % CI: 55; 87), CR 21 % (95 % CI: 9; 39), PR 52 % (95 % CI: 34; 69). Medián trvania odpovede bol 13,5 mesiaca (95 % CI: 9,4; 30,9).

^b Stanovené pre jedincov s CR alebo PR.
NE = nestanoviteľné

Na začiatku štúdie boli B-symptómy prítomné u 22 % (53/243) pacientov v štúdiu CA209205. Liečba nivolumabom mala za následok rýchle vyriešenie B-symptómov u 88,7 % (47/53) pacientov s mediánom času do vyriešenia 1,9 mesiaca.

V post-hoc analýze z 80 pacientov v štúdiu CA209205 Kohorte B 37 nereagovalo na predchádzajúcu liečbu brentuximab vedotinom. U týchto 37 pacientov mala liečba nivolumabom za následok ORR 62,2 % (23/37). Medián trvania odpovede je 25,6 mesiacov (10,6; 56,5) u 23 pacientov reagujúcich na liečbu nivolumabom, u ktorých zlyhalo dosiahnutie odpovede na predchádzajúcu liečbu brentuximab vedotinom.

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu metastatického alebo recidivujúceho SCCHN sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdiu fázy 3 (CA209141). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s histologicky potvrdenou rekurenciou ochorenia alebo metastatickým SCCHN (ústna dutina, hltan, hrtan), so štádiom III/IV a s ochorením neprístupným pre lokálnu liečbu s kuratívnym zámerom (chirurgický výkon alebo rádioterapia s chemoterapiou alebo bez nej) a ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo v priebehu 6 mesiacov podávania režimu liečby na báze platiny a mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1. Predchádzajúca liečba na báze platiny sa podávala buď ako adjuvantná, neoadjuvantná, primárna, liečba recidivujúceho alebo metastatického ochorenia. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore alebo stav ľudského papilomavírusu (*human papilloma virus*, HPV). Pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením, medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si imunosupresiu, recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom nosohltana, skvamocelulárnym karcinóm s neznámymi primárnymi histológiami, slinnej žľazy alebo s neskvamóznymi histológiami (napr. mukóznym melanóm) alebo s aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami boli zo štúdie vyradení. Pacienti s liečenými metastázami v mozgu boli vhodní, ak sa z neurologického hľadiska vrátili na východiskový stav minimálne 2 týždne pred zaradením a buď neužívali kortikosteroidy alebo boli na stabilnej dávke alebo sa im dávka znížila na dávku zodpovedajúcu prednizónu < 10 mg denne.

Celkovo bolo randomizovaných 361 pacientov, buď na intravenózne podávanie nivolumabu v dávke 3 mg/kg (n = 240) počas 60 minút každé 2 týždne alebo podľa voľby skúšajúceho buď na cetuximab (n = 15) v nasycovacej dávke 400 mg/m², po ktorej nasledovala dávka 250 mg/m² týždenne alebo na metotrexát (n = 52) 40 až 60 mg/m² týždenne alebo na docetaxel (n = 54) 30 až 40 mg/m² týždenne. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou predchádzajúcej liečby cetuximabom. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádorov, podľa RECIST verzia 1.1, sa vykonali 9 týždňov po randomizácii a potom pokračovali každých 6 týždňov. Liečba po úvodnom vyhodnotení skúšajúcim pomocou RECIST, verzia 1.1-definovanej progresie bola povolená u pacientov, ktorí dostávali nivolumab, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Merané kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti hodnotené skúšajúcim boli PFS a ORR. Ďalej sa vykonali analýzy vopred špecifikovanej podskupiny na hodnotenie účinnosti expresie PD-L1 v nádore v preddefinovaných hladinách 1 %, 5 % a 10 %.

Vzorky tkanív nádoru pred štúdiou boli pred randomizáciou systematicky zbierané na to, aby sa vykonali vopred naplánované analýzy účinnosti podľa expresie PD-L1 v nádore. Expresia PD-L1 v nádore sa stanovila pomocou metódy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

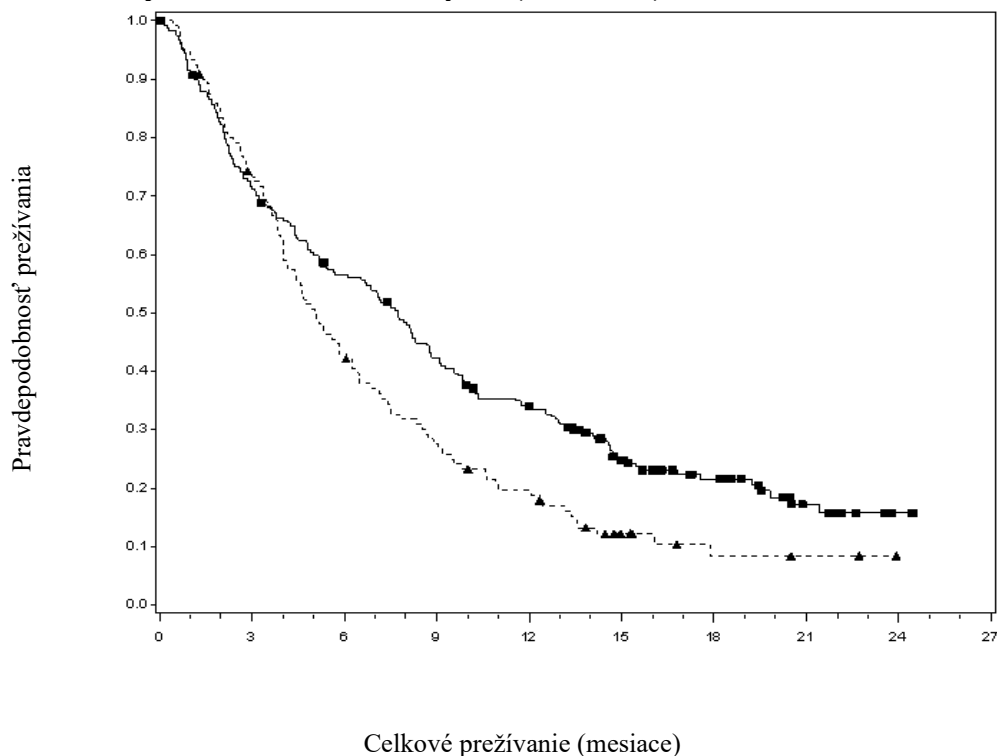
Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 60 rokov (rozsah: 28–83) 31 % s vekom ≥ 65 rokov a 5 % s vekom ≥ 75 rokov, 83 % bolo mužov a 83 % bolo belochov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (20 %) alebo 1 (78 %), 77 % bolo bývalých/súčasných fajčiarov, 90 % malo IV. štádium ochorenia, 66 % malo dve

alebo viac lézií, 45 %, 34 % a 20 % dostalo 1, 2, alebo 3 alebo viac predchádzajúcich línií systémovej liečby, v uvedenom poradí, a 25 % malo pozitívny stav HPV-16.

S minimálnym následným sledovaním 11,4 mesiaca skúšanie potvrdilo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s voľbou skúšajúceho.

Kaplanove-Meierove krivky OS sú uvedené na obrázku 21. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 31.

Obrázok 21: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA209141)



Počet jedincov s rizikom

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

- Nivolumab 3 mg/kg (príhody: 184/240), medián a 95 % CI: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - Voľba skúšajúceho (príhody: 105/121), medián a 95 % CI: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabuľka 31: Výsledky účinnosti (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	voľba skúšajúceho (n = 121)
Celkové prežívanie		
Udalosti	184 (76,7 %)	105 (86,8 %)
Pomer rizika ^a		0,71
(95 % CI)		(0,55; 0,90)
p-hodnota ^b		0,0048
Medián (95 % CI) (mesiace)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Výskyt (95 % CI) po 18 mesiacoch	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	nivolumab (n = 240)	voľba skúšajúceho (n = 121)
Prežívanie bez progresie		
Udalosti	204 (85,0 %)	104 (86,0 %)
Pomer rizika		0,87
95 % CI		(0,69; 1,11)
p-hodnota		0,2597
Medián (95 % CI) (mesiace)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Potvrdená objektívna odpoveď^c		
(95 % CI)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Pomer šancí (95 % CI)		2,49 (1,07; 5,82)
Kompletná odpoveď (CR)	6 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Parciálna odpoveď (PR)	26 (10,8 %)	6 (5,0 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	55 (22,9 %)	43 (35,5 %)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozsah)	2,1 (1,8 – 7,4)	2,0 (1,9 – 4,6)
Medián trvania odpovede		
Mesiace (rozsah)	9,7 (2,8 – 20,3+)	4,0 (1,5+ – 8,5+)

^a Získané z modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^b P-hodnota je získaná z log-rank testu stratifikovaného pomocou predchádzajúcej liečby cetuximabom; zodpovedajúca účinnosť podľa O'Brienovej-Flemingovej hranice hladiny významnosti je 0,0227.

^c V skupine s nivolumabom boli dvaja pacienti s CR a sedem pacientov s PR, ktorí mali expresiu PD-L1 v nádore < 1 %.

Kvantifikovateľná expresia PD-L1 v nádore sa merala u 67 % pacientov v skupine s nivolumabom a u 82 % pacientov v skupine s voľbou skúšajúceho. Hladiny expresie PD-L1 v nádore boli medzi dvoma liečenými skupinami (nivolumab oproti voľbe skúšajúceho) vyrovnané pri všetkých preddefinovaných hladinách expresie PD-L1 v nádore ≥ 1 % (55 % oproti 62 %), ≥ 5 % (34 % oproti 43 %), alebo ≥ 10 % (27 % oproti 34 %).

Pacienti s expresiou PD-L1 v nádore pri všetkých preddefinovaných hladinách expresie v skupine s nivolumabom preukázali vyššiu pravdepodobnosť zlepšeného prežívania v porovnaní s voľbou skúšajúceho. Miera prínosu OS bola zhodná pri hladinách expresie PD-L1 v nádore ≥ 1 %, ≥ 5 % alebo ≥ 10 % (pozri tabuľka 32).

Tabuľka 32: OS pomocou expresie PD-L1 v nádore (CA209141)

Expresia PD-L1	nivolumab		voľba skúšajúceho	
	OS pomocou expresie PD-L1 v nádore			
	Počet udalostí (počet pacientov)		Nestratifikovaný pomer rizika (95 % CI)	
< 1 %	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)	
≥ 1 %	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)	
≥ 5 %	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)	
≥ 10 %	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)	

V prieskumnej post-hoc analýze s použitím nevalidovaného testu bola expresia PD-L1 v nádorových bunkách aj expresia PD-L1 v imunitných bunkách súvisiacich s nádorom (*tumour-associated immune cell*, TAIC) analyzovaná vo vzťahu k miere účinku liečby nivolumabom v porovnaní s voľbou skúšajúceho. Táto analýza ukázala, že nie iba expresia PD-L1 v nádorových bunkách, ale aj expresia PD-L1 v TAIC sa javí súvisiacia s prínosom liečby nivolumabom v porovnaní s voľbou skúšajúceho (pozri tabuľka 33). Z dôvodu malého počtu pacientov v podskupinách a prieskumného charakteru analýzy, nemožno z týchto údajov vyvodit' definitívne závery.

Tabuľka 33: Účinnosť pomocou expresie PD-L1 v nádorových bunkách a v TAIC (CA209141)

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

^a OS a PFS boli odhadnuté použitím Kaplanovej-Meierovej metódy.

^b Pomer rizika v každej podskupine odvodený z Coxovho modelu proporcionálnych rizík s liečbou iba ako kovarianciou.

^c Interval spoľahlivosti pre ORR vypočítaný použitím Clopperovej-Pearsonovej metódy.

^d PD-L1+ TAIC v mikroprostredí nádoru boli stanovené kvalitatívne a charakterizované ako “početná”, “stredne početná”, a “zriedkavá” na základe patologických vyhodnotení. Skupiny “početná” a “stredne početná” boli skombinované na skupinu definovanú ako “výdatná”.

Pacienti s nádorom nosohltanu vyhodnoteným skúšajúcim ako primárnym miestom boli testovaní na HPV (stanovenie pomocou p16 imunohistochemie [IHC]). Prínos OS sa pozoroval bez ohľadu na stav HPV (HPV-pozitívny: HR = 0,63; 95 % CI: 0,38; 1,04, HPV-negatívny: HR = 0,64; 95 % CI: 0,40; 1,03 a HPV-neznámy: HR = 0,78; 95 % CI: 0,55; 1,10).

Výsledky hlásené pacientom (*patient-reported outcomes*, PRO) sa hodnotili použitím EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 a 3-úrovňovým EQ-5D. Po 15 týždňoch následného sledovania pacienti liečení nivolumabom vykazovali stabilné PRO, zatiaľ čo tí, ktorí sa liečili pridelenou voľbou skúšajúcim vykazovali signifikantný pokles vo fungovaní (napr. fyzickom, funkčnom, spoločenskom) a v zdravotnom stave ako aj zvýšenú symptomatológiu (napr. únavu, dýchavičnosť, stratu chuti do jedla, bolesť, problémy so zmyslami, problémy so sociálnymi kontaktmi). Údaje PRO sa majú interpretovať v kontexte dizajnu otvorenej štúdie, a preto sa majú zohľadniť s opatrnosťou.

Uroteliálny karcinóm

Liečba pokročilého uroteliálneho karcinómu

Otvorená štúdia fázy 2 (CA209275)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg ako jedinej látky na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom sa hodnotili v multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 2 s jednou skupinou (CA209275).

Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší), ktorí mali progresiu ochorenia počas alebo po chemoterapii obsahujúcej platínu pri liečbe pokročilého alebo metastatického ochorenia alebo mali progresiu ochorenia v priebehu 12 mesiacov pri neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe chemoterapiou obsahujúcou platínu. Pacienti mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu alebo leptomeningeálnymi metastázami, s aktívnym autoimunitným ochorením alebo s medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vyradení. Pacienti, ktorí dostali viac ako 2 predchádzajúce línie chemoterapie s metastázami v pečeni boli vylúčení.

Celkovo 270 pacientov, ktorí dostali intravenózne podávaný nivolumab v dávke 3 mg/kg počas 60 minút každé 2 týždne s minimálnym následným sledovaním 8,3 mesiaca, bolo hodnotených z hľadiska účinnosti. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Prvé hodnotenia nádorov sa vykonali 8 týždňov po začatí liečby a potom pokračovali každých 8 týždňov až do 48. týždňa, potom každých 12 týždňov do progresie ochorenia alebo do ukončenia liečby, podľa toho čo sa vyskylo neskôr. V hodnoteniach nádorov sa pokračovalo po ukončení liečby u pacientov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako progresia. Liečba po úvodnom vyhodnotení skúšajúcim pomocou RECIST, verzia 1.1-definovanej progresie bola povolená, ak mal pacient klinický prínos, nemal rýchlu progresiu ochorenia a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom bolo ORR podľa stanovenia BICR. Dodatočné merania účinnosti zahŕňali trvanie odpovede, PFS a OS.

Medián veku bol 66 rokov (rozsah: 38 až 90), 55 % s vekom ≥ 65 rokov a 14 % s vekom ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (86 %) a muži (78 %). Východiskový výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (54 %) alebo 1 (46 %).

Tabuľka 34: Výsledky účinnosti (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Potvrdená objektívna odpoveď	54 (20,0 %)
(95 % CI)	(15,4; 25,3)
Kompletná odpoveď (CR)	8 (3,0 %)
Parciálna odpoveď (PR)	46 (17,0 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	60 (22,2 %)
Medián trvania odpovede^b	
Mesiace (rozsah)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Medián času do odpovede	
Mesiace (rozsah)	1,9 (1,6; 7,2)
Prežívanie bez progresie	
Udalosti (%)	216 (80)
Medián (95 % CI) mesiace	2,0 (1,9; 2,6)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	26,1 (20,9; 31,5)
Celkové prežívanie^c	
Udalosti (%)	154 (57)
Medián (95 % CI) mesiace	8,6 (6,05; 11,27)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	41,0 (34,8; 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
	Hladina expresie PD-L1 v nádore	
	< 1 %	≥ 1 %
Potvrdená objektívna odpoveď (95 % CI)	16 % (10,3; 22,7) n = 146	25 % (17,7; 33,6) n = 124
Medián trvania odpovede Mesiace (rozsah)	10,4 (3,7; 12,0 ^a)	Nedosaiahnutý (1,9 ^b ; 12,0 ^b)
Prežívanie bez progresie		
Medián (95 % CI) mesiace	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Celkové prežívanie		
Medián (95 % CI) mesiace	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

“+” označuje cenzurované sledovanie.

^a medián následného sledovania 11,5 mesiaca.

^b Údaje nestabilné z dôvodu obmedzeného trvania odpovede.

^c zahŕňa 4 úmrtia súvisiace s liečivom: 1 pneumonitída, 1 akútne respiračné zlyhanie, 1 respiračné zlyhanie a 1 kardiovaskulárne zlyhanie.

NE: nestanoviteľné

Výsledky z post-hoc analýzy, prieskumnej analýzy naznačujú, že u pacientov s nízkou (napr. < 1 %) až žiadnou expresiou PD-L1 v nádore, inými charakteristikami pacienta (napr. metastázy v pečeni, viscerálne metastázy, východisková hladina hemoglobínu < 10 g/dl a výkonnostný stav podľa ECOG = 1), môžu prispievať ku klinickému výsledku.

Otvorená štúdia fázy 1/2 (CA209032)

CA209032 bola otvorená multikohortová štúdia fázy 1/2, ktorá obsahovala kohortu 78 pacientov (vrátane 18 jedincov, ktorí dostali plánovanú skríženú liečbu nivolumabom 3 mg/kg plus ipilimumabom v dávke 1 mg/kg v kombinácii) s podobnými kritériami na zaradenie ako štúdia CA209275, liečených nivolumabom monoterapiou v dávke 3 mg/kg na liečbu uroteliálneho karcinómu. Pri minimálnom následom sledovaní 9 mesiacov bolo potvrdené ORR vyhodnotených skúšajúcim 24,4 % (95 % CI: 15,3; 35,4). Medián trvania odpovede sa nedosiahol (rozsah: 4,4-16,6⁺ mesiaca). Medián OS bol 9,7 mesiaca (95 % CI: 7,26; 16,16) a odhadované pomery OS boli 69,2 % (CI: 57,7; 78,2) po 6 mesiacoch a 45,6 % (CI: 34,2; 56,3) po 12 mesiacoch.

Adjuvantná liečba uroteliálneho karcinómu

Randomizovaná štúdia fázy 3 adjuvantnej liečby nivolumabom oproti placebo (CA209274)

Bezpečnosť a účinnosť monoterapie nivolumabom v adjuvantnej liečbe uroteliálneho karcinómu sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdii fázy 3 (CA209274). Do štúdie boli zaradení pacienti (18-roční alebo starší), ktorí podstúpili radikálnu resekciu svalovinu infiltrujúceho uroteliálneho karcinómu (MIUC) s pôvodom v močovom mechúre alebo horných močových cestách (renálna panvička alebo močovod) a majú vysoké riziko recidívy. Kritériá patologickej klasifikácie stagingu MIUC, ktoré definujú pacientov s vysokým rizikom, boli pre dospelých pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú chemoterapiu cisplatinou ypT2-ypT4a alebo ypN⁺ a pre dospelých pacientov, ktorí nedostávali neoadjuvantnú chemoterapiu cisplatinou a neboli vhodní alebo odmietli adjuvantnú chemoterapiu cisplatinou pT3-pT4a alebo pN⁺. V štúdii boli zaradení pacienti bez ohľadu na ich stav PD-L1, ktorí mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 (u pacientov nevhodných na neoadjuvantnú chemoterapiu cisplatinou bola povolená hodnota ECOG PS 2). Expresia PD L1 v nádorových bunkách sa stanovila pomocou testu PD L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienti, ktorí mali aktívne, známe autoimunitné ochorenie alebo podozrenie na

autoimunitné ochorenie, pacienti, ktorí sa liečili akoukoľvek chemoterapiou, rádioterapiou, biologickými liekmi na liečbu nádoru, intravezikálnou liečbou alebo liečbou v klinickom skúšaní v priebehu 28 dní od prvého podania skúšanej liečby boli zo štúdie vylúčení.

Celkovo bolo randomizovaných 709 pacientov buď na podávanie nivolumabu v dávke 240 mg (n = 353) každé 2 týždne alebo na placebo (n = 356) každé 2 týždne až do recidívy alebo neprijateľnej toxicity počas maximálnej dĺžky trvania liečby 1 rok. Z nich 282 pacientov malo expresiu PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$; 140 v skupine nivolumabom a 142 v skupine placebo. Randomizácia sa stratifikovala pomocou patologického stavu uzlín (N+ oproti N0/x s < 10 odstránenými uzlinami oproti N0 s ≥ 10 odstránenými uzlinami), expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ($\geq 1\%$ oproti $< 1\%$ /neurčité) a použitím neoadjuvantnej chemoterapie cisplatinou. Zobrazovacie vyšetrenia nádorov sa vykonávali každých 12 týždňov od dátumu prvej dávky do 96. týždňa, potom každých 16 týždňov od 96. týždňa do 160. týždňa, potom každých 24 týždňov až do recidívy mimo uroteliálneho traktu alebo do ukončenia liečby (podľa toho, čo nastalo neskôr) maximálne do 5 rokov. Meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli prežívanie bez ochorenia (*disease-free survival*, DFS) u všetkých randomizovaných pacientov a DFS u randomizovaných pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$. DFS bolo definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej dokumentovanej recidívy hodnotenej skúšajúcim (v lokálne uroteliálnom trakte, mimo lokálneho uroteliálneho traktu alebo vzdialená recidíva) alebo smrťou (z akejkoľvek príčiny), podľa toho, čo nastalo skôr. Merané sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS).

Východiskové charakteristiky medzi liečenými skupinami boli celkovo vyvážené. U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ bol medián veku 66 rokov (rozsah: 34-92 rokov), 76 % bolo mužov a 76 % bolo belochov. Osemdesiatdva percent malo svalový invazívny uroteliálny karcinóm (*muscle invasive bladder cancer*, MIBC), 18 % malo uroteliálny karcinóm horného traktu (*upper tract urothelial carcinoma*, UTUC) (renálna panvička a močovod), 42 % pacientov dostalo predtým cisplatinu v neoadjuvantnom režime, 45 % pacientov malo N+ po radikálnej resekcii, pacienti mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 (61 %), 1 (37 %) alebo 2 (2 %) a 7 % pacientov malo hemoglobín < 10 g/dl.

U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (minimálne následné sledovanie 6,3 mesiacov a medián sledovania 22,1 mesiacov v skupine s nivolumabom) sa v primárnej vopred špecifikovanej predbežnej analýze štúdie preukázalo štatisticky významné zlepšenie DFS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s placebo. Medián DFS stanovený skúšajúcim sa nedosiahol (95 % CI: 21,19; N.R.) pri nivolumabe oproti 8,41 mesiacov (95 % CI: 5,59; 21,19) pri placebe, HR 0,55 (98,72 % CI: 0,35; 0,85), p-hodnota = 0,0005. Primárna analýza DFS zahŕňala cenzúru pre novú protinádorovú liečbu. Výsledky DFS s cenzúrou alebo bez nej pre novú protinádorovú liečbu boli zhodné.

U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (minimálne následné sledovanie 11,4 mesiacov a medián sledovania 25,5 mesiacov v skupine s nivolumabom) sa v aktualizovanej deskriptívnej analýze DFS potvrdilo zlepšenie DFS. Výsledky účinnosti z tejto deskriptívnej aktualizovanej analýzy sú uvedené v tabuľke 35 a na obrázku 22.

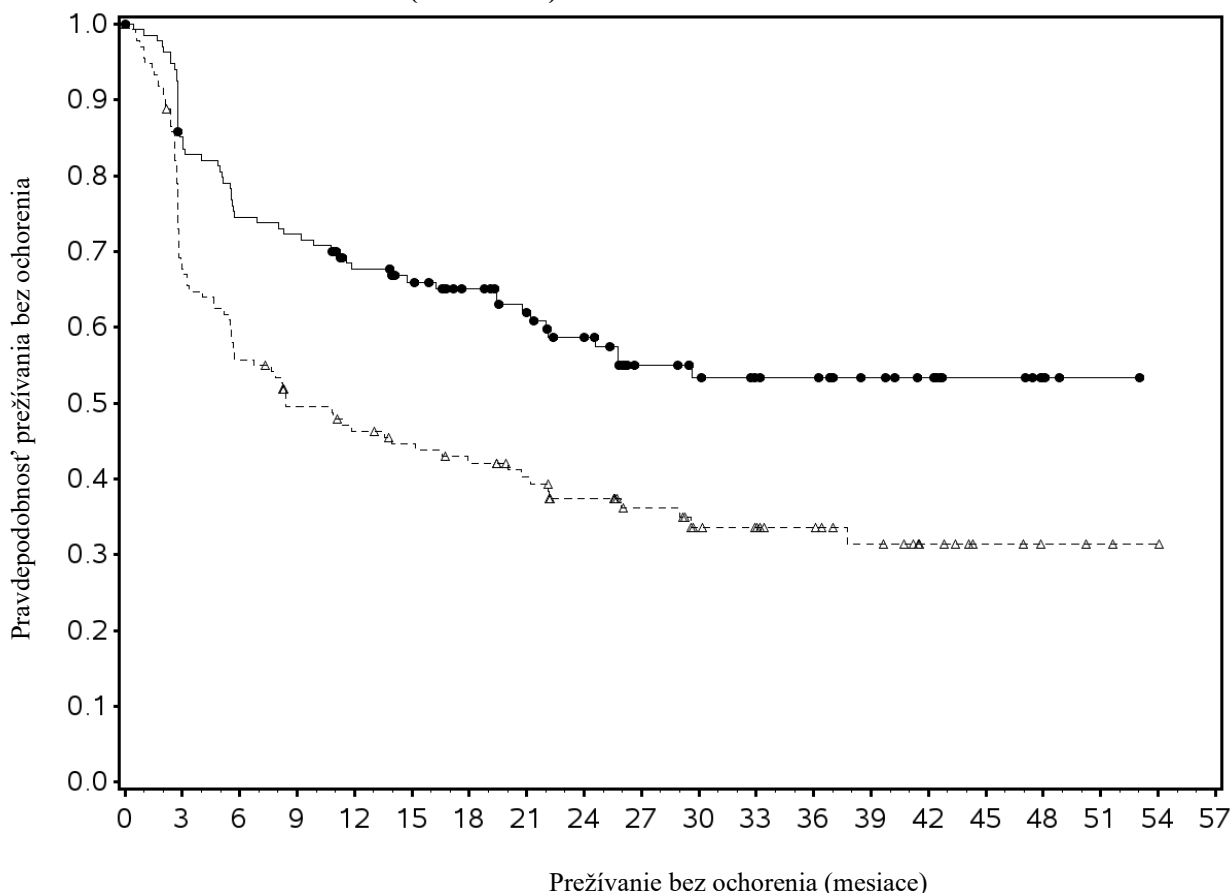
Tabuľka 35: Výsledky účinnosti u pacientov DP-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (CA209274)

	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Prežívanie bez ochorenia	Minimálne následné sledovanie 11,4 mesiacov	
Udalosti (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Pomer rizika (95 % CI) ^a	0,53 (0,38, 0,75)	
Medián (95 % CI) (mesiace) ^b	N.R. (22,11; N.E.)	8,41(5,59; 20,04)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Výskyt (95 % CI) po 24 mesiacoch	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

N.R. Nedosiahnuté, N.E. Neodhadnuté.

^a Stratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizika. Pomer rizika je nivolumab ku placebo.
^b Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

Obrázok 22: Kaplanove-Meierove krivky DFS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$ (CA209274)



Počet jedincov s rizikom

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

---△--- Placebo (udalosti: 85/142), medián a 95 % CI: 8,41 (5,59; 20,04)
 —■— Nivolumab (udalosti: 56/140), medián a 95 % CI: N.A. (22,11; N.A.)

Minimálne následné sledovanie 11,4 mesiacov

U pacientov s predchádzajúcou liečbou cisplatinou v neoadjuvantnom režime sa vykonali exploratívne vopred špecifikované deskriptívne analýzy podskupiny.

V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$, ktorí predtým dostali cisplatinu v neoadjuvantnom režime ($n = 118$), bol DFS HR 0,37 (95 % CI: 0,22; 0,64) s nedosiahnutým mediánom DFS v skupine s nivolumabom a 8,41 mesiacov v skupine s placeoom.

V podskupine pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách $\geq 1\%$, ktorí predtým nedostávali cisplatinu v neoadjuvantnom režime ($n = 164$), bol DFS HR 0,69 (95 % CI: 0,44; 1,08) s mediánom DFS 29,67 mesiacov v skupine s nivolumabom a 11,37 mesiacov v skupine s placeoom.

Kolorektálny karcinóm s dMMR alebo s MSI-H

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 3 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg na liečbu metastatického CRC s dMMR alebo s MSI-H sa hodnotili v multicentrickej, otvorenej, štúdií fázy 2 s jednou skupinou (CA209142).

Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s lokálne vyšetreným stavom dMMR alebo MSI-H, ktorí mali progresiu ochorenia počas, po predchádzajúcej liečbe fluórpyrimidínom

a oxaliplatinou alebo irinotekánom alebo boli na ňu intolerantní. Pacienti, ktorí mali ich poslednú predchádzajúcu liečbu v adjuvantnom režime, museli mať progresiu ochorenia počas liečby alebo v priebehu 6 mesiacov po ukončení adjuvantnej chemoterapie. Pacienti mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1 a boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore. Pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu, aktívnym autoimunitným ochorením alebo medicínskymi stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vyradení.

Celkovo 119 pacientov bolo liečených nivolumabom v dávke 3 mg/kg, ktorý sa podával intravenózne počas 60 minút v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg, ktorý sa podával intravenózne počas 90 minút každé 3 týždne v 4 dávkach, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne. Liečba pokračovala dovtedy, kým sa pozoroval klinický prínos alebo kým bola liečba tolerovaná. Hodnotenia nádoru podľa RECIST verzia 1.1 sa vykonali každých 6 týždňov počas prvých 24 týždňov a potom každých 12 týždňov. Meraným primárnym koncovým ukazovateľom bolo ORR podľa hodnotenia skúšajúceho. Meranými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli ORR a miera kontroly ochorenia podľa stanovenia BICR. Analýza ORR zahŕňala trvanie odpovede a čas do odpovede. Predbežné merané koncové ukazovatele zahŕňali PFS a OS.

Medián veku bol 58 rokov (rozsah: 21-88) s 32 % vo veku \geq 65 rokov a 9 % vo veku \geq 75 rokov, 59 % bolo mužov a 92 % bolo belochov. Východiskový výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (45 %) alebo 1 (55 %), 25 % pacientov malo mutácie BRAF, 37 % malo mutácie KRAS a u 12 % neboli známe. Zo 119 liečených pacientov sa 109 predtým dostávalo chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu v metastatickom stave a 9 v adjuvantnom stave. Pred zaradením do štúdie zo 119 liečených pacientov dostalo 118 (99 %) fluóruracil, 111 (93 %) dostalo oxaliplatinu, 87 (73 %) dostalo irinotekán ako súčasť predchádzajúcich terapií; 82 (69 %) predtým dostalo fluórpyrimidín, oxaliplatinu a irinotekán. Dvadsaťtri percent dostalo 1, 36 % dostalo 2, 24 % dostalo 3 a 16 % dostávalo 4 alebo viac predchádzajúcich terapií a 29 % pacientov dostalo inhibítor EGFR.

Výsledky účinnosti (minimálne následné sledovanie 46,9 mesiaca; medián následných sledovaní 51,1 mesiaca) sú uvedené v tabuľke 36.

Tabuľka 36: Výsledky účinnosti (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Potvrdená objektívna odpoveď, n (%)	77 (64,7)
(95 % CI)	(55,4; 73,2)
Kompletná odpoveď (CR), n (%)	15 (12,6)
Parciálna odpoveď (PR), n (%)	62 (52,1)
Stabilné ochorenie (SD), n (%)	25 (21,0)
Trvanie odpovede	
Medián (rozsah) mesiace	NR (1,4; 58,0+)
Medián času do odpovede	
Mesiace (rozsah)	2,8 (1,1; 37,1)

* podľa hodnotenia skúšajúceho
 “+” označuje cenzurované sledovanie.
 NR = nedosiahnuté

Podľa hodnotenia BICR bola ORR 61,3 % (95 % CI: 52,0; 70,1), vrátane miery CR 20,2 % (95 % CI: 13,4; 28,5), miery PR 41,2 % (95 % CI: 32,2; 50,6) a stabilné ochorenie sa zaznamenalo u 22,7 %. Hodnotenia BICR boli spravidla zhodné s hodnotením skúšajúceho. Potvrdené odpovede sa pozorovali bez ohľadu na stav mutácie BRAF alebo KRAS a hladín expresie PD L1 v nádore.

Zo 119 pacientov malo 11 (9,2 %) pacientov \geq 75 rokov. ORR hodnotená skúšajúcim u pacientov \geq 75 rokov bola 45,5 % (95 % CI: 16,7; 76,6).

Randomizovaná štúdia fázy 3 monoterapie nivolumabom u predtým liečených pacientov (ONO-4538-24/CA209473)

Bezpečnosť a účinnosť monoterapie nivolumabu v dávke 240 mg na liečbu neresekovateľného pokročilého, rekurentného alebo metastatického karcinómu ezofageálnych skvamóznych buniek (OSCC) sa hodnotili v randomizovanej aktívne kontrolovanej otvorenej štúdii fázy 3 (ONO-4538-24/CA209473). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (20-roční alebo starší), ktorí boli refrakterní alebo netolerovali minimálne jeden kombinovaný režim založený na fluoropyrimidíne a platine a pacienti boli zaradení bez ohľadu na úroveň expresie PD-L1 v nádore. Pacienti, ktorí boli refrakterní alebo netolerovali liečbu taxánom, mali metastázy v mozgu, ktoré boli symptomatické alebo si vyžadovali terapiu, mali aktívne autoimunitné ochorenie, medicínske stavy vyžadujúce si systémovú imunosupresiu a pacienti s evidentnou inváziou nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti ezofágu (napr. aorta alebo dýchací trakt), boli zo štúdie vylúčení.

Celkovo bolo v pomere 1:1 randomizovaných 419 pacientov buď na podávanie nivolumabu v dávke 240 mg podávaného intravenózne počas 30 minút každé 2 týždne (n = 210) alebo podľa voľby skúšajúceho na podávanie chemoterapie s taxánom: buď docetaxel (n = 65) 75 mg/m² intravenózne každé 3 týždne alebo paklitaxel (n = 144) 100 mg/m² intravenózne jedenkrát týždenne počas 6 týždňov, po ktorých nasledoval 1 týždeň bez liečby. Randomizácia bola stratifikovaná pomocou lokalizácie (Japonsko oproti zvyšku sveta), počtu orgánov s metastázami (≤ 1 oproti ≥ 2) a expresie PD-L1 v nádore (≥ 1 % oproti < 1 % alebo neurčený). Liečba pokračovala do progresie ochorenia, čo hodnotil skúšajúci pomocou RECIST verzie 1.1, alebo do neakceptovateľnej toxicity. Hodnotenia nádorov sa vykonali každých 6 týždňov počas 1. roka a potom každých 12 týždňov. Liečba po úvodnej progresii vyhodnotenej skúšajúcim bola povolená u pacientov, ktorí dostávali nivolumab a nemali rýchlu progresiu, s prínosom vyhodnoteným skúšajúcim, s toleranciou k liečbe, so stabilným výkonnostným stavom a u tých, u ktorých liečba po progresii nemohla oddialiť nevyhnutný zákrok na zabránenie vzniku závažných komplikácií spojených s progresiou ochorenia (napr. metastázy v mozgu). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Merané kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti hodnotené skúšajúcim boli ORR a PFS. Ďalej sa vykonali analýzy vopred špecifikovanej podskupiny na hodnotenie účinnosti expresie PD-L1 v nádore v preddefinovanej hladine 1 %. Expresia PD-L1 v nádore sa stanovila pomocou metódy PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi dvoma skupinami. Medián veku bol 65 rokov (rozsah: 33-87), 53 % bolo vo veku ≥ 65 rokov, 10 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, 87 % bolo mužov, 96 % bolo Ázijcov a 4 % boli belosi. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (50 %) alebo 1 (50 %).

S minimálnym následným sledovaním 17,6 mesiaca sa v štúdii preukázalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s voľbou chemoterapie s taxánom skúšajúcim. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 37 a na obrázku 23.

Vyšší podiel pacientov s úmrtím sa zistil počas prvého 2,5 mesiaca v skupine s nivolumabom (32/210, 15,2 %) v porovnaní so skupinou s chemoterapiou (15/209, 7,2 %). Žiadny špecifický faktor (faktory) spojené so skorými úmrtiami nebolo možné identifikovať.

Tabuľka 37: Výsledky účinnosti (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	voľba skúšajúceho (n = 209)
Celkové prežívanie^a		
Udalosti	160 (76 %)	173 (83 %)
Pomer rizika (95 % CI) ^b		0,77 (0,62; 0,96)
p-hodnota ^c		0,0189
Medián (95 % CI) (mesiace)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)

	nivolumab (n = 210)	voľba skúšajúceho (n = 209)
Miera objektívnej odpovede^{d,e}	33 (19,3 %)	34 (21,5 %)
(95% CI)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Kompletná odpoveď	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)
Parciálna odpoveď	32 (18,7 %)	32 (20,3 %)
Stabilizované ochorenie	31 (18,1 %)	65 (41,1 %)
Medián trvania odpovede (95 % CI) (mesiace)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Prežívanie bez progresie^a		
Udalosti	187 (89 %)	176 (84 %)
Medián (95 % CI) (mesiace)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Pomer rizika (95 % CI) ^b		1,1 (0,9; 1,3)

^a Na základe analýzy ITT.

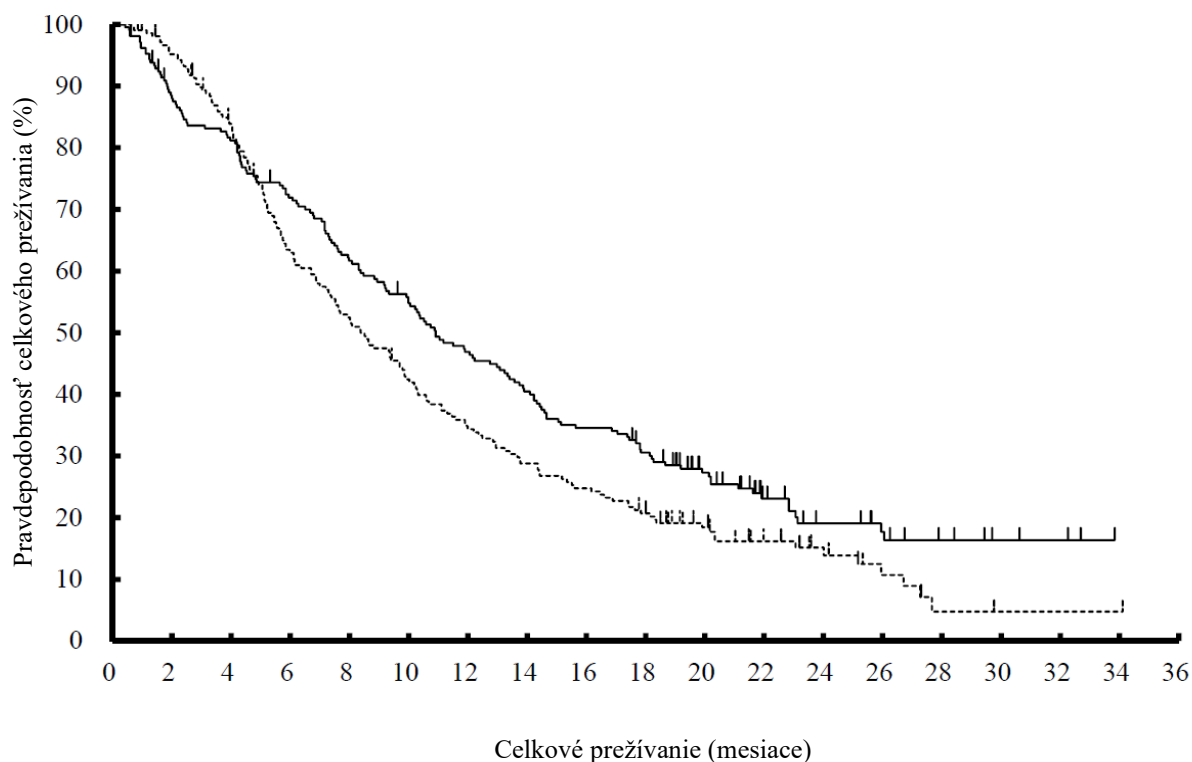
^b Na základe modelu stratifikovaných proporcionálnych rizík.

^c Na základe stratifikovaného log-rank testu.

^d Na základe analýzy hodnotiteľnej skupiny odpovedí (*Response Evaluable Set, RES*), n = 171 v skupine s nivolumabom a n = 158 v skupine s voľbou skúšajúceho.

^e Nevýznamné, p-hodnota 0,6323.

Obrázok 23: Kaplanove-Meierove krivky OS (ONO-4538-24/CA209473)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab

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

Voľba skúšajúceho

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

———— Nivolumab - - - - - Voľba skúšajúceho

Zo 419 pacientov malo 48 % expresiu PD-L1 v nádore ≥ 1 %. Zvyšných 52 % pacientov malo expresiu PD-L1 v nádore < 1 %. V podskupine pozitívnej na PD-L1 v nádore bola miera rizika (*hazard ratio, HR*) pre OS 0,69 (95 % CI: 0,51; 0,94) s mediánom prežívania 10,9 mesiaca v skupine s nivolumabom a 8,1 mesiaca v skupine s voľbou chemoterapie s taxánom skúšajúcim. OSCC

podskupina negatívna na PD-L1 v nádore mala HR pre OS 0,84 (95 % CI: 0,62; 1,14) s mediánom prežívania 10,9 mesiaca v skupine s nivolumabom a 9,3 mesiaca v skupine s chemoterapiou.

Randomizovaná štúdia fázy 3 s nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii a s nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii ako prvej línie liečby (CA209648)

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom a nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou sa hodnotili v randomizovanej aktívne kontrolovanej, otvorenej štúdii (CA209648). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (18-roční alebo starší) s predtým neliečeným neresekovateľným pokročilým, rekurentným alebo metastatickým OSCC. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádore a expresia PD-L1 v nádorových bunkách sa stanovila pomocou testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Požadovalo sa, aby mali pacienti karcinómom skvamózných buniek alebo karcinómom adenoskvamózných buniek pažeráka, ktorí nie je vhodný na chemoradiáciu a/alebo chirurgický výkon. Predchádzajúca adjuvantná, neoadjuvantná alebo definitívna chemoterapia, rádioterapia alebo chemorádioterapia boli povolené, ak boli podané ako súčasť zámerného liečebného režimu pred zaradením do štúdie. Pacienti, ktorí mali východiskové skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , mali metastázy v mozgu, ktoré boli symptomatické, mali aktívne autoimunitné ochorenie, užívali systémové kortikosteroidy alebo imunosupresíva alebo pacienti s vysokým rizikom krvácania alebo fistuly v dôsledku zjavnej invázie nádoru do orgánov lokalizovaných v blízkosti nádoru pažeráka, boli zo štúdie vylúčení. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádorových bunkách (≥ 1 % oproti < 1 % alebo neurčená), regiónu (východná Ázia oproti zvyšku Ázie oproti zvyšku sveta), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1) a počtu orgánov s metastázami (≤ 1 oproti ≥ 2).

Celkovo bolo randomizovaných 970 pacientov buď na podávanie nivolumabu v kombinácii s ipilimumabom (n = 325), nivolumabu v kombinácii s chemoterapiou (n = 321) alebo chemoterapie (n = 324). Z nich 473 pacientov malo expresiu PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %, 158 v skupine nivolumab plus ipilimumab, 158 v skupine nivolumab plus chemoterapia a 157 v skupine s chemoterapiou. Pacienti v skupine nivolumab plus ipilimumab dostávali nivolumab v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg každých 6 týždňov a pacienti v skupine nivolumab plus chemoterapia dostávali nivolumab v dávke 240 mg každé 2 týždne na 1. a 15. deň, fluórouracil v dávke 800 mg/m²/deň intravenózne na 1. až 5. deň (počas 5 dní), a cisplatinu v dávke 80 mg/m² intravenózne na 1. deň (v 4-týždňovom cykle). Pacienti v skupine s chemoterapiou dostávali fluórouracil v dávke 800 mg/m²/deň intravenózne v 1. až 5. deň (počas 5 dní) a cisplatinu v dávke 80 mg/m² intravenózne v 1. deň (v 4-týždňovom cykle). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo až do 24 mesiacov. Pacienti v skupine nivolumab plus ipilimumab, ktorí prerušili kombinovanú liečbu z dôvodu nežiaducej reakcie pripísanej ipilimumabu mali povolené pokračovať v liečbe nivolumabom ako jedinej látky. Pacientom v skupine nivolumab plus chemoterapia, u ktorých bola prerušená liečba buď fluórouracilom a/alebo cisplatinou, bolo povolené pokračovať v liečbe inými zložkami liečebného režimu.

Východiskové charakteristiky medzi liečebnými skupinami boli celkovo vyvážené. U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 % bol medián veku 63 rokov (rozsah: 26-85), 8,2 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, 81,8 % boli muži, 73,1 % boli Aziati a 23,3 % bolo belochov. Pacienti mali histologicky potvrdený karcinómom skvamózných buniek (98,9 %) alebo karcinóm adenoskvamózných buniek (1,1 %) v pažeráku. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (45,2 %) alebo 1 (54,8 %).

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom oproti chemoterapii

Meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti boli PFS (podľa BICR) a OS hodnotené u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %. Sekundárne koncové ukazovatele podľa vopred špecifikovaného hierarchického testovania zahŕňali u všetkých randomizovaných pacientov OS, PFS (podľa BICR) a ORR (podľa BICR). Hodnotenie nádorov podľa RECIST v1.1 sa vykonalo každých 6 týždňov až do 48. týždňa vrátane, potom pokračovalo každých 12 týždňov.

V primárnej vopred špecifikovanej analýze s minimálnym sledovaním 13,1 mesiacov sa v štúdii preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách ≥ 1 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 38.

Tabuľka 38: Výsledky účinnosti u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 \geq 1 % (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	chemoterapia^a (n = 157)
Celkové prežítvanie		
Udalosti	106 (67,1 %)	121 (77,1 %)
Pomer rizika (98,6 % CI) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
p-hodnota ^c		0,0010
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Prežítvanie bez progresie^e		
Udalosti	123 (77,8 %)	100 (63,7 %)
Pomer rizika (98,6 % CI) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
p-hodnota ^c		0,8958
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Miera objektívnej odozvy, n (%)^e		
(95 % CI)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletná odpoveď	28 (17,7)	8 (5,1)
Parciálna odpoveď	28 (17,7)	23 (14,6)
Trvanie odpovede^e		
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Výskyt	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluórouracil a cisplatina.

^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^c Na základe stratifikovaného 2-stranného log-rank testu.

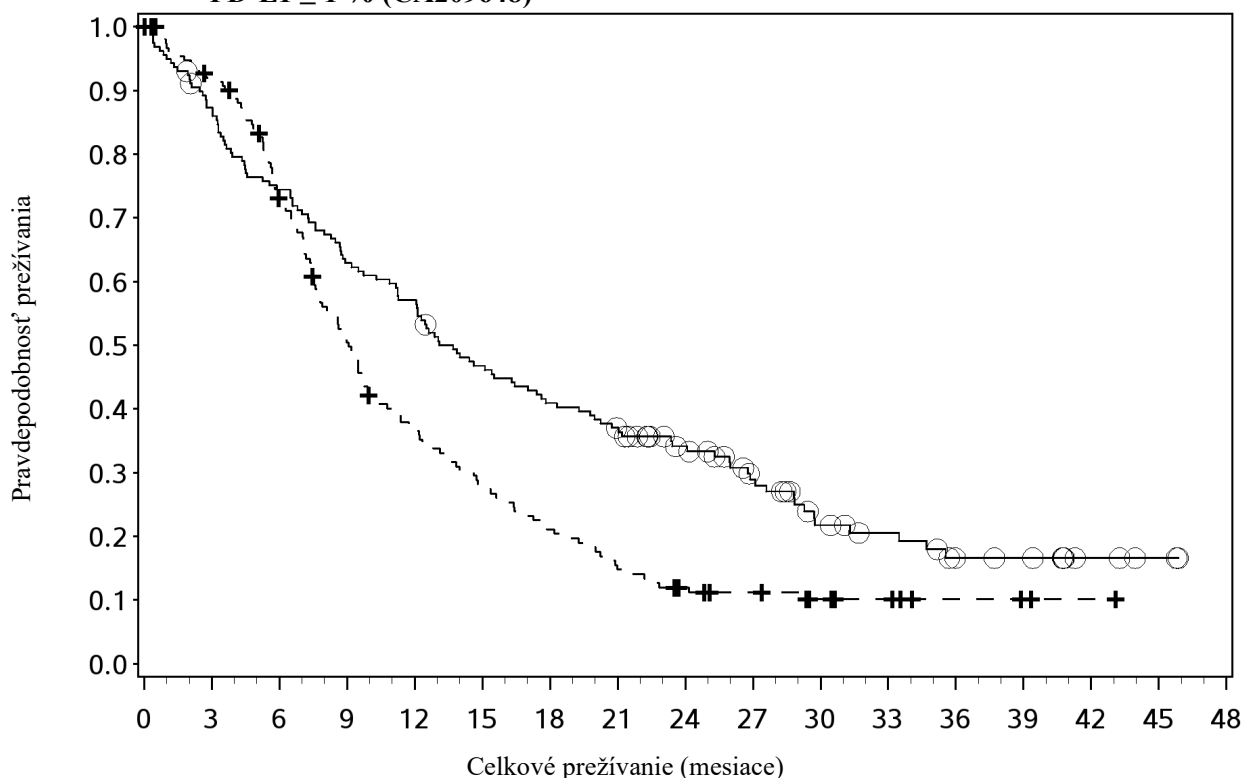
^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

^e Hodnotené pomocou BICR.

Pri aktualizovanej deskriptívnej analýze s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov boli zlepšenia OS v súlade s primárnou analýzou. Medián OS bol 13,70 mesiacov (95 % CI: 11,24; 17,02) pre nivolumab plus ipilimumab oproti 9,07 mesiacov (95 % CI: 7,69; 9,95) pre chemoterapiu (HR = 0,63; 95 % CI: 0,49; 0,82). Medián PFS bol 4,04 mesiacov (95 % CI: 2,40; 4,93) pre nivolumab plus ipilimumab oproti 4,44 mesiacov (95 % CI: 2,89; 5,82) pre chemoterapiu (HR = 1,02; 95 % CI: 0,77; 1,34). ORR bol 35,4 % (95 % CI: 28,0; 43,4) pre nivolumab plus ipilimumab oproti 19,7 % (95 % CI: 13,8; 26,8) pre chemoterapiu.

Kaplanove-Meierove krivky pre OS s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov sú uvedené na obrázku 24.

Obrázok 24: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 \geq 1 % (CA209648)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + ipilimumab

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

Chemoterapia

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

—○— Nivolumab + ipilimumab (udalosti: 119/158), medián a 95 % CI: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Chemoterapia (udalosti: 130/157), medián a 95 % CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na základe údajov uzatvorených: 23-augusta-2021, minimálne následné sledovanie 20 mesiacov

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti chemoterapii

U pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách \geq 1 % boli PFS (podľa BICR) a OS meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti. U všetkých randomizovaných pacientov zahŕňali merané sekundárne koncové ukazovatele podľa vopred špecifikovaného hierarchického testovania OS, PFS (podľa BICR) a ORR (podľa BICR). Hodnotenie nádorov podľa RECIST v1.1 sa vykonalo každých 6 týždňov až do 48. týždňa vrátane, potom pokračovalo každých 12 týždňov.

V primárnej vopred špecifikovanej analýze s minimálnym sledovaním 12,9 mesiacov sa v štúdiu preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS a PFS u pacientov s expresiou PD-L1 v nádorových bunkách \geq 1 %. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 39.

Tabuľka 39: Výsledky účinnosti u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 \geq 1% (CA209648)

	nivolumab + chemoterapia (n = 158)	chemoterapia^a (n = 157)
Celkové prežívanie		
Udalosti	98 (62,0 %)	121 (77,1 %)
Pomer rizika (99,5 % CI) ^b		0,54 (0,37; 0,80)
p-hodnota ^c		< 0,0001
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Prežívanie bez progresie^e		
Udalosti	117 (74,1 %)	100 (63,7 %)
Pomer rizika (98,5 % CI) ^b		0,65 (0,46; 0,92)
p-hodnota ^c		0,0023
Medián (95 % CI) (mesiace) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Miera objektívnej odozvy, n (%)^e		
(95 % CI)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Kompletná odpoveď	26 (16,5)	8 (5,1)
Parciálna odpoveď	58 (36,7)	23 (14,6)
Trvanie odpovede^e		
Mediá (95 % CI) (mesiace) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Výskyt	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluórouracil a cisplatina.

^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

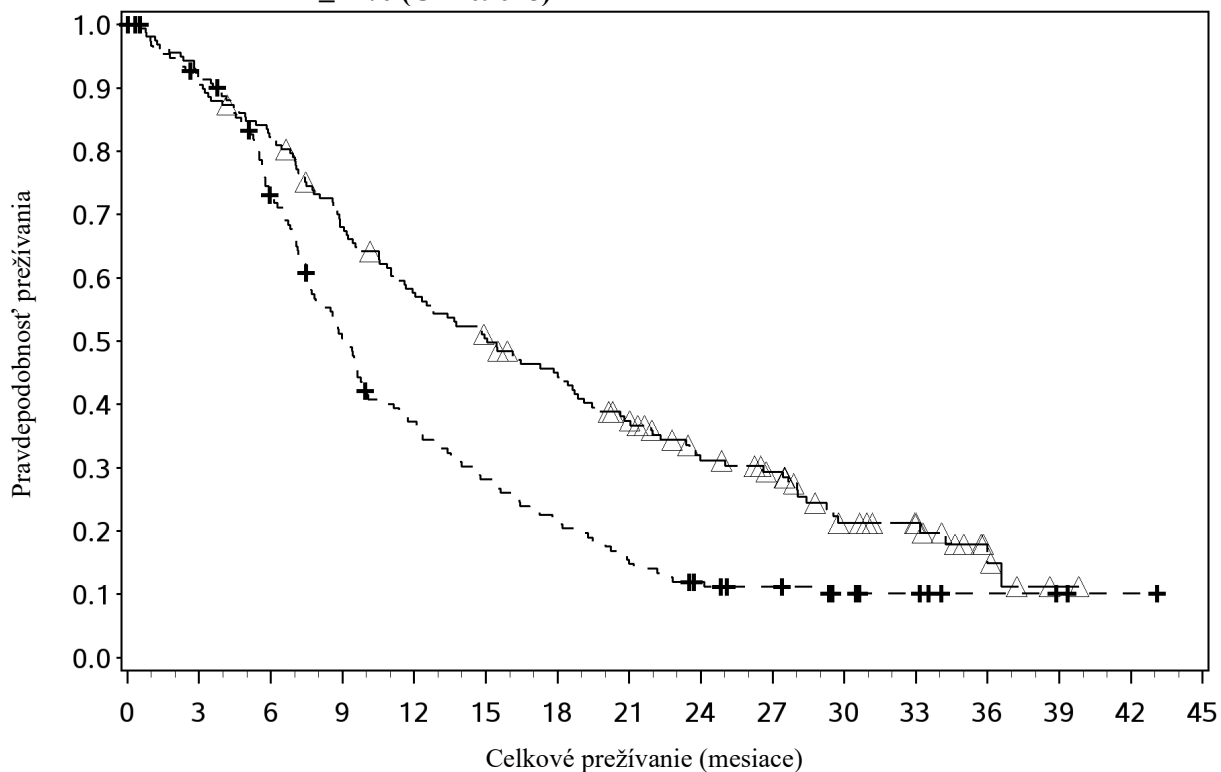
^c Na základe stratifikovaného 2-stranného log-rank testu.

^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

^e Hodnotené pomocou BICR.

Pri aktualizovanej deskriptívnej analýze s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov boli zlepšenia OS v súlade s primárnou analýzou. Medián OS bol 15,05 mesiacov (95 % CI: 11,93; 18,63) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 9,07 mesiacov (95 % CI: 7,69; 10,2) pre chemoterapiu (HR = 0,59; 95 % CI: 0,46; 0,76). Medián PFS bol 6,93 mesiacov (95 % CI: 5,68; 8,35) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 4,44 mesiacov (95 % CI: 2,89; 5,82) pre chemoterapiu (HR = 0,66; 95 % CI: 0,50; 0,87). ORR bol 53,2 % (95 % CI: 45,1; 61,1) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 19,7 % (95 % CI: 13,8; 26,8) pre chemoterapiu. Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS s minimálnym následným sledovaním 20 mesiacov sú uvedené na obrázku 25 a 26.

Obrázok 25: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 \geq 1 % (CA209648)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

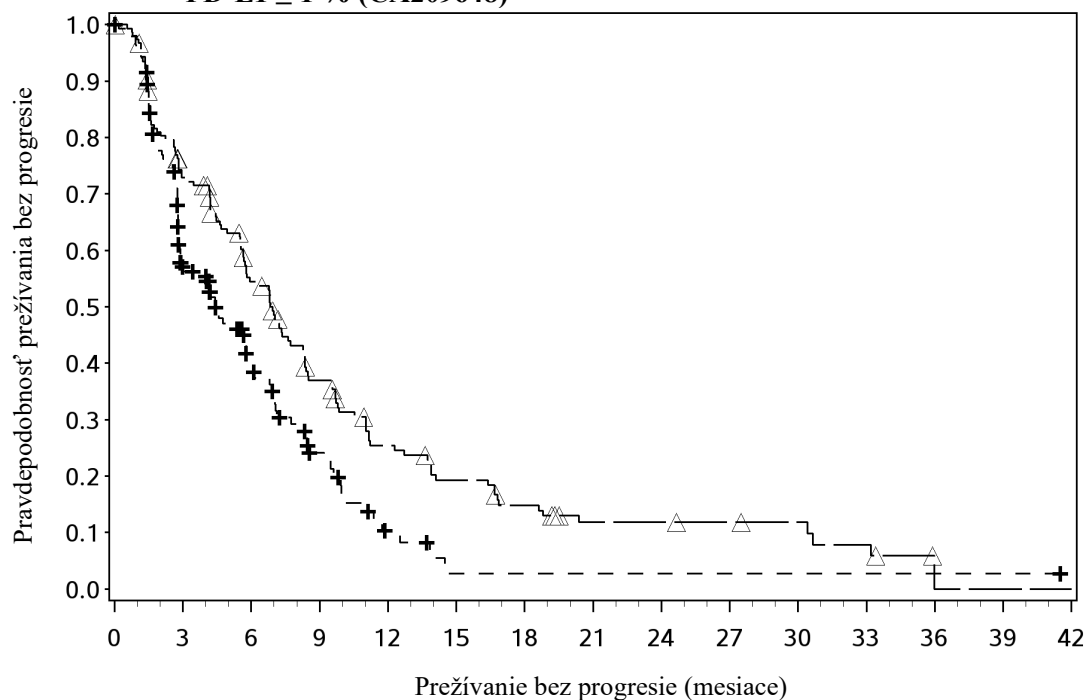
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 118/158), medián a 95 % CI: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Chemoterapia (udalosti: 130/157), medián a 95 % CI: 9,07 (7,69; 10,02)

Na základe údajov uzatvorených: 23-augusta-2021, minimálne následné sledovanie 20 mesiacov

Obrázok 26: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientov s nádorovými bunkami PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Počet jedincov s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

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

---△--- Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 123/158), medián a 95 % CI: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Chemoterapia (udalosti: 101/157), medián a 95 % CI: 4,44 (2,89; 5,82)

Na základe údajov uzatvorených: 23-augusta-2021, minimálne následné sledovanie 20 mesiacov

Adjuvantná liečba karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia

Bezpečnosť a účinnosť monoterapie nivolumabom v adjuvantnej liečbe karcinómu ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdií fázy 3 (CA209577). Štúdia zahŕňala dospelých pacientov, ktorí dostali CRT, po ktorej nasledovala úplná chirurgická resekcia karcinómu v priebehu 16 týždňov pred randomizáciou a ktorí mali reziduálne patologické ochorenie potvrdené skúšajúcim, so štádiom minimálne ypN1 alebo ypT1. Pacienti s východiskovým skóre výkonnostného stavu ≥ 2 , ktorí pred chirurgickým výkonom nedostali súbežnú CRT, s resekovateľným ochorením v štádiu IV, aktívnym autoimunitným ochorením alebo so zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na hladinu expresie PD-L1 v nádore.

Celkovo bolo v pomere 2:1 randomizovaných 794 pacientov buď na podávanie nivolumabu v dávke 240 mg ($n = 532$) alebo placebo ($n = 262$). Pacientom sa nivolumab podával intravenózne počas 30 minút každé 2 týždne počas 16 týždňov, po ktorých nasledovala dávka 480 mg podávaná vo forme infúzie počas 30 minút každé 4 týždne počnúc 17. týždňom. Pacientom sa podávalo placebo počas 30 minút s rovnakým dávkovacím režimom ako nivolumab. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádore ($\geq 1\%$ oproti $< 1\%$ alebo neurčený alebo nehodnotiteľný), patologického stavu lymfatických uzlín (pozitívne \geq ypN1 oproti negatívne ypN0) a histológie (skvamózny oproti adenokarcinómu). Liečba pokračovala až do recidívy ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo až do celkovej dĺžky trvania 1 roka. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez ochorenia (*disease-free survival*, DFS) podľa hodnotenia skúšajúcim, definované ako čas medzi dátumom randomizácie a dátumom prvej recidívy ochorenia (lokálnej, regionálnej alebo vzdialenej od primárneho resekovaného miesta) alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastalo skôr.

Pacienti na liečbe podstúpili vyšetrenie zobrazením na recidívu nádoru každých 12 týždňov počas 2 rokov a minimálne jedno vyšetrenie každých 6 až 12 mesiacov počas 3. až 5. roka.

Východiskové charakteristiky boli celkovo vyvážené medzi oboma skupinami. Medián veku bol 62 rokov (rozsah: 26-86) s 36 % vo veku ≥ 65 rokov a 5 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (82 %) a muži (85 %). Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (58 %) alebo 1 (42 %).

Pri primárnej vopred špecifikovanej predbežnej analýze (následné sledovanie minimálne 6,2 mesiacov a medián 24,4 mesiacov) štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie DFS u pacientov randomizovaných na nivolumab v porovnaní s placebom. Medián DFS stanovený skúšajúcim bol 22,41 mesiacov (95 % CI: 16,62; 34,00) pre nivolumab oproti 11,04 mesiacom (95 % CI: 8,34; 14,32) pre placebo, HR 0,69 (96,4 % CI: 0,56; 0,86), p-hodnota $< 0,0003$. Primárna analýza DFS zahŕňala cenzúru pre novú protinádorovú liečbu. Výsledky pre DFS s cenzúrou alebo bez nej pre novú protinádorovú liečbu boli zhodné. V aktualizovanej deskriptívnej analýze DFS s následným sledovaním minimálne 14 mesiacov a mediánom 32,2 mesiacov potvrdilo zlepšenie DFS. Výsledky účinnosti z tejto deskriptívnej sekundárnej analýzy sú uvedené v tabuľke 40 a na obrázku 27.

Tabuľka 40: Výsledky účinnosti (CA209577)

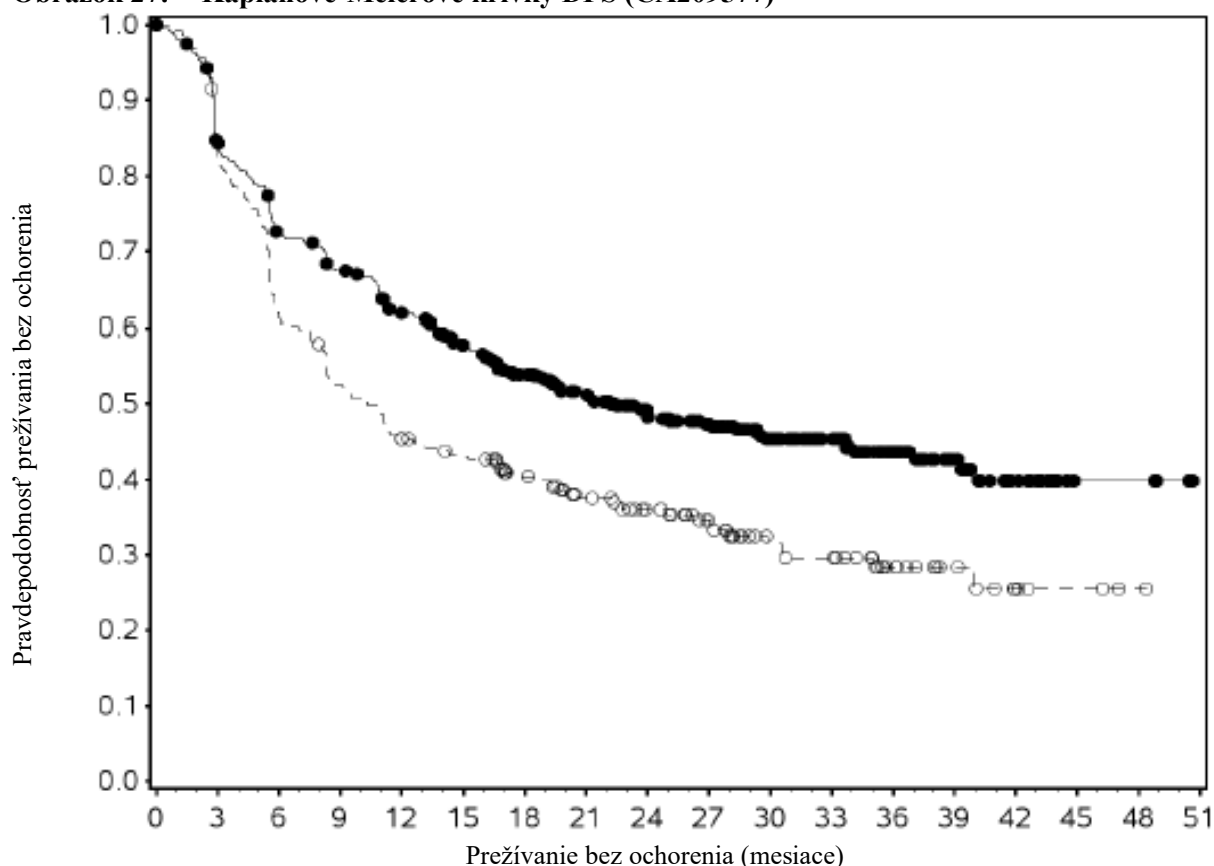
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Prežívanie bez ochorenia^a s následným sledovaním minimálne 14 mesiacov^c		
Udalosti (%)	268 (50)	171(65)
Pomer rizika 95 % CI ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Medián (95 % CI) (mesiace)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Výskyt (95 % CI) po 6 mesiacoch	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Výskyt (95 % CI) po 24 mesiacoch	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Na základe všetkých randomizovaných pacientov.

^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^c Deskriptívna analýza založená na údajoch uzatvorených: 18. februára 2021.

Obrázok 27: Kaplanove-Meierove krivky DFS (CA209577)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

—■— Nivolumab (udalosti: 268/532), medián a 95 % CI: 22,41 (16,95; 33,64)

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

Na základe údajov uzatvorených:18-feb-2021, následné sledovanie minimálne 14 mesiacov

Prínos DFS sa pozoroval bez ohľadu na histológiu a expresiu PD-L1.

Adenokarcinóm žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka

Bezpečnosť a účinnosť nivolumabu v dávke 240 mg každé 2 týždne alebo v dávke 360 mg každé 3 týždne v kombinácii s chemoterapiou (dávka a schéma nivolumabu zvolená v závislosti od použitého režimu chemoterapie, pozri nižšie) sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií 3. fázy(CA209649). Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti (18 rokov alebo starší) s predtým neliečeným pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka, gastroezofageálneho spojenia (GEJ) alebo pažeráka, bez predchádzajúcej systémovej liečby (vrátane inhibítorov HER2) a so skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. Pacienti boli zaradení bez ohľadu na ich stav PD-L1 v nádorových bunkách a expresia PD-L1 v nádorových bunkách sa stanovila pomocou testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Retrospektívne preskórovanie stavu PD-L1 v nádore pacienta pomocou CPS sa vykonalo s použitím vzoriek nádoru zafarbených na PD-L1 použitých na randomizáciu. Pacienti s nádormi so známou pozitivitou na HER2, ktorí mali východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG ≥ 2 , s neliečenými metastázami v centrálnom nervovom systéme alebo ktorí mali aktívne, známe autoimunitné ochorenie alebo podozrenie na autoimunitné ochorenie alebo mali zdravotné stavy vyžadujúce si systémovú imunosupresiu boli zo štúdie vylúčení. Do štúdie bolo zaradených celkovo 643 pacientov so stavom s neurčeným HER2 (40,3 % študovanej populácie). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu PD-L1 v nádorových bunkách (≥ 1 % oproti < 1 %

alebo nezistený), oblasti (Ázia oproti USA oproti zvyšku sveta), výkonnostného stavu podľa ECOG (0 oproti 1) a režimu chemoterapie. Chemoterapia pozostávala z FOLFOXU (fluóruuracil, leukovorín a oxaliplatina) alebo CapeOXU (kapecitabín a oxaliplatina).

Na liečbu nivolumabom v kombinácii s chemoterapiou alebo na chemoterapiu bolo celkovo randomizovaných 1 581 pacientov. Z nich 955 pacientov malo PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 v skupine s nivolumabom plus chemoterapiou a 482 v skupine s chemoterapiou. Pacienti v skupine s nivolumabom plus chemoterapiou dostávali buď nivolumab v dávke 240 mg intravenóznou infúziou počas 30 minút v kombinácii s FOLFOXOM (oxaliplatina dávke 85 mg/m², leukovorín v dávke 400 mg/m² a fluóruuracil v dávke 400 mg/m² intravenózne na 1. deň a fluóruuracil v dávke 1 200 mg/m² intravenózne kontinuálnou infúziou počas 24 hodín denne alebo podľa miestneho štandardu na 1. a 2. deň) každé 2 týždne alebo nivolumab v dávke 360 mg intravenóznou infúziou počas 30 minút v kombinácii s CapeOXOM (oxaliplatina v dávke 130 mg/m² intravenózne na 1. deň a kapecitabín v dávke 1 000 mg/m² perorálne dvakrát denne na 1. až 14. deň) každé 3 týždne. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, neakceptovateľnej toxicity alebo iba pri nivolumabe až do 24 mesiacov. U pacientov, ktorí dostávali nivolumab plus chemoterapiu a u ktorých bola chemoterapia prerušená, bolo povolené podávať monoterapiu nivolumabom v dávke 240 mg každé 2 týždne, 360 mg každé 3 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne až do 24 mesiacov po začatí liečby. Hodnotenia nádorov sa vykonali každých 6 týždňov a až do 48. týždňa vrátane, potom každých 12 týždňov.

Východiskové charakteristiky medzi liečenými skupinami boli celkovo vyvážené. U pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 bol medián veku 62 rokov (rozsah: 18-90), 11 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, 71 % boli muži, 25 % boli Aziati a 69 % bolo belochov. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (42 %) alebo 1 (58 %). Lokalizácie nádorov boli rozdelené nasledovne žalúdočné (70 %), GEJ (18 %) a na pažeráku (12 %).

Primárnymi hodnotami výsledkov účinnosti boli PFS (pomocou BICR) a OS hodnotené u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 na základe PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi podľa vopred špecifikovaného hierarchického testovania bolo OS u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 1 a u všetkých randomizovaných pacientov; ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali ORR (BICR) pri PD-L1 CPS ≥ 5 a u všetkých randomizovaných pacientov. V primárnej vopred špecifikovanej analýze s minimálnym sledovaním 12,1 mesiaca sa v štúdií preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS a PFS u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 . Medián OS bol 14,4 mesiaca (95 % CI: 13,1; 16,2) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 11,1 mesiaca (95 % CI: 10,0; 12,1) pre chemoterapiu (HR = 0,71; 98,4 % CI: 0,59; 0,86; p-hodnota < 0,0001). Medián PFS bol 7,69 mesiaca (95 % CI: 7,03; 9,17) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 6,05 mesiaca (95 % CI: 5,55; 6,90) pre chemoterapiu (HR = 0,68; 98 % CI: 0,56; 0,81; p-hodnota < 0,0001). ORR bola 60 % (95 % CI: 55; 65) pre nivolumab v kombinácii s chemoterapiou oproti 45 % (95 % CI: 40; 50) pre chemoterapiu.

Pri aktualizovanej deskriptívnej analýze s minimálnym následným sledovaním 19,4 mesiaca boli zlepšenia OS v súlade s primárnou analýzou. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 41 a na obrázkoch 28 a 29.

Tabuľka 41: Výsledky účinnosti u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + chemoterapia (n = 473)	chemoterapia (n = 482)
Minimálne následné sledovanie 19,4 mesiaca ^a		
Celkové prežívanie		
Udalosti	344 (73 %)	397 (82 %)
Pomer rizika (95 % CI) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Medián (95 % CI) (mesiace) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

	nivolumab + chemoterapia (n = 473)	chemoterapia (n = 482)
Prežívanie bez progresie^d		
Udalosti	342 (72,3 %)	366 (75,9 %)
Pomer rizika (95 % CI) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Medián (95 % CI) (mesiace) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Výskyt (95 % CI) po 12 mesiacoch	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Miera objektívnej odpovede, n^{d,e}		
(95% CI)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Kompletná odpoveď	12,2 %	6,7 %
Parciálna odpoveď	47,9 %	38,5 %
Trvanie odpovede^{d,e}		
Medián (95 % CI) (mesiace) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Deskriptívna analýza založená na údajoch uzatvorených: 04-januára-2021.

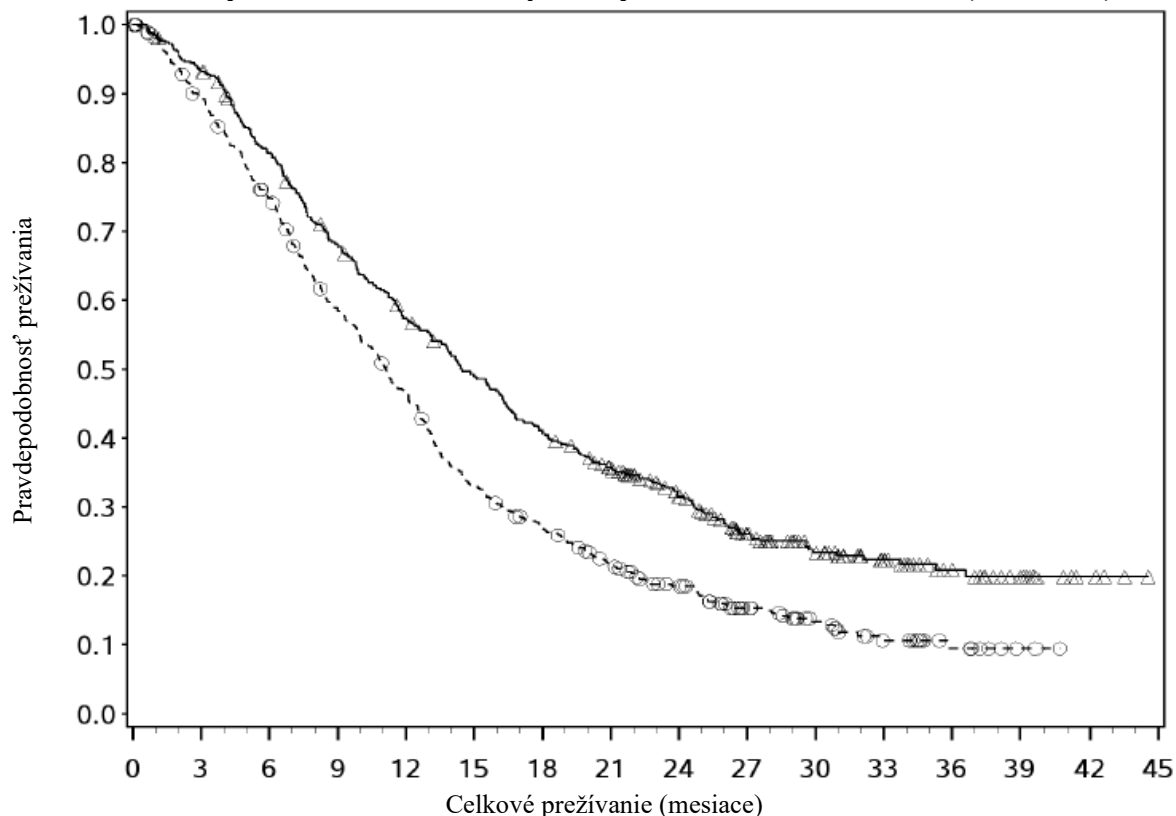
^b Na základe stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálnych rizík.

^c Kaplanov-Meierov odhad.

^d Potvrdené pomocou BICR.

^e Na základe pacientov s merateľným ochorením na začiatku.

Obrázok 28: Kaplanove-Meierove krivky OS u pacientov s PD-L1 CPS \geq 5 (CA209649)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

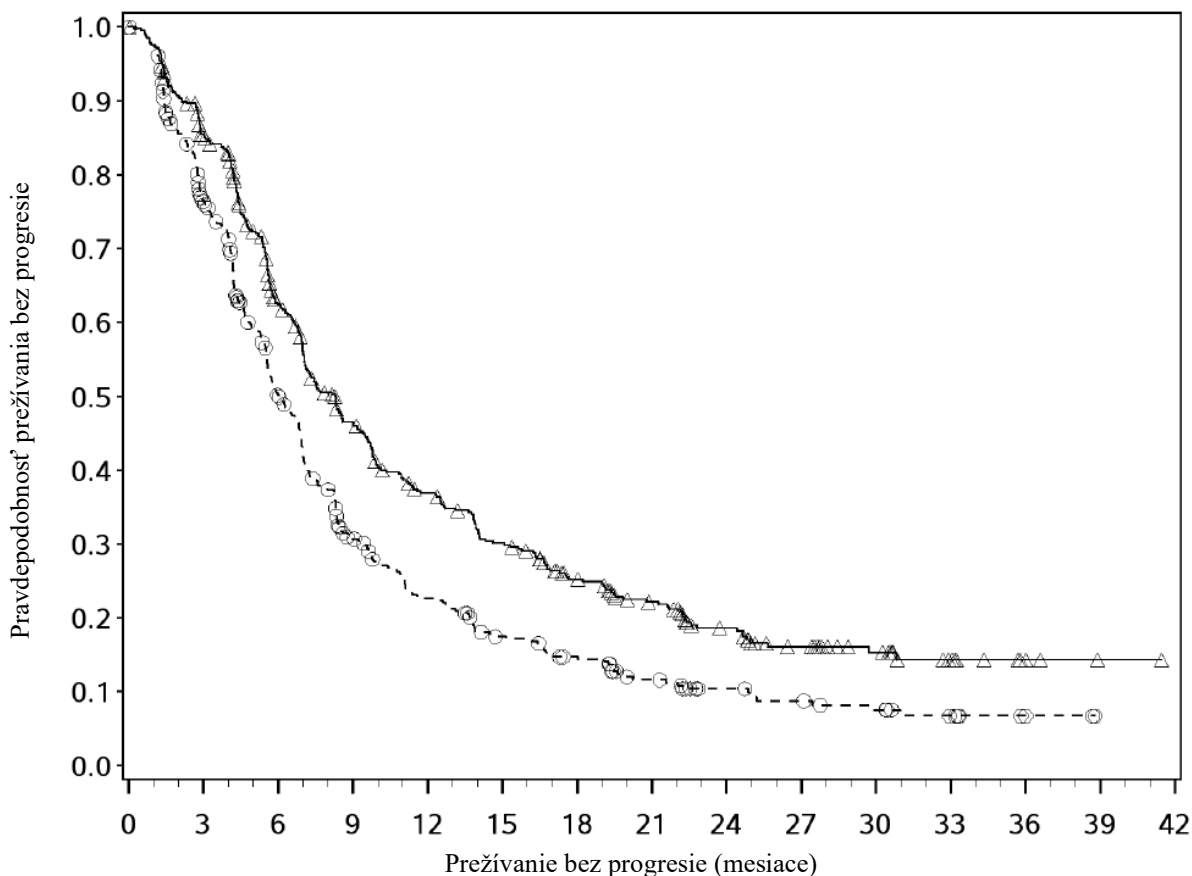
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 344/473), medián a 95 % CI: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Chemoterapia (udalosti: 397/482), medián a 95 % CI: 11,10 (10,02; 12,09)

Minimálne následné sledovanie 19,4 mesiaca

Obrázok 29: Kaplanove-Meierove krivky PFS u pacientov s PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Počet osôb s rizikom

Nivolumab + chemoterapia

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

Chemoterapia

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

—△— Nivolumab + chemoterapia (udalosti: 342/473), medián a 95 % CI: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Chemoterapia (udalosti: 397/482), medián a 95 % CI: 6,05 (5,55; 6,90)

Minimálne následné sledovanie 19,4 mesiaca

Pediatrická populácia

Otvorená štúdia fázy 1/2 (CA209070)

Štúdia CA209070 bola otvorená štúdia fázy 1/2 na potvrdenie a rozšírenie dávky skúšaného nivolumabu ako jedného liečiva a v kombinácii s ipilimumabom s jednou skupinou s pediatrickými a dospelými pacientmi s rekurentnými alebo refraktárnymi solídnyimi alebo hematologickými nádormi zahŕňajúcimi neuroblastóm, osteosarkóm, rabdomyosarkóm, Ewingov sarkóm, pokročilý melanóm, cHL a non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Medzi 126 liečenými pacientmi bolo 97 pediatrických pacientov vo veku od 12 mesiacov do < 18 rokov. Z 97 pediatrických pacientov bolo 64 pacientov liečených monoterapiou nivolumabom (v dávke 3 mg/kg podávanej intravenózne počas 60 minút každé 2 týždne) a 33 pacientov bolo liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (nivolumab v dávke 1 mg/kg alebo 3 mg/kg podávanej intravenózne počas 60 minút v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg podávanej intravenózne počas 90 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok, po ktorých nasledoval nivolumab v dávke 3 mg/kg ako monoterapia každé 2 týždne). Pacienti dostali buď nivolumab ako monoterapiu s mediánom 2 dávok (rozsah: 1, 89), alebo ipilimumab v kombinácii s nivolumabom s mediánom 2 dávok (rozsah: 1, 24). Hlavnými meranými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli bezpečnosť, znášateľnosť a protinádorová aktivita podľa hodnotenia pomocou deskriptívnej ORR a OS.

Medzi 64 pediatrickými pacientmi liečenými monoterapiou nivolumabom bolo 60 pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou (melanóm n = 1, solídne nádory n = 47 a hematologické nádory n = 12). U 48 pediatrických pacientov s melanómom alebo solídnymi nádormi s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede. U 12 pediatrických pacientov s hematologickými nádormi s hodnotiteľnou odpoveďou na liečbu bola ORR 25,0 % (95 % CI: 5,5; 57,2) vrátane 1 kompletnej odpovede v prípade cHL a 2 parciálnych odpovedí, jedna v prípade cHL a druhá v prípade NHL. V deskriptívnych analýzach 64 pediatrických pacientov liečených monoterapiou nivolumabom bol medián OS 6,67 mesiacov (95 % CI: 5,98; NA); 6,14 mesiacov (95 % CI: 5,39; 24,67) u pacientov s melanómom alebo solídnymi nádormi a u pacientov s hematologickými nádormi sa nedosiahlo.

U 30 pediatrických pacientov (len solídne nádory iné ako melanóm) s hodnotiteľnou odpoveďou liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede. U 33 pediatrických pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom bol v deskriptívnych analýzach medián OS 8,25 mesiacov (95 % CI: 5,45; 16,95).

Otvorená štúdia fázy 1b/2 (CA209908)

Štúdia CA209908 bola otvorená klinická štúdia fázy 1b/2 so sekvenčnou skupinou s monoterapiou nivolumabom a nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom s pediatrickými a mladými dospelými pacientmi s vysokým stupňom primárnych malignít CNS vrátane difúzneho vnútorného pontínového gliómu (DIPG, *diffuse intrinsic pontine glioma*), vysokého stupňa gliómu, meduloblastómu, ependymómu a iných rekurentných podtypov vysokého stupňa malignity CNS (napr. Pineoblastóm, atypický teratoidný/rabdoidný tumor a embryonálne tumory CNS). Zo 151 pediatrických pacientov (vo veku od ≥ 6 mesiacov do < 18 rokov) zaradených do štúdie sa 77 liečilo monoterapiou nivolumabom (v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne) a 74 sa liečilo nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom (nivolumab v dávke 3 mg/kg po ktorom nasledoval ipilimumab v dávke 1 mg/kg každé 3 týždne v 4 dávkach, po ktorých nasledovala monoterapia nivolumabom v dávke 3 mg/kg každé 2 týždne). Primárne koncové ukazovatele účinnosti boli OS v kohorte DIPG a PFS hodnotené skúšajúcim na základe kritérií RANO pre všetky ostatné typy nádorov. Medián OS v kohorte DIPG bol 10,97 mesiacov (80 % CI: 9,92; 12,16) u pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a 10,50 mesiacov (80 % CI: 9,10; 12,32) u pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom. Pre všetky ostatné študované typy pediatrických nádorov CNS sa medián PFS pohyboval od 1,23 do 2,35 mesiacov u pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a od 1,45 do 3,09 mesiacov u pacientov liečených nivolumabom v kombinácii s ipilimumabom. V štúdiu sa nepozorovali žiadne objektívne odpovede s výnimkou jedného pacienta s ependymómom liečeného monoterapiou nivolumabom, ktorý mal parciálnu odpoveď. Výsledky OS, PFS a ORR pozorované v štúdiu CA209908 nenaznačujú klinicky významné zlepšenie oproti tomu, čo sa očakáva v týchto populáciách pacientov.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s nivolumabom vo viacerých podskupinách pediatickej populácie na liečbu malígnych neoplaziem lymfoidného tkaniva (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť u starších pacientov

Medzi staršími (≥ 65 rokov) a mladšími pacientmi (< 65 rokov) sa nehlásili žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. Údaje od pacientov so SCCHN, adjuvantným melanómom a adjuvantným OC alebo GEJC vo veku 75 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov v tejto populácii. Údaje od pacientov s cHL vo veku 65 rokov alebo starších sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov o tejto populácii. Údaje od pacientov s MPM preukázali vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií a výskyt ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších (68 % a 35 %, v uvedenom poradí) v porovnaní so všetkými pacientmi, ktorí dostávali nivolumab v kombinácii s ipilimumabom (54 % a 28 %, v uvedenom poradí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Monoterapia nivolumabom

Farmakokinetika (PK) nivolumabu je lineárna v rozsahu dávok 0,1 až 10 mg/kg. Na základe analýzy populačnej PK bol geometrický priemerný klírens (CL) nivolumabu v rovnovážnom stave pri dávke 3 mg/kg každé 2 týždne 7,9 ml/h, terminálny polčas 25,0 dňa a priemerná expozícia 86,6 µg/ml.

CL nivolumabu u pacientov s cHL bol približne o 32 % nižší v porovnaní s pacientmi s NSCLC. Východiskový CL nivolumabu u pacientov s adjuvantným melanómom bol približne o 40 % nižší a rovnovážny stav CL bol približne o 20 % nižší v porovnaní s pacientmi s pokročilým melanómom. S dostupnými údajmi o bezpečnosti boli tieto zníženia CL klinicky nevýznamné.

Metabolická dráha nivolumabu nie je popísaná. Očakáva sa, že nivolumab sa bude odbúravať na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom

Ak sa podával nivolumab v dávke 1 mg/kg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 3 mg/kg, CL nivolumabu sa zvýšil o 29 % a CL ipilimumabu sa zvýšil o 9 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné. Ak sa nivolumab v dávke 3 mg/kg podával v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg, CL nivolumabu sa zvýšil o 1 % a CL ipilimumabu sa znížil o 1,5 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Ak sa podával v kombinácii s ipilimumabom, CL nivolumabu sa zvýšil o 20 % v prítomnosti protilátok proti nivolumabu a CL ipilimumabu sa zvýšil o 5,7 % v prítomnosti protilátok proti ipilimumabu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou

Ak sa podával nivolumab v dávke 360 mg v kombinácii s ipilimumabom v dávke 1 mg/kg a s 2 cyklami chemoterapie, CL nivolumabu sa znížil približne o 10 % a CL ipilimumabu sa zvýšil o približne 22 %, čo sa nepovažovalo za klinicky významné.

Špeciálne populácie

Analýza populačnej PK nepoukázala na žiadny rozdiel v CL nivolumabu na základe veku, pohlavia, rasy, typu solídneho nádoru, veľkosti nádoru a poruchy funkcie pečene. I napriek tomu, že stav ECOG, východisková hodnota pomeru glomerulárnej filtrácie (*glomerular filtration rate*, GFR), albumín, telesná hmotnosť a mierna porucha funkcie pečene mali vplyv na CL nivolumabu, účinok nebol klinicky významný. CL nivolumabu u pacientov s cHL bol približne o 32 % nižší v porovnaní s pacientmi s NSCLC. V dostupných údajoch o bezpečnosti nebolo toto zníženie CL klinicky významné.

Pediatričná populácia

Pri monoterapii nivolumabom sa očakáva, že expozície nivolumabu pri odporúčanej dávke budú u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, ktorí vážia minimálne 50 kg porovnateľné s expozíciami u dospelých pacientov. U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa odporúča dávkovanie podľa telesnej hmotnosti.

Pri nivolumabe v kombinácii s ipilimumabom sa očakáva, že expozície nivolumabu a ipilimumabu budú pri odporúčanej dávke u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších porovnateľné s expozíciami u dospelých pacientov.

Porucha funkcie obličiek

V analýze populačnej PK sa hodnotil vplyv poruchy funkcie obličiek na CL nivolumabu u pacientov s miernou (GFR < 90 a ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), stredne ťažkou (GFR < 60 a ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) alebo ťažkou (GFR < 30 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342). Medzi pacientmi s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek a pacientmi

s normálnou funkciou obličiek sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v CL nivolumabu. V tejto populácii sú údaje od pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek na vyvodenie záverov príliš obmedzené (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V analýze populačnej PK sa hodnotil vplyv poruchy funkcie pečene na CL nivolumabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $1,0 \times$ až $1,5 \times$ ULN alebo AST $>$ ULN podľa definovaných používaných kritérií dysfunkcie pečene Národným inštitútom pre výskum rakoviny; $n = 92$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín a AST \leq ULN; $n = 804$). Medzi pacientmi s mierou poruchou funkcie pečene a s normálnou funkciou pečene sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v CL nivolumabu. Nivolumab sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou (celkový bilirubín $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a akákoľvek AST) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 3 \times$ ULN a akákoľvek AST) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Blokáda PD-L1 signálov preukázala na modeloch gravidných myší narušenú znášateľnosť plodov a zvýšenú stratu plodov. Účinky nivolumabu na prenatálny a postnatálny vývoj sa hodnotili u opíc, ktoré dostali nivolumab dvakrát týždenne od nástupu organogenézy v prvom trimestri do pôrodu, pri hladinách expozície buď 8 alebo 35-násobne vyššej než sú hladiny pozorované pri klinickej dávke 3 mg/kg nivolumabu (na základe AUC). Na začiatku tretieho trimestra bol nárast straty plodov a zvýšená neonatálna mortalita závislé od dávky.

Zvyšná časť potomstva samíc liečených nivolumabom prežila do plánovaného ukončenia bez klinických prejavov spojených s liečbou, zmien v normálnom vývoji, účinkov na hmotnosť orgánov alebo makro a mikroskopických patologických zmien. Výsledky indexov rastu, rovnako ako aj teratogénne, neurobehaviorálne, imunologické a klinické patologické parametre počas 6-mesačného postnatálneho obdobia boli porovnateľné s kontrolnou skupinou. Na základe jeho mechanizmu účinku však expozícia nivolumabu v plode môže zvýšiť riziko vzniku imunitne podmienených ochorení alebo zmeniť normálnu imunitnú odpoveď a imunitne podmienené ochorenia sa hlásili u PD-1 knockoutovaných myší.

Štúdie fertility sa s nivolumabom nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného
chlorid sodný
manitol (E421)
kyselina pentetová (kyselina dietylntriaminpentaocetová)
polysorbát 80 (E433)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Chýbajú štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi. OPDIVO sa nesmie podávať súbežne infúziou v tej istej intravenózne hadičke s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

3 roky

Po príprave infúzie

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní od času prípravy bola preukázaná nasledovne (časy zahŕňajú obdobie podávania):

Príprava infúzie	Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní	
	Uchovávanie pri 2 °C až 8 °C chránené pred svetlom	Uchovávanie pri izbovej teplote ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) a izbovom svetle
Nezriedená alebo zriedená 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného	30 dní	24 hodín (z celkového 30 dňového uchovávania)
Zriedená 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy	7 dní	8 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania)

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok bez ohľadu na zriedenie použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania pri používaní a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nesmú prekročiť 7 dní pri 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania) pri izbovej teplote ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Počas prípravy infúzie sa má zabezpečiť aseptické zaobchádzanie s liekom (pozri časť 6.6).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zatvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote do 25 °C pri dennom svetle až do 48 hodín.

Podmienky na uchovávanie po príprave infúzie, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

4 ml koncentrátu v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a tmavomodrým vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

10 ml koncentrátu v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a sivým vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

12 ml koncentrátu v 25 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a modrým vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

24 ml koncentrátu v 25 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (potiahnutou butylkaučukom) a červeným matným vyklápacím viečkom (hliník). Veľkosť balenia 1 injekčná liekovka.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prípravu lieku má vykonať zaškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na asepsu.

Príprava a podávanie

Výpočet dávky

Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka koncentrátu OPDIVA.

Monoterapia nivolumabom

Predpísaná dávka pre dospelého pacienta je 240 mg alebo 480 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť v závislosti od indikácie (pozri časť 4.2).

Melanóm (pokročilý alebo adjuvantná liečba) u dospievajúcich. Predpísaná dávka pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg je 240 mg alebo 480 mg. Pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa predpísaná dávka podáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky sa vypočíta celková dávka, ktorá sa má podať.

- Celková dávka nivolumabu v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- Objem koncentrátu OPDIVA na prípravu dávky (ml) = celková dávka nivolumabu v mg vydelená 10 (sila koncentrátu OPDIVA je 10 mg/ml).

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom

Predpísaná dávka pre pacienta sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať (pozri vyššie).

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom pri MPM

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom pri OSCC

Predpísaná dávka pre pacienta môže byť na základe telesnej hmotnosti (3 mg/kg) alebo 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri resekovateľnom NSCLC

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri OSCC

Predpísaná dávka pre pacienta je 240 mg alebo 480 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri adenokarcinóme žalúdka, GEJ alebo pažeráka

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg alebo 240 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom

Predpísaná dávka pre pacienta je 240 mg alebo 480 mg nivolumabu, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.

OPDIVO sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- bez nariadenia, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;
- alebo po nariadení podľa nasledovných pokynov:
 - konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml
 - celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.

Koncentrát OPDIVA sa môže nariediť buď s:

- 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného; alebo
- 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

KROK 1

- Skontrolujte koncentrát OPDIVA na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Koncentrát OPDIVA je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok. Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, je zafarbený alebo obsahuje pevné častice iné ako zopár priesvitných až-bielych častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentráту OPDIVA pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo intravenózneho vaku (s PVC alebo polyolefinu).
- Ak je to aplikovateľné, nariďte potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Na jednoduchú prípravu možno koncentrát preniesť priamo aj do predplneného vaku s obsahom vhodného objemu injekčného roztoku 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy.
- Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok OPDIVA sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. *i.v. push*) ani bolusovej injekcie.

Infúzny roztok OPDIVA podajte intravenózne počas 30 alebo 60 minút v závislosti od dávky.

Infúzny roztok OPDIVA sa nesmie podávať infúziou v tom istom čase v tej istej intravenóznej hadičke s ďalšími látkami. Na podanie infúzie použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok OPDIVA je kompatibilný s PVC a polyolefinovými obalmi, sklenenými fľašami, PVC infúznymi súpravami a s in-line filtrami s polyétersulfónovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Po podaní dávky nivolumabu prepláchnite infúznú hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Likvidácia

Nespotrebované množstvo infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii si musí byť istý, že v každom členskom štáte, kde je OPDIVO na trhu sú všetci zdravotníci pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že môžu predpísať a používať OPDIVO, majú prístup ku karte pacienta/bola im poskytnutá karta pacienta.

- **Karta pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:
- Že liečba OPDIVOM môže zvýšiť riziko:
 - Imunitne podmienenej pneumonitídy
 - Imunitne podmienenej kolitídy
 - Imunitne podmienenej hepatitídy
 - Imunitne podmienenej nefritídy a dysfunkcie obličiek
 - Imunitne podmienených endokrinopatií
 - Imunitne podmienených kožných nežiaducich reakcií
 - Iných imunitne podmienených nežiaducich reakcií
- Prejavy alebo príznaky bezpečnostnej obavy a ak sa pozoruje upozorniť zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára, ktorý OPDIVO predpísal
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
1. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na ďalšie vysvetlenie prínosu ipilimumabu v účinnosti a toxicite kombinovanej schémy podávania nivolumabu a ipilimumabu má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a podať výsledky randomizovanej, klinickej štúdie porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť kombinácie nivolumabu a ipilimumabu oproti monoterapii nivolumabom u predtým neliečených dospelých pacientov so stredným/s vysoko rizikovým karcinómom z renálnych buniek a s vhodnými spektrami hladín expresie PD-L1. Táto štúdia sa má vykonať podľa odsúhlaseného protokolu.	31. októbra 2024
2. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť nivolumabu ako adjuvantnej liečby dospelých pacientov s karcinómom ezofágu alebo gastroezofageálneho spojenia, držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť údaje OS z druhej predbežnej analýzy a finálnej analýzy OS štúdie CA209577 fázy III.	Do 30. septembra 2024
3. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť nivolumabu ako neoadjuvantnej liečby dospelých s nemalobunkovým karcinómom pľúc musí držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť údaje o OS z finálnej analýzy OS štúdie fázy 3 CA209816.	Do 30. júna 2025
4. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť nivolumabu ako adjuvantnej liečby dospelých pacientov so svalovým invazívnym uroteliálnym karcinómom, držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť údaje OS z druhej IA a finálnej analýzy OS štúdie CA209274 fázy 3 v populácii PD-L1 $\geq 1\%$.	Do 31. decembra 2027
5. Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej charakterizovať účinnosť nivolumabu ako adjuvantnej liečby dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a vyššom s melanómom v štádiu IIB alebo IIC, držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť údaje OS z prvej predbežnej analýzy OS štúdie CA20976K fázy 3.	Do 31. marca 2029

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát
nivolumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka so 4 ml obsahuje 40 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 100 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 12 ml obsahuje 120 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 24 ml obsahuje 240 mg nivolumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát citrónanu sodného, chlorid sodný, manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1014/001 40 mg injekčná liekovka
EU/1/15/1014/002 100 mg injekčná liekovka
EU/1/15/1014/003 240 mg injekčná liekovka
EU/1/15/1014/004 120 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát
nivolumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentrátu obsahuje 10 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 12 ml obsahuje 120 mg nivolumabu.
Každá injekčná liekovka s 24 ml obsahuje 240 mg nivolumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát citrónanu sodného, chlorid sodný, manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
i.v. použitie
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1014/003 240 mg injekčná liekovka
EU/1/15/1014/004 120 mg injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát
nivolumab
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

OPDIVO 10 mg/ml infúzny koncentrát nivolumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste počas liečby nosili Kartu pre pacienta so sebou.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii a. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je OPDIVO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete OPDIVO
3. Ako používať OPDIVO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať OPDIVO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je OPDIVO a na čo sa používa

OPDIVO je liek, ktorý sa používa na liečbu:

- pokročilého melanómu (typ rakoviny kože) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších;
- melanómu po úplnom chirurgickom odstránení u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších (liečba po operácii sa nazýva adjuvantná liečba);
- pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc (druh rakoviny pľúc) u dospelých
- nemalobunkového karcinómu pľúc (typ rakoviny pľúc) pred operačným odstránením (resekciou) u dospelých (liečba pred chirurgickým zákrokom sa nazýva neoadjuvantná liečba)
- zhubný mezotelióm pleury (typ rakoviny, ktorá postihuje výstelku pľúc) u dospelých
- pokročilého karcinómu z renálnych buniek (pokročilý nádor obličiek) u dospelých
- klasický Hodgkinov lymfóm, ktorý sa vracia po predchádzajúcich liečbach alebo nereagoval na predchádzajúce liečby vrátane autológnej transplantácie kmeňových buniek (transplantácia vašich vlastných buniek tvoriacich krv) u dospelých
- pokročilého karcinómu hlavy a krku u dospelých
- pokročilého uroteliálneho karcinómu (nádor močového mechúra a močových ciest) u dospelých
- uroteliálneho karcinómu po úplnom chirurgickom odstránení u dospelých
- pokročilého kolorektálneho karcinómu (rakovina hrubého čreva a konečníka) u dospelých
- pokročilého ezofageálneho karcinómu (rakovina pažeráka) u dospelých
- rakoviny ezofága (pažeráka) alebo gastroezofageálneho (žalúdočno-pažerákového) spojenia so zvyškovým patologickým ochorením po chemoradiácii, po ktorej nasledoval chirurgický výkon u dospelých
- pokročilý adenokarcinóm žalúdka, gastroezofágového (žalúdočno-pažerákového) spojenia alebo pažeráka (rakovina žalúdka alebo pažeráka) u dospelých.

Obsahuje liečivo nivolumab, čo je monoklonálna protilátka, typ bielkoviny vytvorenej tak, aby rozpoznala a naviazala sa na špecifickú cieľovú látku v tele.

Nivolumab sa viaže na cieľovú bielkovinu nazývanú receptor programovanej smrti-1 (PD-1), ktorá môže pozastaviť aktivitu T buniek (typ bielych krviniek, ktoré tvoria súčasť imunitného systému, prirodzenej obrany tela). Tým, že sa nivolumab naviaže na PD-1, blokuje jej činnosť a zabraňuje jej pozastaviť aktivitu vašich T-buniek. Toto pomáha zvýšiť ich aktivitu proti nádorovým bunkám

melanómu, pľúc, obličiek, lymfoidným nádorovým bunkám, nádorovým bunkám hlavy a krku, nádorovým bunkám močového mechúra, hrubého čreva, konečníka, žalúdka, pažeráka alebo gastroezofageálneho (žalúdočno-pažerákového) spojenia.

OPDIVO sa môže podávať v kombinácii s inými protinádorovými liekmi. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie týchto iných liekov. Ak máte akékoľvek otázky o týchto liekoch, spýtajte sa svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete OPDIVO

OPDIVO vám nemajú podať

- ak ste **alergický** na nivolumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 „Obsah balenia a ďalšie informácie“). Ak si nie ste istý, **porozprávajte sa o tom so svojím lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať OPDIVO, obráťte sa na svojho lekára, pretože môže spôsobiť:

- **Problémy s vaším srdcom**, ako je zmena rytmu alebo rýchlosť tepu srdca alebo nezvyčajný rytmus srdca.
- **Problémy s vašimi pľúcami**, ako sú ťažkosti s dýchaním alebo kašeľ. Môžu byť prejavmi zápalu pľúc (pneumonitída alebo intersticiálneho ochorenia pľúc).
- **Hnačku** (vodová, riedka alebo mäkká stolica) alebo akékoľvek príznaky **zápalu čriev** (kolitída), ako je bolesť brucha a hlien alebo krv v stolici.
- **Zápal pečene (hepatitídu)**. Prejavy a príznaky hepatitídy môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie pečene, zožltnutie očí alebo kože (žltacku), bolesť v oblasti brucha na pravej strane alebo únavu.
- **Zápal obličiek alebo problémy s vašimi obličkami**. Prejavy a príznaky môžu zahŕňať abnormálne testy funkcie obličiek alebo znížený objem moču.
- **Problémy s vašimi žľazami tvoriacimi hormóny** (zahŕňajú podmozgovú žľazu, štítnu žľazu, prítitné telieska a nadobličky), ktoré môžu ovplyvniť prácu týchto žliaz. Prejavy a príznaky, že tieto žľazy nepracujú správne, môžu zahŕňať únavu (extrémnu vyčerpanosť), zmenu telesnej hmotnosti alebo bolesť hlavy, zníženú hladinu vápnika v krvi a poruchy zraku.
- **Cukrovku** vrátane závažného, niekedy život ohrozujúceho problému spôsobeného kyselinou v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza). Príznaky môžu zahŕňať pocit väčšieho hladu alebo smädu ako zvyčajne, potrebu častejšieho močenia, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy alebo ťažkosti s jasným myslením, nasladlý alebo ovocný zápach dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo odlišný zápach moču alebo potu, pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, bolesť žalúdka a hlboké alebo rýchle dýchanie.
- **Zápal kože**, ktorý môže viesť k závažnej kožnej reakcii (známa ako toxická epidermálna nekrolýza a Stevensov-Johnsonov syndróm). Prejavy a príznaky závažnej kožnej reakcie môžu zahŕňať vyrážku, svrbenie a odlupovanie kože (môže mať smrteľné následky).
- **Zápal svalov**, ako je myokarditída (zápal srdcového svalu), myozitída (zápal svalov) a rabdomyolýza (stuhnutosť svalov a kĺbov, svalové kŕče). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať bolesť svalov, stuhnutie, oslabenie, bolesť na hrudi alebo závažnú únavu.
- **Rejekciu (odmietnutie) transplantovaného solídneho orgánu.**
- **Reakciu štepu proti hostiteľovi.**
- **Hemofagocytujúca lymfocytóza**. Zriedkavé ochorenie, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo buniek, nazývaných histiocyty a lymfocyty, ktoré bojujú proti bežnej infekcii. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, častejšiu tvorbu krvných podliatin, abnormality obličiek a srdcové problémy.

Ak máte niektorý z týchto prejavov alebo príznakov alebo ak sa zhoršia, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi.** Lekár vám môže

- podať ďalšie lieky, aby sa zabránilo komplikáciám a aby sa zmiernili vaše príznaky,
- prerušiť podanie nasledujúcej dávky OPDIVA,
- alebo úplne ukončiť vašu liečbu OPDIVOM.

Prosím, uvedomte si, že tieto prejavy a príznaky sú **niekedy oneskorené** a môžu sa vyvinúť týždne alebo mesiace po vašej poslednej dávke. Lekár vám pred liečbou skontroluje celkový zdravotný stav. Počas liečby vám budú robiť tiež **krvné testy**.

Predtým ako vám podajú OPDIVO poradte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- máte **autoimunitné ochorenie** (ochorenie, pri ktorom telo napáda svoje vlastné bunky);
- máte **melanóm oka**;
- vám predtým podávali ipilimumab, iný liek na liečbu melanómu a mali ste **závažné vedľajšie účinky** spôsobené týmto liekom;
- vám povedali, že sa vám **nádor rozšíril do mozgu**;
- mali ste v minulosti akýkoľvek **zápal pľúc**;
- ste užívali **lieky na potlačenie vášho imunitného systému**.

Komplikácie transplantácie kmeňových buniek, ktoré používa darca kmeňových buniek (alogénne) po liečbe OPDIVOM. Tieto komplikácie môžu byť závažné a môžu viesť k úmrtiu. Ak máte alogénnu transplantáciu kmeňových buniek, lekár vás bude sledovať z dôvodu prejavov komplikácií.

Deti a dospelí

OPDIVO sa nesmie používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov s výnimkou dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s melanómom.

Iné lieky a OPDIVO

Predtým ako vám podajú OPDIVO povedzte svojmu lekárovi, či užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú kortikosteroidy, keďže tieto lieky môžu ovplyvňovať účinok OPDIVA. Ak sa však už liečíte OPDIVOM, lekár vám môže podať kortikosteroidy na zmiernenie akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré môžete mať počas liečby a toto neovplyvní účinok lieku.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali akékoľvek ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi.** Počas vašej liečby **neužívajte žiadne ďalšie lieky** bez toho, aby ste sa o tom najskôr porozprávali so svojim lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak ste tehotná, OPDIVO nepoužívajte, pokiaľ vám to váš lekár výslovne nepovie. Účinky OPDIVA u tehotných žien nie sú známe, no je možné, že liečivo, nivolumab, môže poškodiť plod.

- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby OPDIVOM používať **účinnú antikoncepciu** (na zabránenie počatia) a to ešte minimálne 5 mesiacov po poslednej dávke OPDIVA.
- Ak počas liečby OPDIVOM otehotníte, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Nie je známe, či sa OPDIVO vylučuje do materského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť. **Spýtajte sa svojho lekára,** či môžete dojčiť počas liečby alebo po liečbe OPDIVOM.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

OPDIVO alebo OPDIVO v kombinácii s ipilimumabom môžu mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; no i napriek tomu buďte pri vykonávaní týchto aktivít opatrní, pokiaľ si nie ste istí, že na vás OPDIVO nepôsobí nepriaznivo.

OPDIVO obsahuje sodík

Ak ste na diéte s nízkym obsahom sodíka (s nízkym obsahom soli), **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako vám podajú OPDIVO. Tento liek obsahuje 2,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml koncentrátu. OPDIVO obsahuje 10 mg sodíka v 4 ml injekčnej liekovke, 25 mg sodíka v 10 ml injekčnej liekovke, 30 mg sodíka v 12 ml injekčnej liekovke alebo 60 mg sodíka v 24 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 %, 1,25 %, 1,5 % alebo 3 %, v uvedenom poradí, odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Kľúčové informácie z tejto písomnej informácie pre používateľa nájdete aj v karte pre pacienta, ktorú vám dá váš lekár. Je dôležité, aby ste túto kartu pre pacienta nosili so sebou a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovateľom.

3. Ako používať OPDIVO

Aké množstvo OPDIVA sa podáva

Ak sa OPDIVO podáva samostatne, odporúčaná dávka je buď 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne, v závislosti od indikácie.

Ak sa OPDIVO podáva samostatne na liečbu rakoviny kože u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg, odporúčaná dávka je buď 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne, alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne. U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg je odporúčaná dávka buď 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 2 týždne, alebo 6 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 4 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu rakoviny kože u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších, odporúčaná dávka OPDIVA je 1 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti počas prvých 4 dávok (kombinovaná fáza). Potom je odporúčaná dávka OPDIVA (fáza s jedným liečivom) 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne, alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne, u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg, alebo 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 6 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každé 4 týždne dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu pokročilého nádoru obličky, odporúčaná dávka OPDIVA je 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti počas prvých 4 dávok (kombinovaná fáza). Potom je odporúčaná dávka OPDIVA 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne (fáza s jedným liečivom).

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu pokročilého nádoru hrubého čreva alebo konečníka, odporúčaná dávka OPDIVA je 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti počas prvých 4 dávok (kombinovaná fáza). Potom je odporúčaná dávka OPDIVA 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne (fáza s jedným liečivom).

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu zhubného mezoteliómu pleury, odporúčaná dávka OPDIVA je 360 mg každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu pokročilého nádoru pažeráka, odporúčaná dávka OPDIVA je 3 mg nivolumabu na kilogram telesnej hmotnosti každé 2 týždne alebo 360 mg každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na neoadjuvantnú liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, odporúčaná dávka OPDIVA je 360 mg každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pokročilého nádoru pažeráka, odporúčaná dávka OPDIVA je 240 mg každé 2 týždne alebo 480 mg každé 4 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pokročilého adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka, odporúčaná dávka OPDIVA je 360 mg každé 3 týždne alebo 240 mg každé 2 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, odporúčaná dávka OPDIVA je 360 mg každé 3 týždne. Po ukončení 2 cyklov chemoterapie sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom, odporúčaná dávka OPDIVA je 360 mg každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s kabozantinibom na liečbu pokročilého nádoru obličky, odporúčaná dávka OPDIVA je 240 mg, ktorá sa podáva každé 2 týždne alebo 480 mg, ktorá sa podáva každé 4 týždne.

V závislosti od vašej dávky sa vhodné množstvo lieku OPDIVA pred použitím nariedi 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy. Na získanie potrebnej dávky môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka OPDIVA.

Ako sa OPDIVO podáva

Liečbu OPDIVOM dostanete v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom skúseného lekára.

OPDIVO vám budú podávať vo forme infúzie (po kvapkách) do žily (vnútrožilovo) počas obdobia 30 alebo 60 minút, každé 2 týždne alebo 4 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate. Váš lekár bude pokračovať v podávaní OPDIVA dovtedy, kým z neho budete mať prínos alebo kým budete liečbu znášať.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu rakoviny kože, pokročilého nádoru obličiek alebo pokročilého nádoru hrubého čreva a konečníka, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne počas prvých 4 dávok (kombinovaná fáza). Potom sa bude podávať ako infúzia počas obdobia 30 alebo 60 minút každé 2 týždne alebo 4 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate (fáza s jedným liečivom).

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu zhubného mezoteliómu pleury, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom na liečbu pokročilého nádoru pažeráka, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 2 alebo 3 týždne, v závislosti od dávky, ktorú dostávate.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na neoadjuvantnú liečbu nemalobunkového karcinómu pľúc, podajú vám infúziu počas 30 minút každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pokročilého nádoru pažeráka, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 2 alebo 4 týždne, v závislosti od dávky, ktorú dostávate.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s chemoterapiou na liečbu pokročilého adenokarcinómu žalúdka, gastroezofageálneho spojenia alebo pažeráka, podajú vám infúziu počas 30 minút každé 3 týždne alebo každé 2 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou na liečbu pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút každé 3 týždne.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s kabozantinibom, podajú vám infúziu počas obdobia 30 minút alebo 60 minút, každé 2 týždne alebo 4 týždne v závislosti od dávky, ktorú dostávate.

Ak vynecháte dávku OPDIVA

Je veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky dohodnuté návštevy ambulancie kvôli podaniu OPDIVA. Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, opýtajte sa svojho lekára na termín podania vašej nasledujúcej dávky.

Ak prestanete používať OPDIVO

Ukončením vašej liečby sa môže ukončiť účinok lieku. Liečbu OPDIVOM neukončíte, pokiaľ to neprekonzultujete so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa vašej liečby alebo použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

Ak sa OPDIVO podáva v kombinácii s inými protinádorovými liekmi, prvé vám podajú OPDIVO, po ktorom bude nasledovať iný liek.

Pozrite si písomnú informáciu týchto iných liekov, aby ste porozumeli používaniu týchto liekov. Ak máte k tomu otázky, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Lekár ich s vami prekonzultuje a vysvetlí vám riziká a prínosy vašej liečby.

Dávajte si pozor na závažné príznaky zápalu. OPDIVO pôsobí na váš imunitný systém a môže spôsobiť zápal v častiach vášho tela. Zápal vám môže spôsobiť závažné poškodenie tela a niektoré zápalové stavy môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať liečbu alebo ukončenie liečby OPDIVOM.

So samotným OPDIVOM sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Infekcie horných dýchacích ciest
- Znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv)
- Znížená chuť do jedla, vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)
- Bolesť hlavy
- Dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ
- Hnačka (vodová, riedka alebo mäkká stolica), vracanie, nevoľnosť, bolesť žalúdka, zápcha
- Kožná vyrážka, niekedy s pľuzgiermi, svrbenie
- Bolesť vo svaloch, v kostiach (muskuloskeletálna bolesť) a kĺboch (artralgia)
- Pocit únavy alebo slabosti, horúčka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Závažná infekcia pľúc (zápal pľúc), bronchitída (zápal priedušiek)
- Reakcie súvisiace s podaním infúzie lieku, alergická reakcia (vrátane život ohrozujúcej alergickej reakcie)
- Nedostatočná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť únavu alebo prírastok telesnej hmotnosti), nadmerná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca, potenie a úbytok telesnej hmotnosti), opuch štítnej žľazy
- Dehydratácia, zníženie telesnej hmotnosti, nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia)
- Zápal nervov (spôsobujúci znečlivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť rúk a nôh), závrat
- Rozmazané videnie, suché oči
- Rýchly tep srdca, nezvyčajný rytmus srdca
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)

- Zápal pľúc (pneumonitída, charakterizovaná kašľaním a ťažkosťami s dýchaním), tekutina okolo pľúc
- Zápal čriev (kolitída), vredy a opary v ústach (stomatitída), sucho v ústach
- Zmena farby kože prejavujúca sa škvrnami (vitiligo), suchá koža, sčervenenie kože, nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov
- Zápal kĺbov (artritída)
- Zlyhanie obličiek (vrátane náhlejšej straty funkcie obličiek)
- Bolesť, bolesť na hrudi, edém (opuch).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Nárast niektorých bielych krviniek
- Chronické ochorenia súvisiace s nárastom zápalových buniek v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v pľúcach (sarkoidóza)
- Znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami), nedostatočná funkcia (hypopituitarizmus) alebo zápal (hypofyzitída) podmozgovej žľazy uloženej v lebečnej spodine, cukrovka
- Zvýšené hladiny kyseliny v krvi (metabolická acidóza)
- Poškodenie nervov spôsobujúce znečítlivenie a zoslabnutie (polyneuropatia), zápal nervov vyvolaný vlastnou reakciou tela, spôsobujúci znečítlivenie, slabosť, rezavú alebo pálivú bolesť (autoimunitná neuropatia)
- Zápal oka (ktorý môže spôsobiť bolesť alebo sčervenenie)
- Zápal srdcového svalu, zápal obalu srdca a nahromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálne ochorenia), zmeny v rytme alebo frekvencii tlkotu srdca
- Tekutina v pľúcach
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), zápal žalúdka (gastritída)
- Zápal pečene (hepatitída), upchatie žlčových ciest (cholestáza)
- Ochorenie kože so zhrubnutými škvrnami červenej kože, často so striebřistými šupinami (psoriáza), ochorenie kože na tvári, pri ktorom sú nezvyčajne červené nos a líca (červienka), závažné ochorenie kože, ktoré spôsobuje červené, často svrbivé škvrny, podobné vyrážke osýpok, ktoré začínajú na končatinách a niekedy na tvári a zvyšku tela (multiformný erytém), žihľavka (svrbivá, hrboľatá vyrážka)
- Zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť (reumatická polymyalgia).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- Prechodný a vratný neinfekčný zápal ochranných blán obklopujúcich mozog a miechu (aseptická meningitída)
- Ochorenie spôsobujúce zápal alebo zväčšenie lymfatických uzlín (Kikuchiho lymfadenitída)
- Kyselina v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza), znížená funkcia prištítnych teliesok
- Prechodný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, oslabenie a paralýzu (ochrnutie) končatín (Guillainov-Barrého syndróm), strata ochranného puzdra okolo nervov (demyelinizácia), ochorenie, pri ktorom svaly oslabnú a ľahko sa unavia (myastenický syndróm), zápal mozgu
- Zápalové ochorenie krvných ciev
- Vred v tenkom čreve
- Závažné odlupovanie kože, ktoré môže byť smrteľné (toxická epidermálna nekrolýza alebo Stevensov-Johnsonov syndróm)
- Ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré zvlhčujú telo, ako sú slzné a slinné (Sjogrenov syndróm), bolesť svalov, citlivosť alebo zoslabnutie svalov, ktoré nie je spôsobené cvičením (myopatia), zápal svalov (myozitída), stuhnutosť svalov a kĺbov, svalové krče (rabdomyolýza)
- Zápal obličiek, zápal močového mechúra, medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s častotou neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- Stav, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo buniek bojujúcich proti infekcii, nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže vyvolať rôzne príznaky (nazýva sa hemofagocytujúca lymfohistiocytóza)
- Rejekcia (odmietnutie) transplantovaného solídneho orgánu
- Skupina metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po liečbe nádoru, ktoré sú charakterizované vysokými hladinami draslíka a fosfátu v krvi a nízkymi hladinami vápnika v krvi (syndróm spôsobený rozpadom nádoru)
- Zápalové ochorenie (najpravdepodobnejšie autoimunitného pôvodu) postihujúce oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu (Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm)
- Bolesť, znížená citlivosť, brnenie alebo slabosť v rukách alebo nohách; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšieho močenia, inkontinencia moču, ťažkosti s močením a zápcha (myelitída/transverzálna myelitída)
- Zmeny v akejkoľvek oblasti kože a/alebo pohlavného ústrojenstva, ktoré sa spájajú s vysychaním, stenčením, svrbením a bolesťou (sklerotický lišaj alebo iné lišajové ochorenia)

Pri OPDIVE v kombinácii s inými protinádorovými liekmi sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky (častosť a závažnosť vedľajších účinkov sa môže meniť pri podávaní kombinácie protinádorových liekov):

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Infekcia horných dýchacích ciest
- Znížený počet červených krviniek (ktoré prenášajú kyslík), bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii) alebo krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážať krv)
- Nedostatočná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť únavu alebo prírastok telesnej hmotnosti), nadmerná funkcia štítnej žľazy (ktorá môže spôsobiť rýchly tep srdca, potenie a úbytok telesnej hmotnosti)
- Znížená chuť do jedla, úbytok telesnej hmotnosti, znížená hladina albumínu v krvi, vysoká (hyperglykémia) alebo nízka (hypoglykémia) hladina cukru v krvi
- Zápal nervov (spôsobujúci znečítlenie, oslabenie, brnenie alebo pálivú bolesť rúk a nôh), bolesť hlavy, závrat, zmenená chuť
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Dýchavičnosť (dyspnoe), kašeľ, porucha zvuku hlasu (dysfónia)
- Hnačka (vodová, riedka alebo mäkká stolica), zápcha, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, vredy a opary v ústach (stomatitída), porucha trávenia (dyspepsia)
- Kožná vyrážka, niekedy s pľuzgiermi, svrbenie, bolesť rúk alebo chodidiel: vyrážka alebo sčervenenie kože, mravčenie a citlivosť vyvíjajúce sa do súmerného sčervenenia, opuchu a bolesti predovšetkým na dlani ruky a chodidle nohy (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie)
- Bolesť v kĺboch (artralgia), bolesť vo svaloch a v kostiach (muskuloskeletálna bolesť), svalové kŕče
- Nadbytok bielkovín v moči
- Pocit únavy alebo slabosti, horúčka, edém (opuch).

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Závažná infekcia pľúc (zápal pľúc), bronchitída (zápal priedušiek), zápal oka (konjunktivitída)
- Nárast niektorých bielych krviniek, zníženie neutrofilov s horúčkou
- Alergická reakcia, reakcie súvisiace s podaním infúzie lieku
- Znížené vylučovanie hormónov tvorených nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami), nedostatočná funkcia (hypopituitarizmus) alebo zápal (hypofyzitída) podmozgovej žľazy uloženej v lebečnej spodine, opuch štítnej žľazy, cukrovka
- Dehydratácia (znížený objem tekutín v tele), znížené hladiny fosfátu v krvi
- Pocity ako znečítlenie mravčenie (parestézia)
- Počutie pretrvávajúceho zvuku v uchu, aj keď neexistuje žiaden zvuk (tinnitus)
- Rozmazané videnie, suché oko
- Rýchly tep srdca, porucha srdcového rytmu, zápalové ochorenie krvných ciev

- Tvorba krvnej zrazeniny v cieve (trombóza)
- Zápal pľúc (pneumonitída, charakterizovaná kašľaním a ťažkosťami s dýchaním), tekutina okolo pľúc, krvné zrazeniny, krvácanie z nosa
- Zápal čriev (kolitída), zápal podžalúdovej žľazy (pankreatitída), sucho v ústach, zápal žalúdka (gastritída), bolesť v ústach, hemoroidy (zlatá žila)
- Zápal pečene
- Zmena farby kože prejavujúca sa škvrnami (vrátane vitiliga), sčervenenie kože, nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov, zmena sfarbenia vlasov, žihľavka (svrbivá vyrážka), zmena farby alebo abnormálne stmavnutie kože (hyperpigmentácia kože), suchá koža
- Zápal kĺbov (artritída), slabosť svalov, bolesť svalov
- Zlyhanie obličiek (vrátane náhlej straty funkcie obličiek)
- Bolesť, bolesť na hrudi, triaška.
- Celkový pocit choroby (malátnosť)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Kyselina v krvi v dôsledku cukrovky (diabetická ketoacidóza)
- Zvýšené hladiny kyseliny v krvi
- Prechodný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, oslabenie a paralýzu (ochrnutie) končatín (Guillainov-Barrého syndróm); poškodenie nervov spôsobujúce znecitlivenie a zoslabnutie (polyneuropatia); strata schopnosti ohnúť členok, aby sa noha zdvihla (ochrnutie lýtkového nervu); zápal nervov vyvolaný vlastnou reakciou tela, spôsobujúci znecitlivenie, oslabenie, rezavú alebo pálivú bolesť (autoimunitná neuropatia); slabosť svalov a únava bez atrofie (úbytku svalovej hmoty) (myasténia gravis alebo syndróm)
- Zápal mozgu
- Zápal oka (ktorý môže spôsobiť bolesť alebo sčervenenie)
- Zmeny v rytme alebo frekvencii tlkotu srdca, pomalý tep srdca, zápal srdcového svalu
- Prederavenie čriev, zápal dvanástnika, pálenie alebo bolestivé pocity v jazyku (glosodýnia)
- Závažné odlupovanie kože, ktoré môže byť smrteľné (Stevensov-Johnsonov syndróm), ochorenie kože so zhrubnutými škvrnami červenej kože, často so striebřistými šupinami (psoriáza), závažné ochorenie kože, ktoré spôsobuje červené, často svrbiace škvrny, podobné vyrážke osýpok, ktoré začínajú na končatinách a niekedy na tvári a zvyšku tela (multiformný erytém)
- Citlivosť alebo zoslabnutie svalov, ktoré nie je spôsobené cvičením (myopatia), zápal svalov (myozitída), stuhnutosť svalov a kĺbov, zápal svalov spôsobujúci bolesť alebo stuhnutosť (reumatická polymyalgia), poškodenie kosti v čelusti, nezvyčajná spojnica medzi dvoma časťami tela, ako je orgán alebo krvná cieva a iná štruktúra (fistula)
- Zápal obličiek, zápal močového mechúra. Medzi prejavy a príznaky môže patriť časté a/alebo bolestivé močenie, nutkanie na močenie, krv v moči, bolesť alebo tlak v spodnej časti brucha.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- Prechodný a vratný neinfekčný zápal ochranných blán obklopujúcich mozog a miechu (aseptická meningitída)
- Chronické ochorenia spojené s tvorbou zápalových buniek v rôznych orgánoch a tkanivách, najčastejšie v pľúcach (sarkoidóza)
- Znížená funkcia prištítnych teliesok
- Skupina metabolických komplikácií vyskytujúcich sa po liečbe nádoru, ktoré sú charakterizované vysokými hladinami draslíka a fosfátu v krvi a nízkymi hladinami vápnika v krvi (syndróm spôsobený rozpadom nádoru)
- Zápalové ochorenie (najpravdepodobnejšie autoimunitného pôvodu) postihujúce oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu (Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm)
- Zápal nervov
- Bolesť, znížená citlivosť, brnenie alebo slabosť v rukách alebo nohách; problémy s močovým mechúrom alebo črevami vrátane potreby častejšieho močenia, inkontinencia moču, ťažkosti s močením a zápcha (myelitída/transverzálna myelitída)

- Závažné odlupovanie kože, ktoré môže byť smrteľné (toxická epidermálna nekrolýza), zmeny v akejkol'vek oblasti kože a/alebo pohlavného ústrojenstva, ktoré sa spájajú s vysychaním, stenčením, svrbením a bolesťou (sklerotický lišaj alebo iné lišajové ochorenia)
- Chronické ochorenie kĺbov (spondylartropatia), ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda žľazy, ktoré zvlhčujú telo, ako sú slzné a slinné (Sjogrenov syndróm), svalové kŕče (rabdomyolýza)

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili s častotou neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- Stav, pri ktorom imunitný systém vytvára nadmerné množstvo buniek bojujúcich proti infekcii, nazývaných histiocyty a lymfocyty, čo môže vyvolať rôzne príznaky (nazýva sa hemofagocytujúca lymfocytóza).
- Odmietnutie (rejekcia) transplantovaného solídneho orgánu
- Zápal obalu srdca a nahromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálne ochorenia)

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi**. Nepokúšajte sa sami liečiť vaše príznaky inými liekmi.

Zmeny vo výsledkoch vyšetrení

OPDIVO samostatne alebo v kombinácii môže spôsobiť zmeny výsledkov vyšetrení vykonaných vaším lekárom. Medzi ne patria:

- Abnormálne testy funkcie pečene (zvýšené množstvá pečeňových enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy alebo alkalické fosfatázy v krvi, vyššie hladiny odpadového produktu bilirubínu v krvi)
- Abnormálne testy funkcie obličiek (zvýšené množstvá kreatinínu v krvi)
- Zvýšená hladina enzýmu, ktorý rozkladá tuky a enzýmu, ktorý rozkladá škrob
- Zvýšené alebo znížené množstvo vápnika alebo draslíka
- Zvýšené alebo znížené hladiny horčíka alebo sodíka v krvi
- Zvýšené množstvo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu
- Zvýšené hladiny triglyceridov v krvi
- Zvýšené hladiny cholesterolu v krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať OPDIVO

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zatvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote do 25 °C pri dennom svetle až do 48 hodín.

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchováajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo OPDIVO obsahuje

- Liečivo je nivolumab.

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg nivolumabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje buď 40 mg (v 4 ml), 100 mg (v 10 ml), 120 mg (v 12 ml) alebo 240 mg (v 24 ml) nivolumabu.

- Ďalšie zložky sú dihydrát citrónanu sodného, chlorid sodný (pozri časť 2 „OPDIVO obsahuje sodík“), manitol (E421), kyselina pentetová, polysorbát 80 (E433), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie.

Ako vyzerá OPDIVO a obsah balenia

Infúzny koncentrát OPDIVA (sterilný koncentrát) je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať niekoľko svetlých častíc.

Dostupný je v baleniach obsahujúcich buď 1 injekčnú liekovku s objemom 4 ml, 1 injekčnú liekovku s objemom 10 ml, 1 injekčnú liekovku s objemom 12 ml alebo 1 injekčnú liekovku s objemom 24 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublín 15, D15 T867

Írsko

Výrobca

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublín 15, D15 H6EF

Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Príprava a podávanie OPDIVA

Prípravu lieku má vykonať zaškolený personál v súlade s pravidlami správnej praxe, najmä s ohľadom na asepsu.

Výpočet dávky

Na podanie celkovej dávky pre pacienta môže byť potrebná viac než jedna injekčná liekovka koncentrátu OPDIVA.

Monoterapia nivolumabom

Predpísaná dávka pre dospelých je 240 mg alebo 480 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť v závislosti od indikácie.

Melanóm (pokročilý alebo adjuvantná liečba) u dospelých. Predpísaná dávka pre dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 50 kg je 240 mg alebo 480 mg. Pre dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg sa predpísaná dávka podáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky sa vypočíta celková dávka, ktorá sa má podať.

- **Celková dávka nivolumabu** v mg = telesná hmotnosť pacienta v kg × predpísaná dávka v mg/kg.
- **Objem koncentrátu OPDIVA** na prípravu dávky (ml) = celková dávka v mg vydelená 10 (sila koncentrátu OPDIVA je 10 mg/ml).

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom

Predpísaná dávka pre pacienta sa udáva v mg/kg. Na základe tejto predpísanej dávky vypočítajte celkovú dávku, ktorá sa má podať (pozri vyššie).

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom pri malígnom mezotelióme pleury

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom pri pokročilom nádore pažeráka

Predpísaná dávka pre pacienta môže byť na základe telesnej hmotnosti (3 mg/kg) alebo 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri resekovateľnom nemalobunkovom karcinóme pľúc

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri pokročilom nádore pažeráka

Predpísaná dávka pre pacienta je 240 mg alebo 480 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s chemoterapiou pri adenokarcinóme žalúdka, žalúdočno-pažerákového spojenia alebo pažeráka

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg alebo 240 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s ipilimumabom a chemoterapiou

Predpísaná dávka pre pacienta je 360 mg, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom

Predpísaná dávka pre pacienta je 240 mg alebo 480 mg nivolumabu, ktorá sa podáva bez ohľadu na telesnú hmotnosť.

Príprava infúzneho roztoku

Pri príprave infúzneho roztoku **dbajte na zabezpečenie aseptického zaobchádzania s liekom.**

OPDIVO sa môže použiť na intravenózne podanie buď:

- **bez nariedenia**, po prenesení do infúznej nádoby pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky;
- alebo
- **po nariedení** podľa nasledovných pokynov:
 - konečná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu medzi 1 a 10 mg/ml
 - celkový objem infúzie nesmie presiahnuť 160 ml. U pacientov vážiacich menej ako 40 kg nesmie celkový objem infúzie presiahnuť 4 ml na kilogram telesnej hmotnosti pacienta.
 - Koncentrát OPDIVA sa môže nariediť buď s:
 - 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného; alebo
 - 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

KROK 1

- Skontrolujte koncentrát OPDIVA na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby. Injekčnú liekovku nepretrepávajte. Koncentrát OPDIVA je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok. Injekčnú liekovku zlikvidujte, ak je roztok zakalený, je zafarbený alebo obsahuje pevné častice iné ako zopár priesvitných-až-bielych častíc.
- Odoberte potrebný objem koncentráту OPDIVA pomocou vhodnej sterilnej injekčnej striekačky.

KROK 2

- Koncentrát preneste do sterilnej, prázdnej sklenenej fľaše alebo intravenózneho vaku (s PVC alebo polyolefinu).
- Ak je to aplikovateľné, naried'te potrebným objemom 0,9 % (9 mg/ml) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy. Na jednoduchú prípravu možno koncentrát preniesť priamo aj do predplneného vaku s obsahom vhodného objemu injekčného roztoku 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčného roztoku glukózy.
- Infúzny roztok jemne premiešajte krúživým pohybom ruky. Nepretrepávajte.

Podávanie

Infúzny roztok OPDIVA sa nesmie podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. *i.v. push*) ani bolusovej injekcie.

Infúzny roztok OPDIVA podajte **intravenózne počas obdobia 30 alebo 60 minút v závislosti od dávky a indikácie.**

Infúzny roztok OPDIVA sa nesmie podávať infúziou v tom istom čase v tej istej intravenóznej hadičke s ďalšími látkami. Na podanie infúzie použite samostatnú infúznú hadičku.

Použite infúznú súpravu a in-line, sterilný, nepyrogénny filter s nízkou afinitou k bielkovinám (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm).

Infúzny roztok OPDIVA je kompatibilný s:

- PVC obalmi
- Polyolefinovými obalmi
- Sklenenými fľašami
- PVC infúznymi súpravami
- In-line filtrami s polyétersulfónovými membránami s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm.

Po podaní dávky nivolumabu prepláchnite infúznú hadičku 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) injekčným roztokom glukózy.

Podmienky uchovávania a čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka

OPDIVO sa musí **uchovávať v chladničke** (2 °C až 8 °C). Injekčné liekovky sa musia uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. OPDIVO sa nesmie uchovávať v mrazničke.

Zatvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať pri kontrolovanej izbovej teplote do 25 °C pri dennom svetle až do 48 hodín.

Nepoužívajte OPDIVO po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Infúzny roztok OPDIVO

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní od času prípravy bola preukázaná nasledovne (časy zahŕňajú obdobie podávania):

Príprava infúzie	Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní	
	Uchovávanie pri 2 °C až 8 °C chránené pred svetlom	Uchovávanie pri izbovej teplote ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) a izbovom svetle
Nezriedená alebo zriedená 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného	30 dní	24 hodín (z celkového 30 dňového uchovávania)
Zriedená 50 mg/ml (5 %) injekčným roztokom glukózy	7 dní	8 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania)

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok bez ohľadu na zriedenie použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania pri používaní a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nesmú prekročiť 7 dní pri 2 °C až 8 °C alebo 8 hodín (z celkového 7 dňového uchovávania) pri izbovej teplote ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Počas prípravy infúzie sa má zabezpečiť aseptické zaobchádzanie s liekom.

Likvidácia

Nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.